

Recomendaciones para la leucorreducción de componentes celulares

1. Definición

La leucorreducción es la disminución de los leucocitos, en los componentes celulares de la sangre, a valores menores a 5×10^6 por unidad de GR o por una dosis terapéutica de plaquetas para un adulto^{1,2}.

2. Objetivos de la leucorreducción

- 1) Disminuir la concentración de las células presentadoras de antígenos (dendríticas, monocitos) y linfocitos con el objeto de minimizar las reacciones transfusionales secundarias a la interacción antígeno-anticuerpo.
- 2) Disminuir la incidencia de CMV y otros patógenos intraleucocitarios.

3. Tipos de leucorreducción

- 1) Selectiva (LRS): se leucorreduce el componente seleccionado en indicaciones específicas según la patología del paciente.
- 2) Universal (LRU): se realiza previo al almacenamiento de los componentes.

Un análisis de 6 estudios observacionales pre y post instauración de la LRU, sobre 19.113 pacientes evaluados de cirugía electiva abdominal, ortopédica, cardíaca y UTI neonatal demostró que no se observó disminución de la mortalidad luego de la implementación de la LRU y que, luego del ajuste para factores de confusión, el riesgo disminuido de infección post-operatoria no fue estadísticamente significativo³.

Por otra parte, otra investigación que incluye 10 estudios observacionales pre y post implementación de la LRU⁴, en una población de 3073 pacientes de cirugía colorrectal y cardíaca demostraron que los pacientes que fueron transfundidos con GR leucorreducidos

pueden beneficiarse de una disminución de infecciones post-operatorias pero no hubo diferencias en el 2º punto final que se refería a la mortalidad.

4. Método

4.1 Tipos de filtro

Varias técnicas han sido utilizadas para remover leucocitos de la sangre⁵ incluyendo:

- Centrifugación diferencial extrayendo el "Buffy-Coat" o "Capa de Glóbulos Blancos"
- Congelado y descongelado.
- Filtración: ha sido y permanece siendo el método más comúnmente utilizado.

El filtro que se utiliza actualmente para la leucorreducción es el de 3ª generación, el cual reduce 3 órdenes de magnitud ó 3 logs o $<5 \times 10^6$ por unidad de GR o por una dosis terapéutica de plaquetas para un adulto⁶.

4.2 Momento de realización de la leucorreducción

Realizar la leucorreducción dentro de un corto tiempo luego de la extracción tiene la ventaja de que los leucocitos son eliminados antes de que liberen citoquinas, fragmentos de membranas celulares y probablemente virus intra-celulares que no se pueden remover por el filtrado llevado a cabo justo antes de la transfusión.

Se ha observado una relación entre la edad del concentrado plaquetario y el nivel de citoquinas, como IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral y la cantidad de fragmentos de leucocitos. Las citoquinas han sido implicadas en la patogénesis de las reacciones febriles no hemolíticas (RFNH), particularmente luego de las transfusiones de plaquetas, y existe evidencia experimental de que los fragmentos de leucocitos juegan un rol en la aloinmunización primaria HLA⁷.

Estudios experimentales⁸⁻¹¹ demuestran que las plaquetas incluidas en una mezcla previo a su almacenamiento mantienen sus características morfológicas bioquímicas y funcionales. Asimismo un ensayo clínico¹² concluye que la efectividad de la transfusión de CP almacenados en mezclas y almacenados individualmente, no difiere en términos de la medición del Incremento Corregido de Plaquetas.

La limitación de esta práctica está relacionada con el riesgo potencial de contaminación bacteriana durante el proceso de la realización de las mezclas, y de la posibilidad de incrementar el crecimiento bacteriano durante el almacenamiento debido a mayor volumen de plasma¹³.

En Europa, es una práctica de rutina realizar mezclas de plaquetas previo a su almacenamiento obtenidas por *buffy coat* (que utiliza conector estéril de tubuladuras), manteniendo la viabilidad el componente por 5 días¹⁴⁻¹⁸.

Una situación diferente es la que se presenta al procesar CP a partir de plasma rico en plaquetas. En este contexto, una vez realizada la mezcla, la viabilidad de la misma se extiende a 4 horas. La extensión del período de almacenamiento requerirá la implementación de un método validado que permita la detección de contaminación bacteriana^{19,20}.

Por lo expresado se recomienda, mantener un stock de CP leucorreducidos dentro de las primeras 24 horas luego de la extracción, para los pacientes que, por su patología, requieren un soporte transfusional con componentes leucorreducidos sostenido en el tiempo.

4.3 Vida media del componente después de la filtración

La vida media y el almacenamiento de una unidad filtrada son idénticos a los de una unidad no filtrada si el procedimiento se efectúa en circuito cerrado o mediante filtro colocado con un dispositivo de conexión estéril²¹.

5. Indicaciones clínicas de los hemocomponentes leucorreducidos

5.1 Prevención de recurrencia de la reacción febril no hemolítica (RFNH)

La tasa de RFNH depende del tipo de componente. La incidencia publicada tiene un rango de 0.12%²² a 0,5%²³ para los CGR no leucorreducidos y entre 1.7%²⁴ a 31%²⁵ para CP no leucorreducidos.

La patogénesis de las RFNH post-transfusión de GR y de CP es diferente.

5.1.1 Asociada a transfusión de GR

La RFNH secundaria a la transfusión de GR es causada, en la mayoría de los casos, por aloinmunización HLA.

5.1.2 Asociada a transfusión de CP

Se ha demostrado que la causa de RFNH luego de transfusión de CP se debe a citoquinas pirogénicas liberadas de los leucocitos durante los 5 días de almacenamiento plaquetario²⁶⁻²⁸. La observación de que la mayoría de las RFNH luego de transfusiones de CP es mediada por el plasma confirma el rol etiológico en relación a estas citoquinas o a otros mediadores²⁹⁻³¹.

Hay un único ensayo aleatorizado controlado que muestra que la leucorreducción de los CP previo al almacenamiento es más efectivo en la prevención de RFNH que con la leucorreducción realizada previa a la administración de la transfusión en una población de pacientes con enfermedades hematológicas y oncológicas³².

Posteriormente se llevaron a cabo 3 cohortes retrospectivas cuyo objetivo era evaluar el impacto de la leucorreducción pre y post almacenamiento en relación a la frecuencia de aparición de RFNH³³⁻³⁵.

Si bien hay mucha variabilidad, los 3 estudios son consistentes entre sí en relación a los resultados y demuestran una disminución en la frecuencia de RFNH luego de la implementación de la leucorreducción universal.

5.2 Prevención de la refractariedad plaquetaria

La refractariedad plaquetaria es el incremento insatisfactorio del recuento de plaquetas post-transfusional.

La leucorreducción con filtro remueve plaquetas activadas. Las remanentes sobreviven pero el precio es la disminución en el número de plaquetas transfundidas, en un 20% aproximadamente³⁶. El mecanismo preciso de aloinmunización HLA no es muy conocido. Se postula que la aloinmunización HLA es iniciada por células intactas que expresan tanto antígenos de HLA clase I y II. Estas células son los linfocitos y las células presentadoras de antígenos. Las plaquetas expresan sólo antígenos HLA de clase I (A-B-C) siendo ésta la fundamentación para utilizar componentes leucorreducidos para prevenir la aloinmunización HLA y la consiguiente refractariedad plaquetaria³⁷.

La aloinmunización por antígenos plaquetarios específicos (HPA) es mucho menos frecuente. Los alo-anticuerpos plaquetarios más frecuentemente involucrados son los anti-HPA 5b, 1b, 5a, 2b y 1a³⁸.

El trabajo más importante, en cantidad de muestras analizadas, demostró que la prevalencia de aloinmunización en pacientes politransfundidos³⁹ es de 3.9% para anti-HLA (con técnica de linfocitotoxicidad (LCT) y 0.15% para los hemocomponentes utilizados que provenían de leucorreducción selectiva derivados de "Buffy-Coat" o "capa de glóbulos blancos".

Otro trabajo⁴⁰ sobre 330 muestras de 55 pacientes refractarios seleccionados demostró que un 24.5% presentaba alo-anti-HLA (con técnica de MAIPA y 8.2% con técnica de LCT) y 1.81 % alo-anti-HPA.

En el año 2004⁴¹ se publicó un estudio que comparó la aloinmunización y refractariedad plaquetaria en la era pre y post LRU en Canadá, y mostró que el 19% de los pacientes se aloinmunizaron en la era pre-leucorreducción y un 7% post-leucorreducción universal ($p < 0.001$). Con respecto a la refractariedad plaquetaria un 14% fueron refractarios pre-leucorreducción y un 4% post-leucorreducción ($p < 0.001$). La conclusión de este trabajo fue

que la leucorreducción reduce la aloinmunización y refractariedad plaquetaria en pacientes politransfundidos.

La evidencia de mejor calidad metodológica que sostiene los beneficios de la leucorreducción en la prevención de la aloinmunización HLA plaquetaria proviene del estudio TRAP. Este compara puntos finales en pacientes que recibieron CP no leucorreducidos vs. CP leucorreducidos y demuestra que los pacientes tratados con CP leucorreducidos tienen una menor incidencia de presencia de anticuerpos linfocitotóxicos (18 *versus* 45% $p < 0.001$) como de refractariedad plaquetaria (7 *versus* 16 %, $p = 0.03$).

5.3 Disminución de la incidencia de citomegalovirus (CMV)

De los virus conocidos que se transmiten casi exclusivamente por los leucocitos (HTLV-I/II, EBV⁴², y CMV), solamente el CMV tiene significación clínica importante en determinados grupos de pacientes que requieren transfusiones. Se incluyen en este grupo a pacientes oncológicos inmunocomprometidos, a los individuos sometidos a trasplante hematopoyético o de órganos sólidos, y a los recién nacidos de bajo peso CMVseronegativos al nacimiento.

Las dos estrategias principales para la prevención de la transmisión de CMV por la transfusión son:

1. La selección de unidades provenientes de donantes seronegativos para CMV.
2. La leucorreducción de los componentes celulares.

La leucorreducción de los componentes de la sangre realizada dentro de las 24 horas de extraída la unidad reduce el número de linfocitos transfundidos y disminuye la probabilidad de reactivar la infección por CMV.

Hay evidencia que la leucorreducción previa a la administración de la transfusión podría ser menos efectiva⁴³.

Una revisión de 9 estudios realizados en pacientes con enfermedades hematológicas⁴⁴, concluye que ambas estrategias son igualmente efectivas para la prevención de la transmisión de CMV.

Hay solamente un ensayo aleatorizado controlado⁴⁵, que comparó el uso de componentes cuya leucorreducción se efectuó en el momento de la administración de la transfusión ("*bedside leucoreduction*") con el uso componentes que resultaron ser CMV-negativos mediante pruebas de laboratorio. Este se realizó en 502 pacientes previamente CMV negativos sometidos a TMO. Se demostró que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de infección por CMV entre los dos grupos. Es importante observar que la leucorreducción se realizó previa a la transfusión, no antes de su almacenamiento y, que el método usado para la detección de donantes seropositivos fue el análisis de la aglutinación del látex, que es menos sensible que el de ELISA. De otro estudio retrospectivo y con controles históricos, se desprenden conclusiones similares (a favor de la leucorreducción como estrategia efectiva para la prevención de la transmisión del CMV)⁴⁶.

Dos estudios retrospectivos recientes han arribado a conclusiones diferentes. Uno demuestra que no hay diferencia en la transmisión de CMV utilizando componentes leucorreducidos en 215 pacientes sometidos a trasplante hematopoyético, en comparación con controles históricos a los que se les administraron componentes CMV negativos⁴⁷.

En contraste con estos resultados, otro estudio retrospectivo⁴⁸, con mayor número de pacientes, concluye que sería prematuro abandonar la prueba serológica CMV inclusive contando con la leucorreducción universal, dado que el uso de unidades de CGR CMV positivas, aunque leucorreducidas, se asoció al desarrollo de la infección por CMV.

Los resultados de los estudios mencionados deben tomarse con precaución debido a los sesgos provenientes de la naturaleza del diseño de los mismos (no tienen controles o los mismos son históricos).

Otros factores confundidores que atentan contra la validez de los resultados son la eficacia variable del proceso de leucorreducción, según el momento en el que fuera realizado), la sensibilidad de las pruebas serológicas para CMV y la epidemiología de la infección en una región determinada⁴³.

Es por eso que hasta el momento, no es posible definir si un método es superior a otro en relación a la prevención de la transmisión de CMV.

Coincidimos con la opinión de quienes acreditan vasta experiencia en la administración de componentes leucorreducidos previo al almacenamiento como única medida para la prevención de la transmisión de CMV en pacientes inmunocomprometidos, con óptimos resultados⁴⁹.

5.4 Reducción del rechazo de injerto en trasplante hematopoyético en pacientes con anemia aplásica severa y hemoglobinopatías

Se ha visto que las transfusiones previas producen un incremento en el riesgo de rechazo del injerto en pacientes con anemia aplásica severa⁵⁰. Esto había llevado a la práctica de evitar las transfusiones pre-trasplante de CPH alogénico, particularmente del donante de médula ósea y cosanguíneos. Estudios en animales mostraron que la leucorreducción de transfusiones previas a trasplante de CPH disminuían significativamente la incidencia de rechazo de injerto⁵¹.

Si bien estos estudios no han sido confirmados en los expertos recomiendan la administración de componentes leucorreducidos en esta población de pacientes³⁷.

No ocurre lo mismo en pacientes con neoplasias hematológicas que van a recibir trasplante de CPH. No existe evidencia de que la prevención de sensibilización para antígenos del trasplante sea importante en pacientes con leucemias agudas⁵².

Los pacientes con beta-talasemia mayor y anemia drepanocítica que requieren soporte transfusional a largo plazo deben recibir componentes leucorreducidos para prevenir la RFNH, como se mencionó anteriormente.

Además ha sido documentado que se produjeron 4/22 rechazos de injerto en trasplante de CPH en pacientes con drepanocitosis, que podría ser debido a aloinmunización HLA (potencialmente prevenido con la leucorreducción de componentes celulares pre-trasplante⁵³).

5.5 Trasplante de órganos sólidos

El objetivo de leucorreducir componentes celulares en las transfusiones a potenciales receptores de trasplante de órganos sólidos es disminuir la incidencia de aloinmunización HLA.

Recomendaciones para la administración de componentes leucorreducidos

Método de realización de la leucorreducción

Uso de la leucorreducción selectiva

Grado de recomendación 1 B

Uso de la leucorreducción universal

Grado de recomendación 2 C

Prevención de la reacción febril no hemolítica (RFNH)

- Cuando el paciente ha presentado dos o más RFNH consecutivas
- En aquellos pacientes que necesiten soporte transfusional a largo plazo, aunque no hayan experimentado RFNH (ej. pacientes con beta-talasemia mayor, anemia aplásica crónica, mielodisplasia, drepanocitosis, anemia de la IRC y hemoglobinuria paroxística nocturna)

Grado de recomendación 1 A

Prevención de la refractariedad plaquetaria

- Para prevenir la aloinmunización y refractariedad plaquetaria en pacientes que, debido a su enfermedad de base (por ej enfermedades oncohematológicas) requerirán del soporte transfusional sostenido con CP.

Grado de recomendación 1 A

Disminución de la incidencia de infección por CMV

- Para prevenir la transmisión de CMV en pacientes trasplantados con CPH y pacientes inmunocomprometidos.

Grado de recomendación 1 A

- Para prevenir la transmisión de infección por CMV en pacientes embarazadas.

Grado de recomendación 1 C

- Para prevenir la transmisión de CMV en la transfusión intrauterina y en neonatos hasta el año (especialmente en menores de 3 meses)

Grado de recomendación 1 C

Reducción del rechazo de injerto en trasplante hematopoyético (CPH) por anemia aplásica severa y hemoglobinopatías

- Para disminuir la probabilidad del rechazo del injerto en pacientes con anemia aplásica severa con probabilidad de recibir trasplante alogénico de CPH

Grado de recomendación 2 C

- Para prevenir la aloinmunización HLA y las RFNHs en pacientes con anemia drepanocítica y betatalasemia mayor, candidatos a trasplante hematopoyético.

Grado de recomendación 1 C

Prevención de aloinmunización HLA en trasplante de órganos sólidos

- Para prevenir aloinmunización HLA en pacientes candidatos a trasplantes de órganos sólidos

Grado de recomendación 2 C

Referencias Bibliográficas

1. Normas Técnicas y Administrativas de la Especialidad Hemoterapia. Resolución 58/2005. Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la República Argentina.
2. Standards of Blood Banks and Transfusion Medicine Services, 24th Edition, 2006. American Association of Blood Banks Press.
3. Vamvakas EC. White blood cell-containing allogeneic blood transfusion, postoperative infection and mortality: a meta-analysis of observational "before-and-after" studies. *Vox Sang* 2004; 86: 111.
4. Fergusson D y col. Transfusion of leukoreduced red blood cells may decrease postoperative infections: two meta-analyses of randomized controlled trials. *Can J Anesth* 2004; 51: 417-425.
5. Ratko, TA, Cummings JP, Oberman HA, Crookston KP, DeChristopher PJ, Eastlund T, Godwin JE, Sacher RA, Yawn DH, Matuszewski KA. Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion* 2001; 41: 1310-1319.
6. Dzik, S. Leukodepletion blood filters: filter design and mechanisms of leukocyte removal. *Transfusion Medicine Reviews* 1993; 7: 65-77
7. Blajchman MA, Singal DP. The role of red blood cells antigens, histocompatibility antigens, and blood transfusions on renal allograft survival. *Transfusion Medicine Reviews* 1989; 3: 171-179.
8. Snyder EL, Stack G, Napychank P, et al. Storage of pooled platelet concentrates: in vitro and in vivo analysis. *Transfusion* 1989;29:390-5.
9. Moroff G, Holme S, Dabay MH, et al. Storage of pools of six and eight platelet concentrates. *Transfusion* 1993;33:374-8.
10. Heddle NM, Barty R, Sigouin C, et al. Prestorage leukoreduced whole blood-derived platelets stored as a pool or up to seven days. *Transfusion* 2005;45.
11. Sweeney JD, Kouttab NM, Holme S, et al. Prestorage pooled whole-blood-derived leukoreduced platelets stored for seven days, preserve acceptable quality and do not show evidence of a mixed lymphocyte reaction. *Transfusion* 2004;44:1212-9.
12. Heddle NM, Cook RJ, Blajchman MA, Barty RY, Sigouin CS, Boye DM, Nelson EJ, and Kelton JG. Assessing the effectiveness of whole blood-derived platelets stored as a pool: a randomized block noninferiority trial. *Transfusión* 2005;45:896-903.
13. Wagner SJ, Moroff G, Katz AJ, et al. Comparison of bacteria growth in single and pooled platelet concentrates after deliberate inoculation and storage. *Transfusion* 1995;35: 298-302.
14. Boomgaard et al. In vitro evaluation of platelet concentrates, prepared from pooled buffy coats, stored for 8 days after filtration. *Transfusion* 34;311-316, 1994
15. Wildt-Eggen et al. Evaluation of storage conditions of platelet concentrates prepared from pooled buffy coats. *Vox Sang*. 70;11-15, 1996.
16. Van der Meer et al. WBC-reduced platelet concentrates from pooled buffy coats in additive solution; an evaluation of in vitro and in vivo measures. *Transfusion* 41;917-922, 2001.
17. Van der Meer et al. Leucoreduced platelet concentrates in additive solution: an evaluation of filters and additives solutions. *Vox Sang*. 81;102-107.
18. Krailadsiri et al. Platelet storage lesion of WBC-reduced, pooled, buffy coat-derived platelet concentrates prepared in three inprocess filter/storage bag combinations. *Transfusion* 41;243-250, 2001
19. Guidance for industry: use of sterile connecting devices in blood bank practices. Rockville (MD): U.S. Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Food and Drug Administration; 2000.
20. Standards for blood banks & transfusion services. 23rd ed. Bethesda: American Association of Blood Banks; 2004.
21. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force (Chairman A. Napier). Guidelines on the clinical use of leucocyte-depleted blood components. *Transfusion Medicine* 1998; 8: 59-71.
22. Uhlmann EJ, Isgriggs E, Wallhermfecht M, Goodnough LT. Prestorage universal WBC reduction of RBC units does not affect the incidence of transfusion reactions. *Transfusion* 2001;41:997-1000.
23. Menitove JE, McElligott MC, Aster RH. Febrile transfusion reaction: what blood component should be given next? *Vox Sang* 1982;42:318-21.
24. Goodnough LT, Riddell J, Lazarus H, et al. Prevalence of platelet transfusion reactions before and after implementation of leukocyte-depleted platelet concentrates by filtration. *Vox Sang* 1993;65:103-7.
25. Heddle NM, Klama LN, Griffith L, et al. A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. *Transfusion* 1993;33:794-7.
26. Muylle L, Joos M, Wouters E, de Bock R, Peetermans ME. Increased tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukin 1 and interleukin 6 (IL-6) levels in the plasma of stored

- platelet concentrates: relationship between TNF-alpha and IL-6 levels and febrile transfusion reactions. *Transfusion* 1993; 333-195-199.
27. Goodnough LT, Riddell J, Lazrus H, Chafel TL, Prince G, Hendrix D, Yomtovian R. Prevalence of platelet transfusion reactions before and after implementation of leukocyte-depleted platelet concentrates by filtration. *Vox Sanguinis* 1993; 65: 103-107.
 28. Heddle NM, Klama L, Meyer R, et al. A randomized controlled trial comparing plasma removal with white cell reduction to prevent reactions to platelets. *Transfusion* 1999;39:231-8.
 29. Heddle NM, Klama L, Singer J, Richards C, Fedak P, Walker I, Kelton JG. The role of plasma from platelet concentrates in transfusion reactions. *N Engl J Med* 1994; 331; 625-628.
 30. Sirchia G, Rebulli P. Leucocyte-depletion of red cells. En: *Leucocyte depleted blood products*. Eds. Lane TA, Myllyla G. 6-17, Karger, Basel.
 31. Practice Parameter for the Use of Red Blood Cell Transfusions. Developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 130-138.
 32. Heddle NM, Blajchman MA, Meyer RM, et al. A randomized controlled trial comparing the frequency of acute reactions to plasma removed platelets and prestorage WBC-reduced platelets. *Transfusion* 2002;42:556-66.
 33. Yazer MH, Podlosky L, Clarke G, et al. The effect of prestorage leukoreduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to PC and RBC. *Transfusion* 2004;44:10-5.
 34. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch G, et al. Reduction of febrile but not allergic reactions to red cells and platelets following conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion* 2004;44:16-24.
 35. King KE, Tanz W, Shirey S, et al. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to red cells. *Transfusion* 2004;44:25-9.
 36. Davis KB, Slichter SJ, Corash L. Corrected count increment and percent platelet recovery as measures of posttransfusion platelet response: problems and a solution. *Transfusion* 1999; 39: 586-592.
 37. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines on the clinical use of leucocyte-depleted blood components. *Transfusion Medicine* 1998; 8: 59-71.
 38. Kiefel V, König C, Kroll H, Santoso S. Platelet alloantibodies in transfused patients. *Transfusion* 2001; 41: 766-770.
 39. Sanz C, Freire C, Alcorta I, Ordinas A, Pereira A. Platelet-specific antibodies in HLA-immunized patients receiving chronic platelet support. *Transfusion* 2001; 41: 762-765.
 40. Kurtz M, Knöbl, P, Kalhs P, Greinix HT, Höcker P, Panzer S. Platelet-reactive HLA antibodies associated with low posttransfusion platelet increments: comparison between the monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens assay and the lymphocytotoxicity test. *Transfusion* 2001; 41: 771-774.
 41. Seftel MD, Growe GH, Petraszko T, Benny WB, Le A, Lee CY, Spinelli JJ, Sutherland HJ, Tsang P, Hogge DE. Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. *Blood* 2004; 103: 333-9.
 42. Qu, L, Xu, S, Rowe, D, Triulzi, D. Efficacy of Epstein-Barr virus removal by leukoreduction of red blood cells. *Transfusion* 2005; 45:591.
 43. Preiksaitis J K. The Cytomegalovirus-“Safe” Blood Components: Is Leukoreduction Equivalent to Antibody Screening? *Transfusion Medicine Reviews* 2000; 14: 112-136.
 44. D H Pamphilon, J R Ridler, J A J Barbara and L M Williamson. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Transfusion Medicine*, 1999, 9:115-123.
 45. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M et al. A comparison of filtered leucocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood components for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995; 86; 3598-3603.
 46. Ronghe, MD, Foot, AB, Cornish, JM, et al. The impact of transfusion of leucodepleted platelet concentrates on cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2002; 118:1124.
 47. Milind D Ronghe, Annabel B M Foot, Jaqueline M Cornish, Colin G Steward, David Carrington, Nicholas Goulden, David I Marks, Anthony Oakhill and Derwood H Pamphilon. The impact of transfusion of leucodepleted platelet concentrates on cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*, 2002, 118: 1124-1127.
 48. Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood components. *Blood* 2003; 101: 4195-4200.
 49. For preventing post-transfusion CMV, does recent data merit a reassessment of the equivalence of leukoreduction to use of seronegative donors? CBBS e-Network Forum

[Posted: May 29, 2003, ADDENDA: June 1 & 2, 2003] <http://www.cbbsweb.org/>

50. Anasetti C, Doney KC, Storb R, Meyers JD, Farewell VT, Buckner CD, Appelbaum FR, Sullivan KM, Clift RA, Deeg HJ, Fefer A, Martin PJ, Singer JW, Sanders JE, Stewart PS, Witherspoon RP, Thomas ED. Marrow transplantation for severe aplastic anaemia: longterm outcome in fifty "untransfused" patients. *Ann Intern Med* 1986; 104: 461-466.
51. Storb R, Weiden PL, Deeg HJ, Graham TC, Atkinson K, Slichter SJ, Thomas ED. Rejection of marrow from DLA-identical canine littermates given transfusions before grafting: antigens involved are expressed on leukocytes and skin epithelial cells but not on platelets and red blood cells. *Blood* 1979; 54: 477-484.
52. Slichter SJ. Transfusion and bone marrow transplantation. *Transf Med Rev* 1988; 2: 1-17.
53. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott PL, Mentzer WC, Davies SC, Ohene-Frempong K, Bernaudin F, Matthews D, Storb R, Sullivan KM. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 369-376.