

ARTÍCULO DE OPINIÓN

LEUCORREDUCCIÓN UNIVERSAL EN COSTA RICA: ¿ES REALMENTE URGENTE?

Camargo Cárdenas, César.

Instituto Tecnológico de Costa Rica, sede de Cartago.

Resumen: La transfusión sanguínea confiere beneficios clínicos evidentes; sin embargo, posee algunos riesgos y resultados adversos si no se realiza bajo los controles estrictos que garanticen la seguridad de la donación, almacenamiento y transfusión adecuados. La leucorreducción es el proceso mediante el cual los leucocitos se eliminan de la sangre donada, y los estándares actuales de la Asociación Americana de Bancos de Sangre establece un valor residual de glóbulos blancos $<5 \times 10^6$ por unidad. El beneficio clínico de la aplicación selectiva se traduce en pacientes sometidos a múltiples transfusiones, inmunocomprometidos e internados en las Unidades de Cuidados Intensivos. La leucorreducción universal consiste en realizar este procedimiento en todas las transfusiones a cualquier tipo de paciente y los beneficios comprobados van dirigidos a disminuir las reacciones febriles no hemolíticas, las aloinmunizaciones HLA y las transmisiones virales. Desde el punto de vista médico, la leucorreducción universal parece estar justificada, pero el costo de implementación es significativo. Al estimar los costos en Costa Rica con base en las unidades colectadas en el 2017, la implementación universal sobrepasaría los \$2 millones, una inversión significativa para un país de ingresos medios.

Palabras clave: leucorreducción, alogénico, filtro, aloinmunización, cuidados intensivos. Fuente: MeSH.

Recibido: 19 Febrero 2019. Aceptado: 27 Marzo 2019. Publicado: 27 Abril 2019.

Revista electrónica publicada por el Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica. © All rights reserved. Licensed under a Creative Commons Unported License.



Contáctenos: rev.med.ucr@gmail.com. Tel: (506) 25-11 4492, Fax: 25-11-4489.

UNIVERSAL LEUKOREDUCTION IN COSTA RICA: IS IT REALLY URGENT?

Abstract: Blood transfusion confers obvious clinical benefits; however, it has some risks and adverse results if it's not carried out under the strict controls that guarantee the safety of the donation, storage and adequate transfusion. Leukoreduction is the process by which leukocytes are removed from donated blood, and the current standards of the American Association of Blood Banks establishes a residual value of white blood cells $<5 \times 10^6$ per unit. The clinical benefit of the selective application goes into patients subjected to multiple transfusions, immunocompromised and interned in the Intensive Care Units. Universal leukoreduction consists of carrying out this procedure in all transfusions to any type of patient and the proven benefits are aimed at reducing febrile nonhemolytic reactions, HLA alloimmunizations and viral transmissions. From the medical point of view, universal leukoreduction seems to be justified, but the cost of implementation has to be considered. When estimating costs in Costa Rica based on the units collected in 2017, universal implementation would surpass \$2 million, a significant investment for a middle-income country.

Key words: leukoreduction, allogenic, filter, alloimmunization, critical care. Source: MeSH.

GLOSARIO

HLA: antígeno leucocitario humano
AABB: Asociación Americana de Bancos de Sangre
IL: interleucina
TNF: factor de necrosis tumoral
CMV: citomegalovirus
HTLV: virus linfotrópico de células T humanas
EBV: virus de Epstein-Barr
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
ATP: trifosfato de adenosina
2,3 DPG: 2,3 bifosfoglicerato ácido
fHb: hemoglobina libre en plasma
CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social
GRE: glóbulos rojos empacados
PFC: plasma fresco congelado
CRIO: crioprecipitados
PLA: plaquetas
OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
PIB: producto interno bruto

INTRODUCCIÓN

El Banco de Sangre es una actividad logística médica que intenta brindar a los pacientes los beneficios de la transfusión a fin de proteger la vida mediante la administración de componentes sanguíneos seguros, eficaces y económicos [1]. El buen funcionamiento y el aprovechamiento de los recursos dependen en gran medida de la capacidad de obtener componentes sanguíneos en la cantidad y de calidad necesarios para abastecer los centros de salud donde sean requeridos. Asimismo, es importante tomar en cuenta que la selección de donantes voluntarios es una tarea especializada y el mantenimiento de suministros de calidad es todo un reto debido a la implementación de nuevas regulaciones sobre criterios de selección y buenas prácticas de laboratorio [2,3].

La transfusión sanguínea como método de tratamiento, confiere beneficios clínicos evidentes; sin embargo, posee implícitos algunos riesgos y resultados adversos si no se realiza bajo los controles estrictos que garanticen la seguridad de la donación, almacenamiento y transfusión

adecuados. En los casos adversos documentados, más del 90% de las reacciones transfusionales están asociadas a la administración de leucocitos [4,5]. La exposición a los leucocitos alogénicos en las transfusiones puede desencadenar una respuesta del sistema inmunitario en el receptor, lo que conlleva un mayor riesgo de infección, una recurrencia más temprana de malignidad y una mayor probabilidad de mortalidad [6].

Para disminuir la incidencia de reacciones secundarias a la administración de leucocitos, se pueden utilizar métodos de separación de componentes. La leucorreducción es el proceso mediante el cual los leucocitos se eliminan de la sangre donada. Los primeros dispositivos para filtrar leucocitos utilizaban membranas biológicas, principalmente a base de algodón. Con el desarrollo de otros experimentos y la investigación en materiales sintéticos, los dispositivos de leucorreducción han alcanzado cifras de eliminación óptimas y con menos interacción biológica. Los filtros de primera generación tenían una tasa de eliminación de leucocitos de aproximadamente el 90%. Actualmente, la cuarta generación de filtros combina un flujo rápido con una excelente tasa de eliminación del 99,99% [7].

La leucorreducción universal consiste en realizar este procedimiento en todas las transfusiones a cualquier tipo de paciente receptor con independencia de su situación clínica. Si bien es cierto, es posible considerar su aplicación selectiva en pacientes sometidos a múltiples transfusiones, inmunocomprometidos y con patologías malignas, muchas organizaciones de distribución de sangre han adoptado en los últimos años una política de leucorreducción universal, y aunque no está exenta de controversia, esta práctica está ahora generalizada en algunos países [8,9].

La leucorreducción universal se realiza en Canadá, la mayoría de países de Europa, y continúa siendo voluntaria en los Estados Unidos [10]. Sin tomar en consideración los costos del procedimiento, existen algunos beneficios médicos a favor de la implementación; como el riesgo reducido de

reacciones febriles no hemolíticas, menor incidencia de aloinmunizaciones HLA y menor riesgo de transmisiones virales [11]. Sin embargo, la discusión sobre si estos beneficios realmente justifican su aplicación universal, aún es tema de controversia en países con recursos limitados y en desarrollo.

MÉTODOS DE LEUCORREDUCCIÓN

Con la introducción de los dispositivos de leucorreducción en los bancos de sangre, se ha iniciado una serie de propuestas a favor de su implementación. La leucorreducción se puede realizar en el momento de la recolección y el procesamiento, dentro del banco de sangre o al lado del paciente. Sin embargo, la leucorreducción previa al almacenamiento es actualmente el modo más aceptado [12]. Esto se debe a que, con el aumento del tiempo de almacenamiento, los leucocitos forman macro y microagregados de hasta 200 μm de diámetro y liberan citoquinas en la sangre. Además, el almacenamiento prolongado de la sangre conduce a la degradación de los leucocitos y, por lo tanto, a la contaminación de la sangre con fragmentos de membrana celular y virus leucotrópicos provocando reacciones inmunitarias en el receptor [13,14].

Los leucocitos se desintegran rápidamente al almacenarse y estos fragmentos son capaces de provocar una respuesta inmune. Sin filtración, a los siete días de almacenamiento se ha fragmentado más del 20% de los leucocitos y a los 42 días, más del 75% [15,16].

Otros métodos de eliminación de leucocitos incluyen el lavado de glóbulos rojos, la centrifugación y la separación de componentes sanguíneos a través de la tecnología de aféresis [12]. Sin embargo, la leucorreducción mediante la tecnología de filtros de última generación y la separación por aféresis son los métodos universalmente aceptados por cumplir los criterios de eliminación de glóbulos blancos (ver cuadro No. 1).

Cuadro No. 1. Métodos de separación de componentes sanguíneos y sus características principales

Método de separación	Características principales
Centrifugación con separación de la capa leucoplaquetaria	Se retira la mayor parte del plasma con ciertos residuos de leucocitos y de plaquetas. Hematocrito del 80%. Disminución entre 70 – 80 % de leucocitos y pérdida de 20 % de eritrocitos.
Lavado de glóbulos rojos	Tiene un doble propósito: eliminar leucocitos y plasma. Es un método menos eficiente, pero no tan costoso como la filtración. Puede eliminar hasta un 85% de los leucocitos y 99% del plasma original.
Leucorreducción al pie de cama	Filtro conectado al concentrado directamente antes de la transfusión; reduce leucocitos entre 99 – 99.99% con pérdida de 10% de eritrocitos. Mayor liberación de citoquinas. Requiere adiestramiento de personal.
Leucorreducción prealmacenamiento	Reduce 99.99 % de leucocitos con pérdida de 10% de glóbulos rojos. Menor liberación de citoquinas y productos de almacenamiento.
Aféresis	Mejor rendimiento y menor exposición de donantes. Menor riesgo infeccioso e inmunológico. Requiere personal entrenado. Dispositivo más costoso y amerita más tiempo de recolección.

CRITERIOS DE LEUCORREDUCCIÓN

Según los criterios del Consejo Europeo, la concentración de leucocitos en productos sanguíneos reducidos debe ser $<1 \times 10^6$ por unidad de glóbulos rojos de 450cc, mientras que los estándares actuales de la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) acepta un valor residual de glóbulos blancos $<5 \times 10^6$ por producto [17].

En la Tabla No. 1 se muestran las indicaciones clínicas para el uso de componentes sanguíneos reducidos en leucocitos [18].

La frecuencia de reacciones febriles disminuye entre 75–95% cuando se transfunden productos leucorreducidos [19]. Los estudios han demostrado que la liberación de citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α), acumulados durante el almacenamiento, favorecen la interacción antígeno-anticuerpo entre el receptor y el donante, desencadenando una reacción febril en el receptor [20].



Los principales estudios han demostrado que el riesgo relativo de la aloinmunización HLA puede reducirse considerablemente mediante el uso de hemoderivados leucorreducidos. Este beneficio se traduce principalmente en los pacientes sometidos a múltiples transfusiones o los posibles receptores de un trasplante de órganos. Además, la prevención de la aloinmunización HLA también ayuda a minimizar la incidencia de refractariedad plaquetaria en estos pacientes [21].

Tabla No. 1. Beneficios clínicos de la leucorreducción.

<p>Beneficios clínicos comprobados</p> <p>Reducción en la frecuencia y gravedad de las reacciones febriles no hemolíticas.</p> <p>Reducción de transmisión de CMV.</p> <p>Reducción del riesgo de aloinmunización HLA y refractariedad plaquetaria.</p> <p>Beneficios clínicos probables</p> <p>Reducción del riesgo infeccioso asociado con la inmunomodulación.</p> <p>Reducción de la disfunción orgánica y la mortalidad.</p> <p>Reducción del riesgo por transmisión bacteriana.</p> <p>Beneficios no comprobados</p> <p>Evita la transmisión de la enfermedad viral Creutzfeld-Jacob.</p> <p>Evita la transmisión de agentes virales como el HTLV I / II, EBV, etc.</p> <p>Reducción de la enfermedad injerto contra huésped.</p> <p>Reducción de la lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión.</p>
--

CMV: Citomegalovirus; **HLA:** Antígeno Leucocitario Humano;

HTLV: Virus linfotrópico humano de células T;

EBV: Virus de Epstein Barr.

LEUCORREDUCCIÓN SELECTIVA EN PACIENTES CRÍTICOS

Las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) consumen un importante porcentaje del presupuesto hospitalario dadas las condiciones de los pacientes, recursos en personal, tecnología y medicamentos. Los reportes nacionales evidencian un porcentaje de mortalidad global en la UCI de un 21%, si bien es cierto, los diagnósticos pueden ser múltiples, las causas infecciosas y shock séptico son las principales causas de mortalidad [22].

Aproximadamente un tercio de los pacientes en estado crítico, reciben una transfusión sanguínea durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos [23]. Ante esta situación, las transfusiones de glóbulos rojos son un tratamiento efectivo en el contexto de una mejor oxigenación tisular y las estrategias de transfusión controlada reducen significativamente la mortalidad, los eventos cerebrovasculares, las reacciones de transfusión, la exposición alógena a la sangre y la estancia hospitalaria [24].

Es importante tomar en consideración que durante la administración de glóbulos rojos se pueden desarrollar complicaciones secundarias a las lesiones por almacenamiento, esto se debe a la liberación de ATP, 2,3 DPG y hemoglobina libre en plasma (fHb). El aumento de los niveles de fHb en plasma se asocia con una mayor mortalidad en pacientes con sepsis al disminuir la disponibilidad del óxido nítrico, lo que provoca disfunción endotelial e hipoperfusión tisular [25].

La transfusión sanguínea se asocia con mayores tasas de infección en pacientes de cuidados intensivos. Además, la tasa de infecciones nosocomiales en la UCI está relacionada con aumento de la mortalidad. En pacientes con cirugía colorrectal, la leucorreducción se asocia con tasas reducidas de infección de la herida, abscesos intraabdominales y neumonía postoperatoria [26]. En pacientes politraumatizados que reciben más de 6 unidades de glóbulos rojos se ha visto una disminución de las complicaciones infecciosas al utilizar productos leucorreducidos [27]. Y en



pacientes sometidos a procedimientos cardíacos se ha visto una disminución de las lesiones por reperfusión al reducir la activación de los neutrófilos, la producción de superóxido, complemento y leucotrienos después de la restauración del flujo sanguíneo [28,29].

Los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal experimentan barreras creadas por la aloinmunización. Esto se ejemplifica por el hecho de que aproximadamente el 30% de los candidatos a trasplantes renales en lista de espera están sensibilizados. En consecuencia, cualquier medida para limitar la aloinmunización representaría un avance sustancial para los potenciales receptores de órganos [30].

En general, en términos de leucorreducción selectiva, hay problemas significativos con los protocolos de transfusión y los principios bioéticos de justicia y beneficencia, ya que no hay justificación para someter a un paciente a una reacción potencialmente evitable. La práctica médica actual no puede determinar de manera confiable qué pacientes sufrirán reacciones adversas o desarrollarán complicaciones secundarias a la transfusión de leucocitos [31].

COSTOS DE IMPLEMENTACIÓN

Si bien es cierto, las ventajas de la leucorreducción universal están bien documentadas, la relación costo-beneficio sigue siendo un tema de controversia. El costo adicional estimado por unidad es de aproximadamente \$30 en los Estados Unidos [32]. En Canadá se han estimado los costos anuales a partir de la implementación de la leucorreducción universal en \$46.37 millones para la filtración previa al almacenamiento, \$25.95 millones en el banco de sangre del hospital y \$20.2 millones a la cama del paciente [33]. En Holanda, el costo anual es de 20 millones de euros (40 euros por unidad) y se ha notificado una reducción en la estancia hospitalaria general de 2,4 días en los pacientes transfundidos [34].

Con base en los datos recopilados por el Ministerio de Salud de Costa Rica, en el 2017, los bancos de

sangre de la Caja Costarricense del Seguro Social, recolectaron un total de 74.439 unidades y el porcentaje de fraccionamiento fue del 98%. Del total de unidades colectadas, 61.211 unidades de glóbulos rojos empacados fueron utilizadas, lo que equivale a un 82.22%. Del total de unidades utilizadas en el sistema hospitalario de la CCSS, los glóbulos rojos y plaquetas son las que se transfunden con mayor frecuencia, con un 51% y 26%, respectivamente (ver cuadro No. 2) [35].

Tomando en consideración los datos recopilados en el sector público, se podría estimar un costo anual que sobrepasa los \$2.000.000 para la implementación y aplicación de leucorreducción universal.

Cuadro No. 2. Datos estadísticos del Ministerio de Salud de Costa Rica 2017

Unidades colectadas	74.439	100%
No aptas/No fraccionadas	1.741	2%
Fraccionadas	72.698	98%
GRE	72.698	
PFC	72.698	
CRIO	16.671	
PLA	52.013	
Unidades utilizadas		
GRE	61.211	82.22%
PFC	16.846	
PLA	31.664	

GRE: glóbulos rojos empacados; PFC: plasma fresco congelado; PLA: plaquetas



CONCLUSIONES

Existe evidencia clínica de que la presencia de leucocitos en los componentes de la sangre no es deseable, y si no fuera necesario considerar motivos de costo, es probable que se llevaría a cabo de manera universal en todas las unidades colectadas.

La leucorreducción previa al almacenamiento es el método recomendado y el que mayores beneficios conlleva a los pacientes transfundidos. Sin embargo, son necesarios mayores estudios de hemovigilancia y de seguimiento en pacientes críticos de oncología, unidad de cuidados intensivos y trasplantados para sustentar su aplicación en los bancos de sangre a nivel nacional. La decisión de implementar la leucorreducción universal, además de tomar como referencia las indicaciones en la reducción de reacciones febriles, la transmisión de CMV; y el riesgo de aloinmunización HLA, debe avocarse en la realización de estudios observacionales para garantizar la disminución en casos de infección postoperatoria, falla multiorgánica y trasplante de órganos.

Con base en los datos de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), el gasto nacional en salud representa el 9,3% del PIB, una inversión significativa para un país de ingresos medios; y los mecanismos de contención de gasto continúan siendo pobres, con escasa evidencia de que el aumento del gasto traiga beneficio a los pacientes. Si contemplamos los costos a favor de la leucorreducción universal, estos sobrepasarían los \$2 millones.

La leucorreducción universal parece estar justificada desde el punto de vista médico, pero el costo de implementación es significativo, especialmente en lo que concierne a nuestro país. Por lo tanto, tomando en cuenta la evidencia y el costo involucrados, aún no es prácticamente factible implementar esta política de leucorreducción a nivel nacional.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Fondos propios del investigador

REFERENCIAS

1. Hess J. Conventional blood banking and blood component storage regulation: opportunities for improvement. *Blood Transfus.* 2010; 8(3):9-15.
2. Santamaría C, Fallas A, Obando C, Valverde G, Alfaro W, Sandí L, et al. Incidencia de pruebas serológicas positivas Banco de Sangre, Hospital Nacional de Niños 2003-2004. *Rev Med Hosp Nac Niños.* 2005; 40(1):27-35.
3. Cerdas Quesada C. Encuesta sobre diferimiento del donante de sangre por anemia: Predictores y estrategias desarrolladas para las posteriores donaciones. *Rev Colegio de Microb Quim Clin de Costa Rica.* 2018; 24(1):2215-3713.
4. Aguado M, Villegas R, Márquez S, Corbacho B, Navarro J. Leucorreducción universal de productos sanguíneos. Revisión Sistemática de la Literatura y Evaluación Económica. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.
5. Gammon R, Strayer S, Avery N, Mintz P. Hemolysis During Leukocyte-Reduction Filtration of Stored Red Blood Cells. *Ann Clin Lab Sc.* 2000; 30 (2):195-199.
6. Corwin H, Aubuchon J. Is Leukoreduction of Blood Components for Everyone ? *JAMA.* 2003 Abr 16; 289 (15):1993-1995.
7. De Vries A, Gu D, van Oeeveren W. The Clinical Effects and Mechanisms of Leukocyte Depletion Filters During Cardiac Surgery. *Ann Card Anaesth.* 2005; 8:117-124.
8. Abolghasemi H, Nikougoftar M, Aghaiipour M, Atashrazm F, Sadeghi B, Zarei P. et al. Evaluation of Leukoreduction in Packed Cell Units Filtered by Home-Made Bedside Filters: Pre and Post Revision of Product Technology and Materials According to Standard Values. *IJBC.* 2008; 1(1):17-21.
9. Contreras M, Martínez M. Medicina transfusional en el siglo XXI. *Rev Med Clin Condes.* 2015; 26(6):726-743.
10. Pietersz, R, Meer P. Processing and storage of blood components: strategies to improve patient safety. *Int J Clin Trans Med.* 2015; 3:55-64.



11. Schlenke P. Leukocyte Reduction in Blood Component Supply: The Impact of Flow Cytometry in Assessing Residual Leukocytes. *Transfus Med Hemother*. 2005; 32:12-19.
12. Katara A, Pandey A, Dalsania J, Bhalara R, Purohit M, Talwelkar S. Pros And Cons Of Different Methods Of Leucoreduction And Its Scope Of Implementation In The Cost Constrained Settings. *AABS*. 2016; 3(1):49-53.
13. Singh S, Kumar A. Leukocyte depletion for safe blood transfusion. *Biotechnol J*. 2009; 4:1140-1151.
14. Solheim B, Flesland O, Seghatchian J, Brosstad F. Clinical implications of red blood cell and platelet storage lesions: An overview. *Transfus Apher Sci*. 2004; 31:185-189.
15. Ferguson Guerra D, Sánchez Guerrero S. Leucorreducción de concentrados eritrocitarios fraccionados convencionalmente o con sistema óptico. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2006; 69(4):183-191.
16. Garancini M, Delitala A, Polese M, Degrate L, Giardini V. Leukocyte Depleted Blood Transfusions and Post-Operative Morbidity: The Role of Leukodepletion Modality. *Biol Syst*. 2014; 3(1):1-2.
17. U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Pre-Storage Leukocyte Reduction of Whole Blood and Blood Components Intended for Transfusion. September 2012.
18. Blajchman, M. The Clinical Benefits of the Leukoreduction of Blood Products. *J Trauma*. 2006; 60(6):83-90.
19. Zimring J, Nester T. *Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory aspects*. Elsevier Inc., New York, United States 2nd edition 2013, p 275-278.
20. Kumar H, Gupta P, Mishra D, Sarkar R, Jaiprakash M. Leukodepletion and Blood Products. *MJAFI*. 2006; 62(2):174-77.
21. Sharma R, Marwaha N. Leukoreduced blood components: Advantages and strategies for its implementation in developing countries. *Asian J Transf Sci*. 2010; 4(1):3-8.
22. Arguello M, Salas D. Mortalidad de pacientes de una Unidad de Cuidados Intensivos. Un estudio prospectivo de doce meses. *Rev Med Costa Rica*. 2016; 9:47-52.
23. Tanaka S, Harrois A, Duranteau J. Leukodepleted versus nonleukodepleted red blood cell transfusion in septic patients: a microcirculatory vision. *Critical Care*. 2014; 128(18):1-2.
24. Chong M, Krishnan R, Cheng D, Martin J. Should Transfusion Trigger Thresholds Differ for Critical Care Versus Perioperative Patients? A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Crit Care Med*. 2018 Feb; 46:252-263.
25. Damiani E, Adrario E, Luchetti M, Scorcella C, Carsetti A, Mininno N. Plasma Free Hemoglobin and Microcirculatory Response to Fresh or Old Blood Transfusions in Sepsis. *PLoS ONE*. 2015 May; 10(5):1-15.
26. Kim, Y, Xia B, Chang A, Pritts T. Role of Leukoreduction of Packed Red Blood Cell Units in Trauma Patients: A Review. *Int J Hematol Res*. 2016 Jun; 2(2):124-129.
27. Simancas Racines D, Osorio D, Martí Carvajal AJ, Arévalo I. Leukoreduction for the prevention of adverse reactions from allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Dec; 12(1):6-76.
28. Allen B, Buckberg G. Role of leukodepletion in reperfusion strategy: magic bullet or additive? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017; 51:781-782.
29. Bala D, Eraslan E, Akyazi I, Ekiz E, Ozcan M, Cotelioğlu U, et al. Freezing and storage of leukodepleted erythrocyte suspensions. *Veterinarni Medicina*. 2016; 61(8):443-448.
30. Karpinski M, Pochinco D, Dembinski I, Laidlaw W, Zacharias J, Nickerson P. Leukocyte Reduction of Red Blood Cell Transfusions Does not Decrease Allosensitization Rates in Potential Kidney Transplant Candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15:818-824.
31. Ortolano G, Angelbeck J, Russell R, Schaffer J, Wenz B. A Commentary & Perspective On the Status of Universal Leukocyte Reduction. *Pall Medical. ULRUpdate* 2004.

32. McDonald, C. Universal Prestorage Leukocyte Reduction. *Laboratory Medicine*. 2001 Dic; 32(1):756-57.
33. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. *Leukoreduction: the techniques used, their effectiveness and costs*. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 1998.
34. Van Hilten JA, et al. Effects of transfusion with red cells filtered to remove leucocytes: randomised controlled trial in patients undergoing major surgery. *BMJ*. 2004; 328:1281-1289.
35. Información general Programa Nacional de Sangre. Ministerio de Salud de Costa Rica. Fecha de informe 15 de agosto 2018.

CORRESPONDENCIA

Camargo Cárdenas, César

Correo: ccamargo.c4@gmail.com

