

❖ MEDICINA TRANSFUSIONAL EN ONCOLOGIA

Dra. Claudia Fabiana Bastos*

Dra. Gabriela Beck**

Jefa Int. Departamento de Hemoterapia e Inmunohematología del IOAHR

Bioquímica Departamento de Hemoterapia e Inmunohematología del IOAHR

• INTRODUCCION

Es muy frecuente que los pacientes con cáncer presenten complicaciones hematológicas no oncológicas como la anemia, trombocitopenia, defectos de la hemostasia e infecciones asociadas con la reducción del recuento de granulocitos o linfocitos. El tratamiento apropiado requiere un diagnóstico rápido y correcto.

La terapia transfusional es un procedimiento médico complejo destinado a superar las complicaciones relacionadas con el tratamiento (quimioterapia, radioterapia), las metástasis generalizadas y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH). Los pacientes con cáncer a menudo se encuentran inmunosuprimidos y pueden requerir soporte transfusional crónico. La cirugía oncológica presenta riesgos de hemorragia severa y coagulopatía como consecuencia de diferentes factores como la biología del tumor, los tratamientos pre quirúrgicos (quimio-radioterapia y terapias inmunes), las características anatómicas de la zona quirúrgica (proximidad vascular), la complejidad de la resección, y otros factores (hemodilución, hipotermia y trastornos metabólicos).¹

❖ HEMOCOMPONENTES

Bajo este término se agrupa el conjunto de componentes celulares y plasmáticos obtenidos en el banco de sangre mediante centrifugación de una unidad sangre entera extraída a un donante voluntario sano. La posibilidad de separar los componentes de la sangre dio origen a la **transfusión selectiva**, cuyo principal objetivo es administrar al paciente únicamente lo que necesita, optimizando así la donación de sangre ya que:

- Cada componente es utilizado para tratar un déficit específico
- Cada donante beneficia a más de un paciente
- Cada componente es almacenado en condiciones óptimas de acuerdo a su función y vida media específica

La unidad de sangre del donante se colecta en bolsas plásticas estériles que contienen citrato de sodio como anticoagulante y sustancias conservantes como la glucosa, ácido cítrico, fosfato, adenina y eventualmente sustancias aditivas como el manitol a fin de prolongar el tiempo de conservación de los glóbulos rojos, permitiendo

remover una mayor cantidad de plasma de cada unidad. El uso de bolsas múltiples permite la separación en circuito cerrado estéril de los siguientes hemocomponentes, que se encuentran disponibles en el banco de sangre (ver tabla N°1):

- GRD: Glóbulos Rojos Desplasmatisados
- PFC: Plasma Fresco Congelado
- PQ: Concentrado de Plaquetas
- CRIO: Crioprecipitados

También se pueden obtener hemocomponentes mediante técnicas de hemaféresis

- PDU: Plaquetas de Donante único
- GRAN: Granulocitos de donantes previamente estimulados con factores estimulantes de colonias G-CSF

La transfusión de hemocomponentes tiene por objetivos principales:

- Mejorar la capacidad de transporte de oxígeno mediante la transfusión de GRD
- Corregir y/o prevenir hemorragias y/o coagulopatías asociadas a la neoplasia mediante la transfusión de PQ, PFC Y CRIO
- Tratar infecciones bacterianas o fúngicas resistentes a la antibiótico-terapia en pacientes neutropénicos mediante la transfusión de Granulocitos.

❖ ANEMIA EN PACIENTES CON CANCER

La anemia es un problema frecuente que afecta entre el 30% y 90% de los pacientes con cáncer. La causa de la anemia es multifactorial y puede clasificarse en:

- Defectos de la producción por disminución de la eritropoyesis
 - Disminución de producción de eritropoyetina asociada a injuria renal
 - Deficiencias de hierro, ácido fólico o vitamina B12
 - Compromiso de la médula ósea por metástasis, mielodisplasia o quimioterapia mielosupresora
- Hemólisis:
 - Anemia hemolítica autoinmune asociada principalmente a leucemia linfocítica crónica, linfomas y tumores de ovario
 - Eritrofagocitosis en tumores histiocitarios
 - Procesos microangiopáticos
 - Hiperesplenismo en neoplasias mieloproliferativas, linfoides, o tumores que comprometen el bazo o que inducen hipertensión portal
- Hemorragia:
 - Asociada a tumores gastrointestinales o uterinos

- Período perioperatorio

La anemia disminuye la calidad de vida del paciente y puede causar fatiga (o aumentar la inducida por el cáncer), disnea, depresión y otras comorbilidades.² Además, los pacientes anémicos con tumores de cabeza y cuello, esófago o cuello uterino presentan peores resultados al tratamiento.

La corrección de la anemia se puede lograr por diferentes métodos:

- Eritropoyetina (EPO)
- Aporte de hierro y otros nutrientes
- Transfusión de GRD ³

Si bien el uso de EPO disminuye las transfusiones de GRD en pacientes con anemia asociada a quimioterapia mielotóxica y con una concentración de Hb < 10g/dl, la FDA recomienda desde agosto de 2008 que no sea utilizada en pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora curativa debido a los resultados de ensayos clínicos que indican una disminución de la supervivencia y del control loco-regional del cáncer y un aumento del riesgo de trombo-embolismo aunque los mecanismos involucrados no se conocen y, lo más importante, si el riesgo es igual en todos los pacientes. La EPO puede ser incluida en el tratamiento de pacientes que reciben quimioterapia en forma paliativa⁴

❖ TRANSFUSIÓN DE GRD

Alrededor del 15% de los pacientes con tumores sólidos y anemia asociada al cáncer reciben transfusiones. Los objetivos generales de la transfusión de GRD es el tratamiento de:

1. La hipoxia tisular
2. La anemia aguda asociada a pérdida quirúrgica de sangre
3. La anemia asociada a quimioterapia
4. La descompensación cardiovascular de la anemia crónica.
5. Lograr la oxigenación óptima de los tejidos en pacientes sometidos a terapia radiante

La transfusión de GRD no está indicada como una fuente de suplementos nutricionales para corregir anemia por deficiencia de hierro u otros nutrientes o como expansor de volumen. A pesar de los ensayos clínicos bien realizados no existe un criterio universal sobre la indicación de transfusión de GRD. La estrategia transfusional "restrictiva" (mantener Hb entre 7 - 9g/dL, umbral transfusional Hb < 7g/dL) es al menos equivalente a la estrategia "liberal" (Hb entre 10-12 g/dL, umbral transfusional Hb < 10g/dL) en la mayoría de los escenarios clínicos.

La transfusión de GRD está indicada cuando un paciente estable con síntomas de anemia presenta un nivel de Hb <7 g/dL. Si existen comorbilidades subyacentes importantes (enfermedad cardíaca, enfermedad respiratoria, etc.) la transfusión puede estar indicada con una concentración de Hb entre 7 y 10 g/dl; ya que estos pacientes no tienen buena tolerancia a la anemia. No existe evidencia que indique que mantener la Hb >10g/dl proporcione ningún beneficio terapéutico para los pacientes, de hecho, la estrategia de "hipertransfusión" puede ser perjudicial.

Si bien se recomienda habitualmente la dosis transfusional de dos unidades de GRD en pacientes adultos, la evidencia ha demostrado que el uso de una sola unidad puede ser eficaz y suficiente permitiendo reducir el uso de la sangre hasta en un 25% sin consecuencias clínicas adversas para los pacientes.⁵

❖ TROMBOCITOPENIA

Varias son las causas de trombocitopenia en pacientes con cáncer: infiltración tumoral de la médula ósea, el bazo o ambos; los regímenes quimioterapéuticos mieloablativos que pueden causar trombocitopenia prolongada y la quimioterapia no mieloablativa produce grados variables de trombocitopenia dependiendo del tipo, dosis y número de ciclos administrados. También pueden desarrollar condiciones microangiopáticas que llevan a la destrucción de las plaquetas, incluyendo coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico y vasculitis.⁶ La trombocitopenia de origen inmune se asocia con los síndromes linfoproliferativos y también se produce por la formación de anticuerpos hapteno-dependientes inducidos por fármacos usados comúnmente como la penicilina y cefalosporinas.

❖ TRANSFUSION DE PQ

La dosis estándar para un paciente adulto es de 3×10^{11} plaquetas/ml que se obtiene administrando un pool de 4-6 PQ de banco o un PDU. Una dosis debe aumentar el recuento de plaquetas post-transfusión en un adulto promedio de 35.000 a 40.000/ μ l. La Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) recomienda la transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes adultos de acuerdo con el recuento en las siguientes situaciones clínicas:⁷⁻⁸

- <10.000/ μ l debido a trombocitopenia hipoproliferativa inducida por el tratamiento, y en pacientes estables, sin sangrado.
- <20.000/ μ l previo a la colocación del catéter venoso central.
- <20.000/ μ l en pacientes con fiebre.
- <50.000/ μ l previo a la punción lumbar diagnóstica o cirugía mayor electiva.

- <100. 000/μl en pacientes neuroquirúrgicos o con sangrado en fondo de ojo.

A pesar de estas recomendaciones, continúa el debate sobre la racionalidad, eficacia, y el umbral de las transfusiones profilácticas de plaquetas en pacientes con cáncer y puede variar entre diferentes grupos de pacientes.⁹

Las plaquetas pueden ser disfuncionales y en estos casos debe indicarse la transfusión ante la presencia de sangrado independientemente del recuento. El medicamento que más comúnmente causa disfunción plaquetaria es la aspirina al inhibir irreversiblemente la enzima ciclooxigenasa-1. Otros medicamentos inhiben la función plaquetaria incluyendo otros anti-inflamatorios no esteroides, inhibidores del receptor de adenosina difosfato, inhibidores de la recaptación de adenosina, inhibidores glicoproteína IIB / IIIA, del tromboxano, y antibióticos β-lactámicos.

La respuesta del paciente a la transfusión de plaquetas está influenciada por varios factores: calidad del producto, dosis administrada, compatibilidad ABO, tipo (PDU o PQ banco) y tiempo de almacenamiento de producto.

Otros factores que influyen en la efectividad de la transfusión de plaquetas¹⁰

1. **El estado del bazo:** los pacientes esplenectomizados mostraron incrementos más elevados mientras que aquellos con bazo palpable tenían incrementos de plaquetas más bajos y un menor intervalo de tiempo entre transfusiones.
2. **La administración de anfotericina-B o heparina**
3. **Sangrado**
4. **Fiebre**
5. **Infeción.**

Existen dos cálculos que permiten cuantificar la respuesta del paciente a la transfusión de plaquetas: el incremento recuento corregido (IRC) y el porcentaje de recuperación de plaquetas (PRP). El IRC incorpora área de superficie corporal del paciente y la PPR utiliza volumen total de sangre para evaluar la respuesta a la transfusión de plaquetas.

$$\text{IRC} = \frac{\text{Rto. PQ postranfusión} - \text{Rto. PQ pretransfusión} \times \text{Superficie corporal m}^2}{\text{N}^\circ \text{ PQ transfundidas} \times 10^{11}}$$

$$\text{PRP} = \frac{\text{Rto. PQ postranfusión} - \text{Rto. PQ pretransfusión} \times \text{Vol. Sanguíneo total} \times 100}{\text{N}^\circ \text{ PQ transfundidas} \times 10^{11}}$$

Generalmente es aceptable un IRC >5.000/μL y el PPR debe ser >20%.⁽²⁸⁾

El valor del IRC una hora postransfusión permite evaluar la refractariedad a las PQ:

- ≥ 7.500 es considerado evidencia de una transfusión "exitosa"
- Dos transfusiones con $\text{IRC} \leq 5.000$ es considerado evidencia de refractariedad.

La refractariedad plaquetaria puede ser dividida en 2 grandes categorías:

- **No- inmunomediada**, asociada a las siguientes causas:
 - Esplenomegalia
 - Sepsis
 - Fiebre
 - Sangrado activo
 - Medicamentos
- **Inmunomediada** debido a la presencia de alo-anticuerpos hacia los sistemas:
 - HLA antígenos leucocitarios humanos
 - HPA antígenos específicos de las plaquetas

La mayoría de los casos de refractariedad plaquetaria se deben a causas no inmunes; unos quintos de los casos obedecen a ambas causas. El riesgo de aloinmunización se asocia a transfusión, embarazo y trasplante. Los pacientes refractarios por causas no inmunes muestran algún aumento del IRC dentro de la hora posterior a la transfusión, mientras que esto no ocurre en pacientes con refractariedad de causa inmune. Es necesario identificar a los pacientes con esplenomegalia ya que en ellos el bazo puede secuestrar hasta el 90% de la masa total de plaquetas.

El manejo de la refractariedad a la transfusión de PQ depende de diferentes causas

- **No inmune**
 - controlar las causas asociadas
 - aumentar la dosis de plaquetas transfundidas
- **Inmune**
 - obtención de plaquetas compatibles para los sistemas HLA y/o HPA.

La leucorreducción mediante el uso de filtros apropiados es efectiva para disminuir la aloinmunización y por lo tanto juega un papel importante en manejo de la refractariedad plaquetaria mediada por anticuerpos.

Se han propuesto diferentes estrategias farmacológicas para disminuir el requerimiento transfusional de plaquetas, en especial en pacientes refractarios, como por ejemplo el uso de drogas antifibrinolíticas (ácido ϵ -aminocaproico),

inmunoglobulina intravenosa, inmunoglobulina hiperinmune Anti-D, ciclosporina A, plasmaféresis, inmunoadsorción y transfusión masiva de plaquetas.

Actualmente se encuentran en curso varios ensayos clínicos destinados a demostrar la eficacia del tratamiento con agonistas del receptor de trombopoyetina (por ejemplo, eltrombopag, romiplostim) en la trombocitopenia de pacientes con cáncer.¹¹

❖ ALTERACIONES DE LOS FACTORES DE LA COAGULACION. TRANSFUSION DE PFC Y CRIO

Los pacientes con cáncer pueden presentar anomalías de la hemostasia asociadas al tumor, a la evolución de la enfermedad o por efecto del tratamiento. Las indicaciones clínicas para el uso terapéutico de PFC son:¹²

- Deficiencia de factor de coagulación heredada o adquirida
- Coagulopatía por consumo o coagulación intravascular diseminada
- Transfusión masiva
- Reversión inmediata del efecto de la warfarina en hemorragia activa
- Purpura trombocitopénica trombótica

Las anomalías de los factores de la coagulación pueden ocurrir como resultado de la deficiencia de vitamina K secundaria a desnutrición, diarrea, enfermedad hepática, obstrucción biliar, uso de antagonistas de la vitamina K y la antibióticoterapia.¹³ En este contexto y con resultados de pruebas de coagulación anormales, es necesario administrar vitamina K, PFC, y CRIO como fuente de fibrinógeno para evitar la pérdida significativa de sangre antes de realizar procedimientos invasivos como cirugía, colocación de un catéter central o permanente, entre otros.

Las guías sobre administración de plasma de varias asociaciones profesionales, incluyendo American Society of Anesthesiologists y American College of Pathologists, recomiendan que la corrección de los resultados de las pruebas de coagulación mediante transfusión de plasma previo a la cirugía se realice sólo cuando el RIN se encuentre entre 1,5 y 2,0. No existe justificación para el uso de PFC para revertir la prolongación del RIN en ausencia de sangrado o de procedimientos invasivos. La reversión de una coagulopatía con PFC puede ser problemática ya que generalmente se requiere un gran volumen debido a que la dosis se calcula de acuerdo al peso del paciente, a razón de 10 a 20 ml/kg y esto trae aparejado el riesgo de sobrecarga de volumen asociada a la transfusión. El PFC debe administrarse poco tiempo antes del procedimiento invasivo a fin de asegurar que el beneficio esté presente en el momento

de la hemostasia. Si es necesaria la corrección inmediata de la coagulopatía, debe ser considerado el uso de concentrados de factores de la coagulación que contenga los factores II, VII, IX, y X y las proteínas C y S.

La transfusión de PFC conlleva riesgos de complicaciones potencialmente graves como el TRALI (lesión pulmonar asociada a la transfusión), el TACO (sobrecarga de volumen), ITT (infecciones transmitidas por transfusión), anafilaxia. Las reacciones alérgicas al plasma son comunes y pueden, en raras ocasiones, ser potencialmente mortales.

Las indicaciones de uso de CRIO son:

- Hemofilia A debida al déficit congénito de Factor VIII
- Enfermedad de von Willebrand (EvW) debida al déficit de Factor vW
- Hipofibrinogenemias
- Disfibrinogenemias

Si bien la transfusión de CRIO demostró ser el primer tratamiento verdaderamente efectivo para pacientes con hemofilia A, prácticamente ha sido reemplazado por el aporte de concentrados liofilizados comerciales del factor deficiente.

La forma más común de EvW es aquella que muestra deficiencia relativa de una proteína normal se denomina Tipo 1 y responde al tratamiento con desmopresina (DDAVP). En los pacientes portadores de EvW tipos 2 y 3 se debe controlar el sangrado mediante el aporte de FvW presente en el CRIO. En la actualidad el CRIO se utiliza por su contenido de fibrinógeno. En situaciones clínicas que produzcan pérdida (hemorragia masiva) o consumo de fibrinógeno (CID) puede ser necesario el aporte exógeno a fin de conservar la capacidad de coagulación del plasma. La concentración de fibrinógeno necesaria para mantener la hemostasia debe ser ≥ 100 mg/dL y por lo tanto se considera el punto crítico o umbral transfusional. La dosis se calcula de la diferencia entre la concentración de fibrinógeno actual y la deseada (usualmente ≥ 200 mg/dL), un cálculo aproximado del volumen de plasma del paciente $[(1 - \text{hematocrito}) \times 0,7 \text{ dL/kg} \times \text{masa corporal, o } 30 \text{ dL si no se sabe el peso}]$, y el contenido fibrinógeno habitual en un CRIO (250 mg/unidad)

$$\text{Dosis U} = \frac{\text{Incremento del fibrinógeno deseado (mg/dL)} \times \text{Volumen de plasma (dL)}}{250\text{mg}}$$

La disfibrinogenemia sintomática también puede corregirse con el uso de CRIO. Se pueden inducir estados de fibrinólisis localizada en aquellas cirugías que irrumpen el

lecho prostático, el urotelio o las glándulas salivales ya que en estos tejidos se sintetizan activadores de plasminógeno. En estos casos, hay garantía que el CRIO frene el sangrado, con o sin el uso de terapia anti-fibrinolítica.

❖ TRANSFUSION DE GRANULOCITOS

Las infecciones, en particular las fúngicas, siguen siendo causa de morbimortalidad en pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapia agresiva o trasplante de CPH. El riesgo de infección aumenta cuando el recuento de granulocitos es $<1000/\mu\text{L}$ y se incrementa aún más en base a la duración de la neutropenia.

Durante la década de 1970 el desarrollo de la técnica de aféresis permitió la recolección de granulocitos para realizar transfusiones a pacientes neutropénicos con infecciones graves. La mayoría de estos pacientes no pudieron responder apropiadamente debido a hipoplasia de médula ósea asociada a quimioterapia. La dosis obtenida de donantes estimulados con dexametasona era de 1×10^{10} granulocitos, equivalente sólo al 1-10% de los que una médula normal produciría diariamente en respuesta a una infección grave. Los estudios que informaron sobre éxitos en la utilización de la transfusión de granulocitos eran generalmente aquellos en los que se habían realizado mayores dosis de granulocitos por transfusión, aunque el alto rendimiento era muy difícil de obtener. El desarrollo de drogas antimicrobianas más potentes y la disponibilidad de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) capaz de aumentar los recuentos de granulocitos y movilizar las células madre hematopoyéticas, asociado a los efectos adversos relacionados con la transfusión de granulocitos, desestimó su uso durante décadas. Los beneficios del uso de G-CSF en pacientes condujeron a la posibilidad de utilizarlo para estimular donantes con el fin de recolectar un mayor número de granulocitos para transfusión. Combinando G-CSF con dexametasona, se pueden obtener recuentos de $40.000/\mu\text{l}$ en el donante, con un rendimiento de hasta 8×10^{10} granulocitos por procedimiento.

Un ensayo multicéntrico dirigido por el Programa Nacional de Donantes de Médula Ósea en 5 centros de Estados Unidos estudió a 40 pacientes con infección y neutropenia que recibieron transfusiones de granulocitos. Las tasas de supervivencia con respuesta completa o parcial 4 semanas después de iniciar las transfusiones era de 38% para la infección fúngica invasiva; 40% en bacteriemia/candidemia y 60% para infección bacteriana severa; la evidencia sugiere que la terapia de transfusión de granulocitos es factible y puede ser clínicamente eficaz. Un estudio reciente no mostró beneficio de las transfusiones de granulocitos, excepto en un pequeño subgrupo de pacientes que recibieron dosis muy altas de granulocitos.¹⁴

En la actualidad los donantes son estimulados mediante la administración subcutánea de 5µg/kg G-CSF y de 8 mg de dexametasona vía oral de 8-16 horas antes de la colecta por aféresis, obteniendo rendimientos de más de $>10^{11}$ granulocitos. Se espera que estas transfusiones puedan aumentar el recuento de granulocitos a más de 5.000/µl en muchos pacientes y puede mantenerse con transfusiones sucesivas; por lo tanto, deben administrarse durante un mínimo de 5 días consecutivos. Los granulocitos deben ser transfundidos tan pronto como sea posible luego de la recolección porque el tiempo de almacenamiento es limitado y la infusión no debe tomar más de 2 horas, debe separarse de la infusión de anfotericina al menos 2 horas a fin de evitar complicaciones pulmonares graves, no está claro si esto representa un riesgo importante o se aplica a otros antifúngicos. Las reacciones a las transfusiones de granulocitos son relativamente comunes y generalmente similares a una reacción febril no hemolítica. Las unidades de granulocitos deben ser irradiadas y no deben ser utilizados filtros para leucodepleción.

❖ EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LA TRANSFUSION ¹⁵

Se denomina reacción adversa a la transfusión a la presencia de signos y/o síntomas no deseados durante o después de la administración del hemocomponente. Los pacientes con cáncer, al igual que otros pacientes sometidos a terapia transfusional, están sujetos a la misma serie de complicaciones y/o reacciones adversas a los hemocomponentes. El problema que se presenta en el equipo de salud es evaluar si los signos y síntomas que presentan durante o después de la transfusión, ya que los mismos son inespecíficos, se deben a la enfermedad o a una verdadera reacción y en este último caso determinar la gravedad.

Los efectos adversos pueden clasificarse (ver Tabla N° 2):

De acuerdo con el momento en el cual ocurre en:

- **Inmediatas o agudas** si se desarrollan dentro de las 24 horas de realizada la transfusión
- **Tardías**, aquellas que aparecen luego de las 24 horas.

De acuerdo con el mecanismo etiopatogénico involucrado:

- **Inmunológicas**
- **No inmunológicas.**

Previo a la transfusión de cualquier hemocomponente se debe tomar y registrar la temperatura corporal, la frecuencia respiratoria, el pulso y la tensión arterial con el fin de asegurarse que el paciente está en condiciones de recibir la transfusión y para

tener un parámetro basal que facilite la detección precoz de una reacción adversa asociada a la transfusión. Se debe advertir al paciente o familiar a cargo que comunique cualquier síntoma.

DURANTE LA TRANSFUSIÓN

- Es esencial asegurarse que el paciente sea observado durante y después de la transfusión con el fin de detectar precozmente cualquier evento adverso asociado. Verificar que se tomen y registren los signos vitales del paciente al inicio y a los 15 minutos del comienzo de la transfusión. En este período se producen las reacciones adversas de mayor severidad.
- Adecuar el goteo para alcanzar la tasa de infusión indicada.
- Observar al paciente a intervalos regulares

Si se *sospecha una reacción adversa* asociada a la transfusión inmediatamente se debe:

- Detener la transfusión
- Mantener la vía endovenosa permeable
- Dar aviso al médico
- Comunicarse con el Departamento de Hemoterapia
- Tomar signos vitales
- Verificar identidad del paciente / etiqueta de la unidad
- Conservar la unidad y remitirla al Departamento de Hemoterapia
- Comenzar el tratamiento pertinente.

NOTA: Cualquier efecto adverso asociado a la transfusión debe ser notificado al Departamento de Hemoterapia completando el formulario INFORME DE REACCION TRANSFUSIONAL-HEMOVIGILANCIA

❖ REACCIONES TRANSFUSIONALES AGUDAS

Si bien la reacción febril no hemolítica (RFNH) y las reacciones alérgicas son comunes; no son potencialmente mortales. Las reacciones transfusionales hemolíticas agudas (RHPTA), la sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO), y la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI) son las principales causas de muertes relacionadas con la transfusión. La contaminación bacteriana, anafilaxia y el EICH-TA e hipotensión han sido involucradas en el 1% de las muertes por transfusión.

Los signos y síntomas relacionados con las reacciones adversas asociadas a la transfusión son inespecíficos (ver Tabla N°3).

La incidencia, etiología, presentación clínica y diagnóstico se sintetizan en la Tabla N°4

❖ **REACCIONES POSTRANSFUSIONALES: TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN RHPTA**

Las medidas generales de tratamiento se basan en el soporte cardiovascular y la prevención del fallo renal agudo:

- Hidratación con solución fisiológica al 0.9% y la administración de dopamina a 5-15 μ /Kg/min EV con el fin de tratar la hipotensión y mantener la perfusión renal adecuada.
- Administración de furosemida a 1 a 4 mg/Kg/día (dosis máxima 6mg/Kg/día) o manitol a 0,25-1 g/Kg/min en 15-30 minutos, para mantener la diuresis e incrementar el flujo sanguíneo cortical renal.
- El tratamiento con hemocomponentes o hemoderivados de la hemorragia inducida por coagulación intravascular diseminada.¹⁶

Prevención

- Correcta identificación del paciente y la unidad a transfundir.
- Reagrupamiento ABO de la unidad y del paciente al pie de cama.

❖ **TRALI**

Se basa en la reversión de la hipoxemia progresiva con oxígeno y si fuera necesario, asistencia respiratoria mecánica. El papel de los corticoides es incierto y no está indicado el uso de diuréticos. La tasa de mortalidad oscila de un 5% - 25%. El 80% de los pacientes se recuperan dentro de las 48-96 hs.¹⁷

Prevención: Cualquier donante implicado en un caso de TRALI debe ser diferido permanentemente. No utilizar con fines transfusionales plasma de mujeres multíparas.

❖ **TACO**

Los pacientes con anemia extrema (Hb 4-5g/dL) presentan mayor riesgo debido al estado cardíaco hiperquinético que produce intolerancia a cambios leves del volumen sanguíneo. El diagnóstico diferencial entre TACO de TRALI es dificultoso, aunque la presencia de hipertensión contribuye al de TACO. La conducta al inicio de los síntomas deberá ser detener la transfusión, administrar oxígeno, colocar al paciente en posición sentado, administrar diuréticos y monitorear al paciente.

Tratamiento

- Disminuir el ritmo de infusión o detener la transfusión, según la gravedad de los síntomas.
- Administrar diuréticos (furosemida 1 a 4 mg/Kg/día)
- Administrar oxígeno suplementario. Si el cuadro no cede podría estar indicada una flebotomía

En pacientes susceptibles o con antecedentes de TACO la transfusión deberá administrarse lentamente, a razón de 1 ml/Kg por hora, no utilizar líquidos en paralelo y está indicado, de ser necesario el uso de diuréticos.¹⁸

❖ CONTAMINACIÓN BACTERIANA

El inoculo bacteriano en el hemocomponente es muy bajo como para ser detectado, pero el crecimiento se produce durante la conservación, especialmente en las PQ ya que se mantienen a temperatura ambiente, por lo tanto, son los hemocomponentes principalmente asociados con aparición de sepsis postransfusional. Ya que los GRD se conservan refrigerados, se asocia con un menor riesgo.

La presencia de endotoxinas bacterianas produce los fenómenos fisiopatológicos y las manifestaciones clínicas. Los síntomas pueden aparecer durante la transfusión o dentro de las primeras 4-6 hs de finalizada. La gravedad depende de la virulencia del microorganismo, la concentración de bacterias infundidas y otros factores relacionados con el receptor (inmunosupresión, tratamiento antibiótico, etc). Las manifestaciones clínicas características son fiebre alta, escalofríos, hipotensión, náuseas, vómitos. En los casos severos el paciente puede presentar shock séptico, oliguria, CID. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la RHPTA y la RFNH. La clave del diagnóstico es hacer el cultivo y aislar el mismo microorganismo de la unidad y del paciente.¹⁹

La sobrevida del paciente dependerá del reconocimiento temprano de la reacción: ante la sospecha de sepsis, deberá detenerse de inmediato la transfusión y comenzar el tratamiento de soporte del paciente:

- Cobertura antibiótica de amplio espectro
- Medidas de sostén (hidratación, vasopresores) de acuerdo a la gravedad del cuadro.
- Tomar hemocultivos del paciente
- NO descartar la unidad ni otras soluciones que haya estado recibiendo el paciente durante la transfusión.

La unidad implicada debe ser remitida al Departamento de Hemoterapia a fin de efectuar los controles correspondientes.

❖ REACCIONES ALÉRGICAS Y ANAFILÁCTICAS

Las reacciones alérgicas leves son generalmente benignas y de fácil tratamiento. Sin embargo, pueden conducir a la anafilaxia, cuadro potencialmente mortal que se presenta con hipotensión y dificultad respiratoria. Por lo general, son reacciones de hipersensibilidad tipo 1 mediadas por IgE que activan células cebadas liberando mediadores inflamatorios. Si bien el agente desencadenante no se conoce, estas reacciones ocurren cuando el paciente ha sido previamente sensibilizado a un compuesto presente en el plasma del donante. Entre los alérgenos se encuentran alimentos, medicamentos y otras proteínas del suero como IgA, haptoglobina, C3, C4, transferrina y albúmina. También pueden jugar un papel importante la transferencia pasiva de anticuerpos IgE frente a alérgenos comunes ambientales y la infusión de anafilotoxinas o mediadores de la respuesta biológica como citoquinas, quimioquinas generados durante el almacenamiento de los concentrados PQ.

Los pacientes que presentan síntomas leves, como el prurito o erupción, el tratamiento con un antihistamínico permite, luego de la mejoría sintomática, reiniciar la transfusión bajo estrecha supervisión y a una tasa de infusión más lenta, de acuerdo al criterio médico.

Las reacciones anafilácticas ocurren con mayor frecuencia con el uso de plasma o plaquetas y en general se producen en pacientes con deficiencia de IgA (con los niveles en suero por debajo de 0,05 mg/dl) que han desarrollado anticuerpos Anti-IgA específicos, incluso sin ningún embarazo o transfusión previa ("de origen natural"). Los síntomas de anafilaxia son dificultad respiratoria, sibilancias, estridor, angioedema e hipotensión y obligan a actuar de inmediato para mantener la oxigenación de la sangre y mejorar la TA.

Tratamiento

Reacción alérgica

- Antihistamínicos 25-50 mg difenhidramina
- Corticoides 125 mg de metilprednisolona

Anafilaxia

- Adrenalina IM o SC 1:1000 0.2 a 0.5 ml. Paciente en shock o inconsciente administrar una dilución 1:10.000 (100µg/ml) IV a razón de 1µg/min
- Oxígeno suplementario
- Si hay broncoespasmo y los síntomas respiratorios no responden a la adrenalina; la adición de un agonista β2 o aminofilina

Los pacientes con deficiencia de IgA y anti-IgA deben ser transfundidos con hemocomponentes procedentes de donantes con deficiencia de IgA o utilizar GRD o PQ lavados y evitar la transfusión de PFC.²⁰

❖ RFNH

La RFNH es el efecto adverso inmediato más frecuente de la transfusión en pacientes con cáncer. Se caracterizan por un aumento de 1 - 2°C de la temperatura basal pretransfusional, con o sin escalofríos, durante o dentro de las 4 horas siguientes a la finalización de la transfusión y que se producen con más frecuencia con las transfusiones de PQ que con GRD. La RFNH es un diagnóstico de exclusión: ante la aparición de fiebre durante la transfusión se deberá descartar RHPTA, TRALI, contaminación bacteriana, eventos adversos asociados a la medicación o una infección subyacente. La incidencia en pacientes con cáncer se estima en 6% de las transfusiones de GRD y entre el 20 y 30% de las transfusiones de PQ.

Tratamiento. antipiréticos Ibuprofeno, paracetamol

Prevención

- Uso de hemocomponentes leucorreducidos
- Administración de antitérmicos previo a la transfusión.

❖ REACCIONES HEMOLITICAS AGUDAS NO INMUNOLOGICAS

La hemólisis también puede ocurrir por almacenamiento inadecuado de los GRD, lo que lleva a la lesión térmica, mecánica u osmolar. Existen diversas situaciones capaces de provocar la destrucción de los hematíes de la unidad transfundida o del receptor durante el momento de la transfusión, sin la participación del sistema inmune

- Hemólisis de los hematíes transfundidos por calentamiento excesivo o congelación.
- Contaminación bacteriana de la unidad de sangre.
- Infusión de soluciones hipotónicas dextrosa o medicamentos en paralelo en la vía de la transfusión de GRD.
- Mecánicas, por presión excesiva: agujas de extracción de calibre muy pequeño, válvulas cardíacas mecánicas, circulación extracorpórea.

El único fluido compatible con los hemocomponentes es la solución fisiológica de cloruro de sodio. Los hemocomponentes no deben ser calentados a temperaturas superiores a los 42°C y no deben ser enfriados por debajo de los 2°C. La

administración de inmunoglobulina hiperinmune anti-Rh (IgG anti-D adquirida en forma pasiva) o inmunoglobulina intravenosa (IGIV; que contiene anti-A y anti-B) también puede causar hemólisis.

❖ REACCIONES TRANSFUIONALES TARDIAS

❖ RHPTT

Son las reacciones hemolíticas más frecuentes, se estima que son cinco a diez veces más comunes que las RHPTA, aunque su frecuencia está relacionada directamente con el esfuerzo que se realice en detectarlas. Las reacciones clínicamente detectables se estiman en aproximadamente 0,05 a 0,07 % de receptores

Las RHPTT pueden aparecer entre 3 y 10 días posteriores a la transfusión de GRD aparentemente compatibles en pacientes portadores de anticuerpos antieritrocitarios de bajo título que resultan indetectables durante las pruebas pretransfusionales. Luego de la transfusión de GRD portadores del antígeno correspondiente se produce una respuesta anamnésica con un rápido aumento en el título de anticuerpo. Estos anticuerpos son IgG y reconocen antígenos del Kidd, Duffy, Kell, Rh, y los sistemas de MNS, producen hemólisis extravascular. Los pacientes pueden presentar debilidad e ictericia y el laboratorio caídas en el nivel de Hb, microesferocitos circulantes, aumento de los niveles de LDH y bilirrubina, y un resultado positivo en PAD.

Desde el punto de vista inmunohematológico se deberá realizar la identificación del anticuerpo involucrado en la RHPTT a fin de seleccionar unidades carentes del correspondiente antígeno para las próximas transfusiones.

❖ EICH-AT

La probabilidad de ocurrencia de EIVH AT luego de una transfusión, está directamente relacionada con el grado de disparidad inmunológica entre el injerto y el paciente, con el número y viabilidad de linfocitos contenidos en el injerto y con la incapacidad del paciente para desarrollar una respuesta inmune contra él. La incidencia es desconocida, pero se estima que la EICH-AT ocurre hasta en 1% de los pacientes con neoplasias hematológicas o enfermedades linfoproliferativas; por lo tanto, los pacientes con enfermedades oncohematológicas son una población de riesgo para EIVH-AT: han sido reportados casos en pacientes con leucemias agudas bajo intenso tratamiento de quimioterapia principalmente con drogas altamente inmunosupresoras como la fludarabina, un análogo de la purina; los pacientes con enfermedad de Hodgkin son de alto riesgo debido al estado de inmunodeficiencia asociado; si bien los pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin parecen ser menos susceptibles a adquirir EIVH-AT, algunos casos también han sido comunicados.

Actualmente el tratamiento en pacientes con tumores de órganos sólidos ha cambiado, siendo más intensamente mieloablativo e inmunosupresor, condición que los hace susceptibles a desarrollar EIVH AT. Se han comunicado casos en pacientes con neuroblastomas, rhabdomyosarcoma, cáncer de vejiga y cáncer de pulmón.

Clínicamente, EICH AT es similar a la enfermedad injerto contra huésped asociada al trasplante de células madre, pero a diferencia de este último, se presenta precozmente, generalmente ≤ 2 semanas de la transfusión y produce supresión de la médula ósea. Debe sospecharse EICH AT ante un paciente que presenta una erupción con fiebre, diarrea, colestasis, náuseas, vómitos y pancitopenia. El diagnóstico suele ser clínico, con el apoyo de las biopsias de la piel, el hígado o el tracto gastrointestinal, y, a veces con técnicas moleculares para determinar quimerismo genético. La tasa de mortalidad es alta porque no ha sido comprobada la eficacia de ningún tratamiento y la neutropenia causada por EICH AT es severa.

Prevención: la mejor estrategia de prevención es la irradiación gama de los componentes celulares, con el objetivo de inhibir la proliferación de linfocitos T inactivándolos, pero reservando de la función de las otras células.²¹

❖ PURPURA POSTTRANSFUSIONAL

Es una enfermedad auto limitada con recuperación del recuento de plaquetas normal dentro de las tres semanas. El tratamiento incluye infusión de gammaglobulina endovenosa, sola o en combinado con corticoides. En pacientes con hemorragia grave pueden beneficiarse con las transfusiones de plaquetas antígeno negativo.

❖ ALOINMUNIZACIÓN A GLÓBULOS ROJOS

La transfusión de GRD puede inducir la formación de aloanticuerpos, que puede causar grandes problemas en los pacientes crónicamente transfundidos, en especial en aquellos con diagnóstico de síndrome mielodisplásico.

Aunque se han sugerido factores clínicos que afectan la tasa de aloinmunización, como por ejemplo la inmunogenicidad del antígeno, el número y la frecuencia de las transfusiones, el sexo, la edad del receptor, y la enfermedad de base, predecir qué paciente formará uno o más aloanticuerpos después de cada transfusión de GRD no es posible. Sanz y col.²² informaron que la aloinmunización ocurrió en el 15% de los pacientes dependientes de transfusiones con síndromes mielodisplásicos o leucemia mielomonocítica crónica y que la incidencia de aloinmunización aumentó con el número de unidades transfundidas.

Debe tenerse en consideración que una vez que un paciente se sensibiliza, es esperable que responda a transfusiones futuras generando nuevos aloanticuerpos contra otros antígenos eritrocitarios. Si bien la tasa de sensibilización en pacientes con

tumores sólidos es menor que la población general, es necesario conocer el riesgo y evitar las transfusiones innecesarias a fin de para prevenir la ocurrencia de RHPTT debido a que los anticuerpos pueden hacerse indetectables en las pruebas pretransfusionales con el correr del tiempo.

❖ INTERFERENCIA EN LAS PRUEBAS DE RUTINA DEBIDAS AL TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS MONOCLONALES (AcMo). DARATUMUMAB

La interferencia producida por algunas drogas es un fenómeno bien conocido en la medicina transfusional.²³ Esta interferencia es diferente para cada medicamento y método analítico utilizado. Para muchas drogas, la interferencia con las pruebas de laboratorio es desconocida y, a menudo, se descubre por casualidad, por ejemplo, cuando se encuentran resultados de laboratorio inesperados que no pueden explicarse por la condición del paciente.

Los AcMo representan una nueva clase de agentes terapéuticos que se utilizan cada vez con mayor frecuencia en una variedad de afecciones patológicas, que incluyen tumores sólidos, leucemia, infecciones y enfermedades cardiovasculares e inflamatorias ²⁴. Una ventaja del uso de AcMo se basa en la especificidad de unión entre un antígeno en la célula blanco y el fármaco. Debido a que las pruebas de laboratorio inmunohematológico se basan en la interacción antígeno-anticuerpo, la posible interferencia de AcMo en la medicina transfusional se considera un problema creciente. Por ejemplo, varios AcMo (siltuximab, rituximab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, bevacizumab, adalimumab y ofatumumab) demostraron previamente que generan resultados falsos positivos en la electroforesis de proteínas séricas y de inmunofijación, pruebas que se usan para el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) o macroglobulinemia de Waldenstrom ²⁵

El daratumumab es un AcMo con especificidad anti-CD38. El antígeno CD38 se expresa en la superficie de varios tipos de células del sistema inmune: linfocitos CD4+, linfocitos CD8+, células plasmáticas o plasmocitos y células NK como así también en la superficie de los glóbulos rojos (aunque en niveles muy bajos) y está sobreexpresado en algunas células malignas como las del Mieloma Múltiple.

Aunque no se han descriptos eventos adversos debido a la unión Ag-Ac, todos los pacientes que recibieron daratumumab mostraron panaglutinación en las pruebas de antiglobulina indirecta (utilizadas rutinariamente para la detección de anticuerpos irregulares de grupo sanguíneo), dificultando seriamente la selección de

hemocomponentes lo que provocó retrasos en la disponibilidad de unidades adecuadas para la transfusión de estos pacientes.

El daratumumab se une al antígeno CD38 presente en la superficie de los glóbulos rojos provocando entonces la aglutinación al agregar suero antiglobulina humana. Debido a que el antígeno CD38 es sensible al tratamiento con agentes reductores como el ditriotreitól (DTT), el tratamiento con este agente es uno de los métodos utilizados para atenuar el efecto del AcMo ya que disipa la panaglutinación permitiendo así realizar las pruebas inmunohepatológicas de rutina.

El Servicio de Medicina Transfusional debe estar al tanto de aquellos pacientes con requerimiento transfusional que reciben daratumumab antes de realizar las pruebas cruzadas a fin de evitar demoras en la obtención de sangre compatible.

❖ **ALOINMUNIZACIÓN A PLAQUETAS**

Debido a que las plaquetas expresan antígenos plaquetarios específicos y HLA, también pueden inducir la formación de aloanticuerpos. La sensibilización puede ser causada por embarazos, transfusión o trasplante y conducir a la refractariedad plaquetaria

La mejor estrategia para prevenir la refractariedad plaquetaria es evitar la aloinmunización utilizando exclusivamente GRD y PQ leuco-reducidas.

❖ **INMUNOMODULACIÓN ASOCIADA A LA TRANSFUSIÓN - TRIM**

La transfusión de hemocomponentes puede iniciar reacciones inmunológicas que resultan de la interacción entre anticuerpos sintetizados o adquiridos por el receptor y antígenos asociados con componentes celulares o humorales en los hemocomponentes transfundidos. La administración de hemocomponentes puede inducir profundos efectos negativos en el sistema inmune humano, una condición denominada inmunomodulación asociada a la transfusión (TRIM)

La TRIM se refiere a la depresión o activación transitoria del sistema inmune asociado a la transfusión de hemocomponentes. Aunque la TRIM es generalmente reconocida como una entidad clínica de importancia biológica, su mecanismo e implicancia clínica son objeto de controversia. Muchos estudios observacionales iniciales sugirieron efectos tanto benéficos como adversos en la evolución del paciente. La administración de la transfusión de sangre alogénica puede tener consecuencias para la función inmune en todas las poblaciones de pacientes, pero especialmente en pacientes con cáncer, debido a la disminución de la inmunidad celular. Se ha especulado sobre los posibles efectos adversos como consecuencia del TRIM. Estos incluyen un mayor

riesgo de infección posoperatoria, neumonía intrahospitalaria, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, disminución de la supervivencia después de la cirugía del cáncer, tendencia a la recurrencia temprana de algunos tipos de cáncer y la mortalidad a corto plazo. Los estudios retrospectivos indican que la transfusión causa alteraciones sustanciales en el medio anti-inflamatorio/pro-inflamatorio del receptor que podría conducir a la inmunosupresión, la promoción de recurrencia de tumores sólidos y una mayor susceptibilidad a la infección primaria y reactivación viral.²⁶

Al explorar la fisiopatología de TRIM, se identifican rápidamente las diversas variables que pueden contribuir al crecimiento, el anclaje y la diseminación del cáncer. La atención se ha centrado en el papel que juega el sistema inmune en la oncogénesis desde la observación original de Penn en 1970. Penn mostró que los receptores de trasplantes de órganos sólidos mantenidos en inmunosupresión tenían un 5-6% de riesgo de desarrollar un cáncer “*de novo*” en los primeros años pos trasplante.²⁷

Los efectos del TRIM en pacientes con cáncer han sido postulados desde 1981 aunque aún no se conocen completamente. Más de cien estudios en los últimos 30 años dan cuenta de la relación entre la transfusión alogénica perioperatoria y la recurrencia del cáncer. A pesar de que la mayoría son estudios no aleatorios, observacionales y retrospectivos, aproximadamente la mitad sugieren que los pacientes que reciben transfusiones tienen peores resultados que aquellos que no en términos de recurrencia o incluso la muerte debida a la recurrencia. También existen dudas respecto a la asociación reportada entre la transfusión alogénica y el acortamiento del intervalo libre de enfermedad, disminución de la supervivencia global y la recurrencia temprana de cáncer, en pacientes que recibieron transfusión perioperatoria. Se ha sugerido que la TRIM es el mecanismo responsable, y el efecto de la transfusión es independiente del tipo de cáncer, el estadio, y otras complicaciones. La mejor evidencia clínica publicada hasta la fecha relacionada con la transfusión perioperatoria y la recurrencia es en el cáncer colorrectal.

Es probable que los leucocitos presentes en la transfusión alogénica sean los responsables de la mayoría de los efectos observados o postulados en la TRIM. Los mecanismos asociados a células incluyen los antígenos HLA Clase II y las células dendríticas presentadoras de antígenos presentes en la sangre alogénica transfundida.

En modelos animales, los leucocitos alogénicos transfundidos afectan la inmunidad celular, identificándose un cambio en la respuesta inmune de Th1 a Th2, reducción de la actividad de células NK, disminución de la reactividad de linfocitos mixtos, y disminución de la relación CD4/CD8.

El fenómeno de microquimerismo que ocurre cuando la compatibilidad HLA entre el donante y el receptor permite la persistencia de algunos linfocitos y células presentadoras de antígeno del donante en la circulación o los órganos del receptor de la transfusión, como resultado de la regulación de la respuesta inmune del receptor. El microquimerismo puede llevar a la liberación de factor de crecimiento transformante β (TGF β) e interleuquinas 4 y 10 desde las células Th2. Estos productos biológicos inhiben la producción de células Th1 y el funcionamiento normal de otras células que intervienen en la inmunidad celular. Los leucocitos contaminantes liberan factores solubles bioactivos durante el almacenamiento.

Se ha acumulado evidencia de que TRIM representa un conjunto complicado de respuestas fisiológicas que incluyen efectos inmunosupresores y proinflamatorios mediados por leucocitos residuales, células apoptóticas y numerosos modificadores de la respuesta biológica tales como citoquinas, mediadores solubles y péptidos HLA solubles, así como micropartículas (MPs) derivadas de células, micro vesículas extracelulares (VEs) y hemoglobina libre ²⁸.

Los mecanismos por los cuales se produce el TRIM incluyen la supresión de la actividad de las células citotóxicas y los monocitos, la liberación de prostaglandinas inmunosupresoras, la inhibición de la producción de interleuquina-2 (IL-2) y un aumento en la actividad de las células T supresoras y reguladoras (Ts y Treg).

Se han sugerido dos mecanismos de la TRIM: uno es dependiente de HLA y dirigido contra la inmunidad adaptativa y el segundo, que es leve y no específico, dirigido contra la inmunidad innata.

Los pocos leucocitos viables y sus vesículas extracelulares remanentes luego de la leuco-depleción aún pueden modular la respuesta inmune en el receptor ²⁹. Las concentraciones de citoquinas siguen siendo un problema no menor asociado a la transfusión.

Los cambios inducidos por los leucocitos residuales y las células apoptóticas presentes en los GRD almacenados dan como resultado la generación de TGF- β , IL-12, IL-1 β e IL6. El TGF- β suprime la actividad de las células NK y produce, junto con el TNF- α la activación de las células Treg ³⁰. Dentro del microambiente tumoral, TGF- β participa en la degeneración osteoclástica de la matriz ósea necesaria para el establecimiento de metástasis ^{31,32}.

Aunque TGF- β está indicada como la principal citoquina inflamatoria/inmunosupresora relacionada con la transfusión ³³, los GRD también contienen lípidos no polares y una mezcla de liso-fosfatidilcolinas proinflamatorias (liso-PC) que modulan la actividad de las células NK y T y promueven la producción de citoquinas proinflamatorias y

eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) Los efectos globales de estas sustancias biológicas son la inmunosupresión y la promoción de tumores ³⁴⁻³⁶.

Las células sanguíneas y los tejidos generan poblaciones heterogéneas de micropartículas MP, también llamadas vesículas extracelulares, VEs, que son microvesículas que varían desde aproximadamente 50 nm hasta 1 µm de diámetro. En condiciones fisiológicas normales, los MP se expulsan continuamente a la circulación desde las membranas de todas las células viables, tales como megacariocitos, plaquetas, glóbulos rojos, leucocitos y células endoteliales. El desprendimiento de MP también puede ser desencadenada por la activación patológica de los procesos inflamatorios y la activación de la coagulación, la fibrinólisis, los sistemas de complemento o incluso por el estrés en la circulación. Por lo tanto, se espera que el procesamiento *ex vivo* de la sangre en sus componentes durante la aféresis, la centrifugación, la reducción de patógenos ³⁷, el contacto con las superficies y el almacenamiento se agregue al pool ya variable de MP de cada donante. Estructuralmente, los MP tienen una capa de bi-fosfolípidos que expresa fosfatidilserina con alta carga negativa procoagulante y expresa varios receptores de membrana ³⁸. Fisiológicamente, transportan moléculas bioactivas como lípidos, proteínas o ácido nucleico entre células y, por lo tanto, cuando se transfunden pueden transferir información genética como miARN a células inmunocompetentes que juegan un papel inmunomodulador ³⁹. Se ha demostrado que los GRD contienen una población mixta de MP, no todos originados en los eritrocitos. La concentración de los diferentes VEs (VEs de los GRD y de otras células), su composición, así como sus efectos en la calidad del hemocomponente varían dependiendo del método utilizado para producir las unidades de GRD pero los datos están influenciados por la metodología utilizada ⁴⁰. Los estudios del potencial inmunomodulador de los VE de productos sanguíneos han surgido en la medicina transfusional ⁴¹. Las VE pueden contribuir con el cebado de los neutrófilos y la activación y promoción de la inflamación en pacientes transfundidos con sangre almacenada cercana al vencimiento ⁴². También se ha demostrado que los MPs derivados de plaquetas (MPP) que expresan CD40L pueden suministrar señales a las células B para estimular la producción de inmunoglobulina G (IgG) y la respuesta inmune en apoyo de las células T CD4 + ^{43,44}. Los componentes sanguíneos lábiles también contienen MP que expresan fosfatidilserina derivadas de las células apoptóticas. Alternativamente, los VEs que expresan fosfatidilserina también pueden derivar de leucocitos, o pueden estar ya presentes en el plasma, tales como los MPP. La mayoría de los GRD y plasma contienen algunas plaquetas residuales que, tras el procesamiento y el almacenamiento, pueden liberar una considerable cantidad de TGF-β biológicamente

activo y RANTES, aunque a menudo la concentración medida inmunológicamente se utiliza como el indicador de calidad del proceso de obtención del producto final. Por lo tanto, pueden influir en los primeros mecanismos de defensa fisiológica como inflamación o coagulación y desencadenar la producción de factor tisular (FT) ⁴⁵. Además, los EV pueden aumentar la producción de quimioquinas y citoquinas, estimular la proliferación de células T e inducir la producción de TNF- α por los monocitos. Por otra parte, los MP derivados de plaquetas pueden contener una gran cantidad de factores de crecimiento incluyendo VEGF y TGF- β así como TGF- α , todos capaces de interactuar directa o indirectamente con el sistema inmune ⁴⁶⁻⁴⁸.

Los cánceres sólidos no pueden crecer más allá de un tamaño limitado sin un suministro adecuado de sangre: las células cancerosas que expresan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) pueden crecer y producir metástasis, mientras que las que no lo expresan dependen de VEGF derivado de las plaquetas o MPP ya que la capacidad de los PMP para mejorar la angiogénesis está mediada por VEGF. Además, los MPP administran otras citoquinas plaquetarias como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), TGF β -1 y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (FGFb) que también tienen efecto promotor tumoral como actividad proangiogénica ⁴⁹.

Los datos clínicos patológicos también sugieren que el sistema linfático es una vía esencial de propagación de tumores sólidos con ganglios centinelas que proporcionan información significativa durante la estadificación. La linfangiogénesis también está, en parte, bajo el control de VEGF ⁵⁰ que podría originarse en el entorno tumoral mediante MPP. En modelos experimentales murinos, una inyección intravenosa de células de cáncer de pulmón cubiertas con MPP desencadenó un aumento significativo en su potencial metastásico ⁵¹. Los MPP promueven la invasividad del tumor de próstata, al menos en parte estimulando la producción de metaloproteinasa-2 de matriz; pueden tener un valor predictivo en pacientes con cáncer de próstata refractario a hormonas que reciben quimioterapia ⁵². Además, los MPP procoagulantes también pueden afectar el microambiente del cáncer de mama que correlaciona con un tamaño tumoral mayor ⁵³. Por lo tanto, los MPP juegan un papel importante en la progresión y diseminación tumoral ⁵⁴. Además, los MP que expresan fosfatidil serina influyen en la inflamación y la coagulación, lo que probablemente desencadena la expresión de factor tisular por células tumorales que encienden un ciclo de activación de trombosis/cáncer.

A medida que los eritrocitos en GRD envejecen en condiciones de almacenamiento hipotérmico, los componentes metabólicos se agotan y las membranas celulares se alteran con la formación de VE y la liberación de hemoglobina como hemoglobina libre o unida a VE en el ambiente circundante, reaccionando con el óxido nítrico (NO), principal componente vasodilatador. El aumento del consumo de NO conduce a la vasoconstricción, hipertensión y lesión vascular, pudiendo aumentar la inflamación después de la transfusión. El rol que juega el NO en la progresión del cáncer no está bien caracterizado. Los mecanismos moleculares subyacentes a las funciones biológicas del NO incluyen, además de su reacción con las proteínas hemo, la regulación de la actividad de las proteínas a través de la modificación de los residuos tiol ^{55,56}.

Entre sus muchos roles en la biología celular, el NO se ha asociado desde hace tiempo con cáncer tanto como agente pro-tumorigeno como antitumoral. La naturaleza dual de esta molécula de señalización en entornos variados es atribuible a sus efectos temporales y dependientes de la concentración que producen diferentes fenotipos ^{57,58}. Se desconoce si el hemo unido a VE y la hemoglobina libre participan indirectamente en la proliferación tumoral en pacientes transfundidos.

En conclusión, el TRIM probablemente contribuya al resultado negativo observado en pacientes transfundidos en el contexto de tratamiento para el cáncer.

Cada unidad de GRD es probablemente única debido a un específico marco metabólico dependiente de la lesión por almacenamiento

- ❖ El papel desempeñado por la transfusión en la progresión del cáncer definitivamente involucra varios factores distintos de TRIM, y deberá explorarse el rol de las VE y las citoquinas. También es importante tener en cuenta que una mejor comprensión de las variables de los donantes, incluido el papel que podría desempeñar el microbioma del donante en la inmunomodulación ⁵⁹, así como la metabolómica y proteómica ⁶⁰ de la sangre almacenada puede allanar el camino para una mejor comprensión de TRIM en general y su impacto en la progresión del cáncer.

❖ ENFERMEDADES INFECCIOSAS TRASMITIDAS POR TRANSFUSIÓN - ITT

La mayoría de las ITT son producidas por virus, bacterias o parásitos. A pesar de que toda la sangre donada se somete a pruebas de escrutinio serológico obligatorias para ITT, existe riesgo potencial de transmitir infecciones con la transfusión de

hemocomponentes preparados en el banco de sangre, debido a la presencia del denominado “período de ventana”, lapso en el cual un donante puede estar infectado a pesar de que los resultados de las pruebas sean no reactivas. Luego de la pandemia de SIDA, se han tomado más medidas para aumentar la seguridad transfusional que en toda la historia previa de la transfusión, con lo que se ha convertido en una de las prácticas más seguras en los países desarrollados. El riesgo de contraer una ITT es muy bajo y los informes muestran que ha disminuido considerablemente desde la implementación de las técnicas de detección de ácidos nucleicos.

De acuerdo con los datos publicados por la Asociación Americana de Bancos de Sangre en la edición N° 18 del Manual Técnico ⁶¹, el riesgo de adquirir una infección por HIV es de 1:1.500.000; el de HBV 1:280.000 1: 357.000; el de transmitir HCV es de 1: 1.100.000. Estos datos no pueden aplicarse a la realidad de nuestro país por varias razones ya que por ejemplo nuestros donantes de sangre son, en gran proporción, donantes de reposición o familiares que donan sólo una vez, por lo cual no es posible realizar el seguimiento. Por otro lado, es sabido que el hecho de no ser donantes altruistas hace que el producto sea menos seguro, lo cual se evidencia por la mayor prevalencia de marcadores de ITT en donantes de reposición en comparación con los donantes voluntarios no relacionados.

Toda la sangre donada debe ser analizada para descartar los siguientes marcadores:

- **Virales**

- Anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana HIV
- Antígeno p24 del HIV
- Anticuerpos contra el virus de la hepatitis C HCV
- Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B HBV
- Anticuerpos contra el core del virus de la hepatitis B HBV
- Anticuerpos contra el virus Linfotrófico T humano I y II HTLV IyII

- **Bacterianos**

- Anticuerpos contra el Treponema Pallidum, agente infeccioso de la sífilis
- Anticuerpos contra la Brucella sp, agente etiológico de la brucelosis

- **Parasitarios**

- Anticuerpos contra Tripanosoma cruzi, agente de la enfermedad de Chagas (par serológico)

Es importante destacar que en otras regiones y países se han descrito otros agentes infecciosos asociados a la transfusión de hemocomponentes, como por ejemplo la

transmisión de Malaria en países tropicales como el área del Caribe, Brasil y Paraguay, y se han incluido preguntas a los donantes referidas a la exposición al Dengue.

En el año 2000 se presentó en EEUU una epidemia de la Enfermedad del Virus del Nilo, infección transmitida por la picadura del mosquito que puede ser transmitida por transfusión; se han comunicado varios casos de infección seguida de muerte por transmisión transfusional. Los bancos de sangre del Reino Unido se vieron sacudidos por la aparición de un nuevo agente emergente: el CJDv, una variante de Creutzfeld-Jacob que puede transmitirse por la transfusión de acuerdo con la evidencia existente a la fecha.

La OMS ha definido que todo afectado por SARS debe evitar donar sangre hasta 3 semanas después de la infección aguda clínica a fin de evitar la transmisión transfusional.

La sangre es un producto biológico que debe ser considerado como un medicamento y por lo tanto el riesgo de la terapia transfusional no es cero.

En nuestro Instituto, además de la serología de carácter obligatorio según la Ley 22990 se realizan, por derivación a un centro de referencia, técnicas de biología molecular que permiten detectar los ácidos nucleicos de los virus de HIV, HCV y HBV, reduciendo de esta forma el período de ventana serológico. La reducción media estimada del periodo ventana sería de un 42% para el VHB (de 59 a 34 días), de un 27-50% para VIH (de 22 a 11 días) y de un 62- 65% para el VHC (de 66 a 13 días), reduciendo proporcionalmente el riesgo.

Además de los donantes, los pacientes también son estudiados para conocer su estado serológico para los virus de HCV, HBV y HIV previo a una cirugía, transfusión o tratamiento quimioterápico.

En aquellos pacientes que pudieran manifestar signos de Hepatitis B oculta se realiza además detección de anticuerpos anti-antígeno de superficie de HBV (anti-HBsAg) para evaluar la necesidad de realizar inmunización.

❖ **HEMOCOMPONENTES MODIFICADOS**

• **LEUCORREDUCCION DE HEMOCOMPONENTES**

El contenido de leucocitos en diferentes hemocomponentes varía entre 1×10^9 en sangre entera a $<0,6 \times 10^6$ en el PFC; la reducción del número por debajo de 5×10^6 leucocito por componente puede lograrse mediante el uso de filtros de leucorreducción

o métodos de aféresis.⁶² Los beneficios del uso de hemocomponentes leucorreducidos son:

- La disminución de la frecuencia de la reacción febriles no hemolíticas (RFNH)
- Disminución de la sensibilización HLA
- Disminución de la probabilidad transmisión de citomegalovirus (CMV) a través de transfusión

La leucorreducción puede disminuir significativamente las RFNH y disminuir TRALI y TACO. Presumiblemente, esto ocurre a través de la reducción de los niveles de lípidos bioactivos y CD40L soluble en GRD leucorreducidos, que son producidos por los leucocitos remanentes en el producto. A medida que el tiempo de almacenamiento aumenta, aparecen cambios en los glóbulos rojos: disminución de los niveles de ATP, y 2,3 difosfoglicerato y deformabilidad debido a que los leucocitos donantes liberan citoquinas y mediadores lipídicos que pueden afectar a los neutrófilos en función del tiempo de almacenamiento de los GRD. Por lo tanto se recomienda la leucorreducción pre-almacenamiento a fin de disminuir la liberación de metabolitos y componentes celulares en el producto.

La leucorreducción también puede ser eficaz en la disminución de la aloinmunización y la refractariedad plaquetaria. Esto es especialmente relevante para los pacientes con cáncer, ya que pueden recibir numerosas transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos durante su ciclo de tratamiento.

La infección por CMV no es peligrosa para la vida de receptores inmunocompetentes, pero en pacientes con cáncer severamente inmunosuprimidos que no han sido infectados previamente, puede resultar potencialmente fatal. No es posible realizar pruebas serológicas de tamizaje ya que la población adulta muestra una seroprevalencia >50%. El CMV es un virus leucotrópico y no está presente en glóbulos rojos, plaquetas o plasma de donantes sanos. La leucorreducción disminuye la probabilidad de transmisión de CMV, y los productos leucorreducidos son considerados seguros para la prevención de la infección por CMV y es equivalente a elegir donantes con anticuerpos anti-CMV negativo. Un estudio reportó que el uso de hemocomponentes celulares des-leucocitados disminuyó de 2,4% a 1,3% la infección por CMV y de 2,4% a 0% la enfermedad por CMV.⁶³

• IRRADIACION DE HEMCOMPONENTES

Las recomendaciones para la irradiación de hemocomponentes se sustentan en:

1. El conocimiento que existe acerca de las poblaciones de pacientes en riesgo de desarrollar EIVH-AT, teniendo en cuenta que la probabilidad de ocurrencia de EIVH-AT luego de una transfusión, está directamente relacionado con el

grado de disparidad inmunológica entre el injerto y el paciente, con el número y viabilidad de linfocitos contenidos en el injerto y con la capacidad del paciente para desarrollar una respuesta inmune ante el injerto.

2. La comunicación de casos de EIVH-AT en diferentes contextos clínicos

El primer caso fue comunicado en 1961 y la implementación de la irradiación de los componentes celulares por los centros de referencia de trasplante hematopoyético se ve reflejada en los escasos reportes de EIVH-AT. Los pacientes sometidos a trasplante hematopoyético autólogo también pueden padecerlo.

Los hemocomponentes provenientes de donantes consanguíneos deben ser irradiados siempre, independientemente del estatus inmunológico. Esto se debe a que como donante y receptor comparten un haplotipo HLA, el paciente no reconoce las células del donante como extrañas y por lo tanto no las elimina, presentando un riesgo potencial para EIVH-AT.

La recomendación es que todos los productos sanguíneos celulares deben ser irradiados, con un mínimo de 25 Gy, antes de la transfusión a todos los pacientes en riesgo. La leucorreducción no previene EIVH-AT.

• HEMAFÉRESIS

La hemaféresis terapéutica abarca el tratamiento de las enfermedades mediante la remoción de componentes o sustancias sanguíneas específicas utilizando separadores celulares. El principio del método se basa en la centrifugación de sangre anticoagulada que, por diferencia de densidad específica, se superpone en diferentes capas permitiendo la remoción de un componente específico y la re-infusión del resto de la sangre junto con fluidos de reemplazo. Dependiendo del componente removido la hemaféresis se denomina:

- **Plasmaféresis o recambio plasmático** intensivo cuando el producto removido es el plasma. El volumen es reemplazado por el aporte de fluidos que puede ser PFC o soluciones de albúmina humana al 6%
- **Citaféresis o remoción de células** que a su vez toman el nombre del elemento forme removido:
 - **Eritroaféresis**, remoción de eritrocitos
 - **Leucaféresis**, remoción de leucocitos:
 - Linfocitaféresis remueve linfocitos
 - Granulocitaféresis remueve o recolecta granulocitos
 - **Trombocitaféresis** remoción de plaquetas

- **Fotoféresis extracorpórea** es un procedimiento que consiste en la recolección de células malignas T CD4+ mediante leucaféresis, el tratamiento *ex vivo* con 8-metoxisoralén y luz UVA y la subsiguiente reinfusión de las células fotoactivadas a la circulación del paciente. El efecto terapéutico parece estar mediado por la estimulación *in vivo* de la inmunidad antitumoral a través de las interacciones de las células del linfoma irradiadas apoptóticas con células dendríticas presentadoras de antígeno.

La Asociación Americana de Aféresis (ASFA) clasifica las indicaciones de acuerdo con la evidencia científica disponible en cuatro categorías:

- I: Trastornos para los cuales la aféresis se acepta como tratamiento de primera línea, ya sea como tratamiento primario independiente o en conjunto con otras modalidades de tratamiento.
- II: Trastornos para los cuales se acepta la aféresis como tratamiento de segunda línea, como un tratamiento independiente o en conjunto con otras modalidades de tratamiento.
- III: El rol óptimo del tratamiento con aféresis no está establecido. La toma de decisiones debe individualizarse.
- IV: Trastornos en los que la evidencia publicada demuestra o sugiere que la aféresis es ineficaz o perjudicial. La aprobación de la IRB es deseable si se lleva a cabo el tratamiento con aféresis en estas circunstancias.

Hay varias entidades relacionadas con las enfermedades oncológicas que pueden ser tratados con hemaféresis como la crioglobulinemia asociada a trastornos linfoproliferativos, linfoma cutáneo de células T, micosis fungoides, síndrome de Sézary eritrodermico, leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda hiperleucocitaria con recuento de blancos o blastos circulantes $>100 \times 10^9/L$; síndromes de hiperviscosidad debidos a la presencia de paraproteínas en circulación (macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple) $\beta \beta$.

El síndrome miasténico de Eaton-Lambert asociado en un 60% al cáncer de pulmón de células pequeñas, linfomas, el timoma maligno y los carcinomas de mama, estómago, colon, próstata, vejiga, riñón y vesícula biliar; nefropatía en el mieloma múltiple utilizado para disminuir de manera aguda el aporte de las cadenas livianas a los glomérulos renales para su filtración; microangiopatía trombótica PTT/SUH. Los protocolos y el intervalo del tratamiento varían de acuerdo con la entidad tratada.⁶⁴

Tabla 1. TIPOS DE HEMOCOMPONENTES DISPONIBLES EN EL BANCO DE SANGRE

Tipo	Volumen en ml	Contenido Recuento de células/ Factores de la coagulación	Almacenamiento		
			Temperatura	Tiempo	Condiciones
GRD	250-350	> 70% GR	2-8°C	35-42 ds	
PFC	200	V y VII 1 U/ml; 2,4 mg Fibrinógeno, Albúmina	< -30°C	1 año	
CRIO	15	> 80 UI F VIII; > 150 mg Fibrinógeno, Fibronectina y F XIII	< -30 °C	1 año	
PQ	50-70	> 5,5x 10 ¹⁰	22 +/- 2 °C	5 ds	Agitación
PDU	200-400	> 3,0 a 7,0x 10 ¹¹	22 +/- 2 °C	5 ds	Continua
GRAN	Variable	4 a 8x10 ¹⁰	22 +/- 2 °C	< 24 h	

BIBLIOGRAFIA

1. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: A systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116(Suppl 7A):11S–26S. [\[PubMed\]](#)
2. Spivak JL, Gascón P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *The Oncologist* 2009;14(suppl 1):43–56.
3. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293–2306.
4. Rizzo [JD](#), Brouwers [M](#), [Hurley P](#), [Seidenfeld J](#), [Arcasoy M](#), [Spivak J](#), [Bennett C](#), [Bohlius J](#), [Evanчук D](#), [Goode M](#), [Jakubowski A](#), [Regan](#) and [Mark D Somerfield R](#). American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients With Cancer *JCO* October 25, 2010 www.asco.org/guidelines/esa and <http://www.hematology.org/guidelines/esa/>
5. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2012;157(1):49-58.
6. Liebman HA. Thrombocytopenia in cancer patients. *Thromb Res.* 2014;133(suppl 2):S63-S69.
7. American Association of Blood Banks (AABB). Circular of Information For the Use of Human Blood and Blood Components. Bethesda, MD: AABB; 2013. <http://www.aabb.org/tm/coi/Documents/coi1113.pdf>. Accessed November 16, 2014.
8. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2014.
9. McCullough J. Overview of platelet transfusion. *Semin Hematol.* 2010;47(3):235-242.

10. Triulzi DJ, Assmann SF, Strauss RG, et al. The impact of platelet transfusion characteristics on posttransfusion platelet increments and clinical bleeding in patients with hypoproliferative thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119(23):5553-5562.
11. Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood*. 2014;123(12):1818-1825. *Cancer Control* 51
12. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet*. 2013;381(9880):1845-1854.
13. Carlson KS, DeSancho MT. Hematological issues in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin*. 2010;26(1):107-132.
14. Price TH, McCullough J, Ness P, et al. A randomized controlled trial on the efficacy of high-dose granulocyte transfusion therapy in neutropenic patients with infection. Paper presented at: 56th ASH Annual Meeting and Exposition; San Francisco, CA; December 6–9, 2014. <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper68775.html>. Accessed November 13, 2014.
15. US Food and Drug Administration. Transfusion/donation fatalities. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/24> Cancer Control Transfusion Donation Fatalities. Accessed November 5, 2014.
16. Tinegate H, Birchall J, Gray A, et al; BCSH Blood Transfusion Task Force. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. *Br J Haematol*. 2012;159(2):143-153.
17. Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet*. 2013;382(9896):984-994.
18. Alam A, Lin Y, Lima A, et al. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med*. 2013;27(2):105-112.
19. Brecher ME, Blajchman MA, Yomtovian R, et al. Addressing the risk of bacterial contamination of platelets within the United States: a history to help illuminate the future. *Transfusion*. 2013;53(1):221-231.
20. Zilberstein J, McCurdy MT, Winters ME. Anaphylaxis. *J Emerg Med*. 2014;47(2):182-187.
21. Sunul H, Erguven N. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci*. 2013;49(2):331-333.
22. Sanz C, Nomdedeu M, Belkaid M, et al. Red blood cell alloimmunization in transfused patients with myelodysplastic syndrome or chronic myelomonocytic leukemia. *Transfusion*. 2013;53(4):710-715.
23. Oostendorp M, Lammerts JJ, van Bueren L, Doshi P, Khan I, Ahmadi T, Parren PWHL, van Solinge WW and De Vooght KMK. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion* 2015;55;1555–1562
24. Malavasi F, Deaglio S, Funaro A, Ferrero E, Horenstein AL, Ortolan E, Vaisitti T and Aydin S. Evolution and Function of the ADP Ribosyl Cyclase/CD38 Gene Family in Physiology and Pathology. *Physiol Rev*. 2008;88(3):841-886
25. Chapuy C, Nicholson RT, Aguad MD, Chapuy B, Laubach JP, Richardson PG, Doshi P, and Kaufman RM. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion* 2015;55;1545–1554
26. J. P. Cata¹, H. Wang¹, V. Gottumukkala¹, J. Reuben and D. I. Sessler, Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions *British Journal of Anaesthesia* 110 (5): 690–701 (2013)

27. Penn I. Malignancy in organ homograft recipients. Malignant tumors in organtransplant recipients. Springer; 1970. p. 3–9.
28. Hadi Goubrana, David Sheridan, Julia Radosevic, Thierry Burnouf, Jerard Seghatchian. Transfusion-related immunomodulation and cancer. *Transfusion and Apheresis Science* 56 (2017) 336–340
29. J.M. Baumgartner, T.L. Nydam, J.H. Clarke, A. Banerjee, C.C. Silliman, M.D. McCarter. Red blood cell supernatant potentiates LPS-induced proinflammatory cytokine response from peripheral blood mononuclear cells. *J Interferon Cytokine Res*, 29 (2009), pp. 333-338
30. Goubran HA, Kotb RR, Stakiw J, Emara ME, Burnouf T. Regulation of tumorgrowth and metastasis: the role of tumor microenvironment. *Cancer GrowthMetastasis* 2014;7:9–18.
31. Drabsch Y, ten Dijke P. TGF-beta signalling and its role in cancer progressionand metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2012;31:553–68.
32. Connolly EC, Freimuth J, Akhurst RJ. Complexities of TGF-beta targeted cancertherapy. *Int J Biol Sci* 2012;8:964–78.
33. W.H. Dzik. Apoptosis, TGF beta and transfusion-related immunosuppression: biologic versus clinical effects *Transfus Apher Sci*, 29 (2003), pp. 127-129
34. F. Baratelli, J.M. Lee, S. Hazra, Y. Lin, T.C. Walser, D. Schaeue, et al.PGE(2) contributes to TGF-beta induced T regulatory cell function in human non-small cell lung cancer. *Am J Transl Res*, 2 (2010), pp. 356-367
35. J.K. Mulligan, S.A. Rosenzweig, M.R. YoungTumor secretion of VEGF induces endothelial cells to suppress T cell functions through the production of PGE2 *J Immunother*, 33 (2010), pp. 126-135
36. S. Gately, W.W. LiMultiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy. *Semin Oncol*, 31 (2004), pp. 2-11
37. Salunkhe V, van der Meer PF, de Korte D, Seghatchian J, Gutierrez L.Development of blood transfusion product pathogen reduction treatments: areview of methods, current applications and demands. *Transfus Apher Sci*2015;52:19–34.
38. Burnouf T, Chou ML, Goubran H, Cognasse F, Garraud O, Seghatchian J. Anoverview of the role of microparticles/microvesicles in blood components:are they clinically beneficial or harmful? *Transfus Apher Sci* 2015;53:137–45.
39. Aatonen M, Gronholm M, Siljander PR. Platelet-derived microvesicles:multitalented participants in intercellular communication. *Semin ThrombHemost* 2012;38:102–13.
40. Almizraq RJ, Seghatchian J, Acker JP. Extracellular vesicles intransfusion-related immunomodulation and the role of blood component manufacturing. *Transfus Apher Sci* 2016;55:281–91.
41. Zhang B, Yin Y, Lai RC, Lim SK. Immunotherapeutic potential of extracellularvesicles. *Front Immunol* 2014;5:518.
42. Belizaire RM, Prakash PS, Richter JR, Robinson BR, Edwards MJ, Caldwell CC,et al. Microparticles from stored red blood cells activate neutrophils andcause lung injury after hemorrhage and resuscitation. *J Am Coll Surg*2012;214:648–55, discussion 56–7.
43. Sprague DL, Elzey BD, Crist SA, Waldschmidt TJ, Jensen RJ, Ratliff TL.Platelet-mediated modulation of adaptive immunity: unique delivery ofCD154 signal by platelet-derived membrane vesicles. *Blood*2008;111:5028–36.
44. Yuana Y, Sturk A, Nieuwland R. Extracellular vesicles in physiological andpathological conditions. *Blood Rev* 2013;27:31–9.

45. van der Pol E, Boing AN, Harrison P, Sturk A, Nieuwland R, Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. *Pharmacol Rev* 2012;64:676–705.
46. Xiong Z, Cavaretta J, Qu L, Stolz DB, Triulzi D, Lee JS. Red blood cell microparticles show altered inflammatory chemokine binding and release ligand upon interaction with platelets. *Transfusion* 2011;51:610–21
47. Goubran HA, Burnouf T, Stakiw J, Seghatchian J. Platelet microparticle: a sensitive physiological “fine tuning” balancing factor in health and disease. *Transfus Apher Sci* 2015;52:12–8.
48. Goubran HA, Kotb RR, Stakiw J, Emara ME, Burnouf T. Regulation of tumor growth and metastasis: the role of tumor microenvironment. *Cancer Growth Metastasis* 2014;7:9–18.
49. Burnouf T, Goubran HA, Chou ML, Devos D, Radosevic M. Platelet microparticles: detection and assessment of their paradoxical functional roles in disease and regenerative medicine. *Blood Rev* 2014;28:155–66.
50. Rumjahn SM, Javed MA, Wong N, Law WE, Buxton IL. Purinergic regulation of angiogenesis by human breast carcinoma-secreted nucleoside diphosphate kinase. *Br J Cancer* 2007;97:1372–80.
51. Janowska-Wieczorek A, Wysoczynski M, Kijowski J, Marquez-Curtis L, Machalinski B, Ratajczak J, et al. Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int J Cancer* 2005;113:752–60.
52. Toth B, Liebhardt S, Steinig K, Ditsch N, Rank A, Bauerfeind I, et al. Platelet-derived microparticles and coagulation activation in breast cancer patients. *Thromb Haemost* 2008;100:663–9.
53. Helley D, Banu E, Bouziane A, Banu A, Scotte F, Fischer AM, et al. Platelet microparticles: a potential predictive factor of survival in hormone-refractory prostate cancer patients treated with docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol* 2009;56:479–84.
54. Mezouar S, Mege D, Darbousset R, Farge D, Debourdeau P, Dignat-George F, et al. Involvement of platelet-derived microparticles in tumor progression and thrombosis. *Semin Oncol* 2014;41:346–58.
55. Kim-Shapiro DB, Lee J, Gladwin MT. Storage lesion: role of red blood cell breakdown. *Transfusion* 2011;51:844–51.
56. Donadee C, Raat NJ, Kanas T, Tejero J, Lee JS, Kelley EE, et al. Nitric oxide scavenging by red blood cell microparticles and cell-free hemoglobin as a mechanism for the red cell storage lesion. *Circulation* 2011;124:465–76.
57. Vasudevan D, Bovee RC, Thomas DD. Nitric oxide, the new architect of epigenetic landscapes. *Nitric Oxide* 2016;59:54–62.
58. Vasudevan D, Thomas DD. Insights into the diverse effects of nitric oxide on tumor biology. *Vitam Horm* 2014;96:265–98.
59. Goubran H, Seghatchian J, Ragab G, Burnouf T. The microbiome and transfusion in cancer patients. *Transfus Apher Sci* 2017 [in press].
60. D’Alessandro A, Seghatchian J. Hitchhiker’s guide to the red cell storage galaxy: omics technologies and the quality issue. *Transf Apher Sci* 2017;56(2):248–53
61. Technical Manual, 18th edition Edited by Mark K. Fung, MD, PhD; Brenda J. Grossman, MD, MPH; Christopher Hillyer, MD; and Connie M. Westhoff, PhD, MT(ASCP)SBB AABB published by Blackwell Publishing 2014
62. American Association of Blood Banks (AABB). Standards for Blood Banks and Transfusion Services. 27th ed. Bethesda, MD: AABB; 2014.

63. Sharma RR, Marwaha N. Leukoreduced blood components: advantages and strategies for its implementation in developing countries. *Asian J Transfus Sci.* 2010;4(1):3-8.
64. Joseph Schwartz, Jeffrey L. Winters, Anand Padmanabhan, Rasheed A. Balogun, Meghan Delaney, Michael L. Linenberger, Zbigniew M. Szczepiorkowski, Mark E. Williams, Yanyun Wu, and Beth H. Shaz. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis* 2013 28:145–284.