

Refractariedad plaquetaria: acercamiento al diagnóstico

Platelet refractoriness: approaches to diagnostic

Suharmi Aquino Rojas, Gilberto Soler Noda, Antonio Bencomo Hernández

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La refractariedad plaquetaria representa un problema clínico significativo que complica la transfusión de plaquetas, está asociada con resultados clínicos adversos y elevados costos hospitalarios. Se define como una respuesta inadecuada a la transfusión de plaquetas después de dos transfusiones consecutivas. Las causas no inmunes son las más frecuentes y las primeras que deben ser investigadas en el diagnóstico de refractariedad plaquetaria. La refractariedad de causa inmune está mediada por anticuerpos contra antígenos HLA o HPA. Si se identifican los anticuerpos, existen tres formas de identificar unidades de plaquetas compatibles: el tipaje HLA, la prueba cruzada y la predicción de la especificidad del anticuerpo. Se recomienda el empleo de plaquetas fresca ABO idénticas y fenotipadas para eliminar estas variables potenciales como causa de refractariedad.

Palabras clave: refractariedad plaquetaria; aloinmunización; trombocitopenia; transfusión de plaquetas; HLA; HPA.

ABSTRACT

Platelet refractoriness represent a significant clinical problem that complicates the provision of platelet transfusions, it is associated with adverse clinical outcomes and increases health care costs. Platelet refractoriness is defined as an inadequate response to platelet transfusions after two sequential transfusions. Nonimmune causes are the most likely and the first that should be explored in the diagnosis of platelet refractoriness. Immune-mediated platelet refractoriness is cause by antibodies to human leukocyte antigens (HLAs) and/or human platelet antigens. If antibodies are identified, there are 3 strategies for identifying compatible platelet

units: HLA matching, crossmatching, and antibody specificity prediction. It is recommended to use fresh and ABO-matched platelets in the diagnosis of platelet refractoriness to eliminate these potential variables as causes of refractoriness.

Keywords: platelet refractoriness; alloimmunization; thrombocytopenia; platelets transfusion; HLA; HPA.

INTRODUCCIÓN

En la década de los 70 del siglo pasado, diferentes estudios clínicos demostraron que la transfusión terapéutica de concentrados de plaquetas (CP) determinaba un descenso de la mortalidad por complicaciones hemorrágicas en pacientes con trombocitopenia, así como que su uso profiláctico, reducía los episodios de sangrado. Ambas prácticas se han generalizado, fundamentalmente en sangramientos secundarios a enfermedades plaquetarias y en oncohematología.¹⁻³

La refractariedad a la transfusión de plaquetas representa un problema significativo que complica el suministro de plaquetas a diferentes pacientes, el cual está asociado a resultados clínicos adversos e incremento en los costos hospitalarios.⁴

Hasta este momento se acepta que el beneficio hemostático de las transfusiones de CP está mediado por el incremento en el conteo plaquetario postransfusional y no se admite que pueden ser beneficiosas en su ausencia, esta condición es conocida como refractariedad plaquetaria (RP).⁵

Existen varias formas para determinar la efectividad de la transfusión de CP; la respuesta es apreciada por el incremento postransfusional en las cifras de plaquetas y este es el primer dilema ¿cómo calcular este incremento? Las fórmulas más empleadas incluyen: el incremento postransfusional (PI, del inglés: post-transfusion increment); el porcentaje de recuperación (R) (del inglés: percentage platelet recovery) y el incremento corregido (CCI, del inglés: corrected count increment).⁶

El incremento postransfusional (PI) se calcula de forma simple:

$$PI = \text{Conteo plaquetario postransfusión} - \text{Conteo plaquetario pretransfusión}$$

Un valor de $PI > 10 \times 10^9/L$ en 1 o en 24 h se considera una transfusión satisfactoria consistente con la fórmula previa; si el resultado es inferior se sospecha RP.

El porcentaje de recuperación (R) se calcula:

$$R (\%) = PI \times VS \times DP^{-1} \times 100$$

Donde:

PI= incremento postransfusional $\times 10^9/L$, VS= volumen sanguíneo en litros,

DP^{-1} = dosis de plaquetas transfundidas $\times 10$.¹¹

Una R estable superior de 67 % es indicativa de éxito transfusional, pero un valor mínimo superior del 30 % a la 1 h y superior al 20 % a las 20-24 h, se define como satisfactorio.⁷

El Incremento corregido (CCI) se calcula como:

$$\text{CCI} = \text{PI} \times \text{ASC} \times \text{DP}^{-1}$$

Donde:

PI= incremento postransfusional $\times 10^9/\text{L}$

ASC= área de superficie corporal en m^2

DP^{-1} = dosis de plaquetas transfundidas $\times 10^{11}$

Un valor de CCI $> 7,5 \times 10^9/\text{L}$ a la 1 h y $> 4,5 \times 10^9/\text{L}$ a las 20-24 h posteriores, es considerado como transfusión satisfactoria.

El estudio TRAP (del inglés: *Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets*) define como RP cuando 1 h después de la transfusión de CP el $\text{CCI} < 5 \times 10^9/\text{L}$ en dos ocasiones consecutivas con la transfusión de plaquetas frescas ABO idénticas.⁸

Las numerosas y potencialmente peligrosas reacciones y complicaciones de la transfusión de productos alogénicos, hacen necesario el conocimiento de su clínica y tratamiento, con el objetivo de identificarlas precozmente y prevenir sus consecuencias, como es el caso de la entidad que se revisa.

INCIDENCIA

Diferentes estudios plantean que la RP presenta una incidencia entre el 5-15 % de los pacientes que reciben múltiples transfusiones de CP, aunque se plantea que existe un subregistro a nivel mundial debido a la baja sospecha sobre esta condición entre los clínicos lo cual retrasa su manejo y tratamiento y es causa de morbilidad y mortalidad, que se asocia a largas estadías hospitalarias, altos costos, inferior supervivencia y sangramientos.⁹

ETIOLOGÍA

La RP es causada por factores inmunes y no inmunes.

Las causas no inmunes son las más frecuentes. En estudios observacionales realizados antes de la introducción de métodos de leucodepleción mostraron que el 44 % de las transfusiones de CP no producían una respuesta adecuada y que en el 88 % se observaba la influencia de factores no inmunes. Solo en el 25 % era debido a causas inmunes. En otro estudio realizado con pacientes que recibieron transfusión de componentes leucodepletados, solo el 18 % ocurrió por causas inmunes. Sin embargo, la relativa contribución de factores inmunes y no inmunes hace difícil su estimación cuando existen situaciones clínicas complejas. Por otra parte, las características de las unidades de plaquetas a transfundir, tales como la dosis, la fuente (aféresis o mezclas), la compatibilidad ABO donante-receptor y el tiempo de almacenamiento, son factores que pueden afectar el incremento plaquetario postransfusional.¹⁰

Aproximadamente dos tercios de los episodios de refractariedad son producto de causas no inmunes. En la sepsis existe una intensa activación de plaquetas por su interacción con el endotelio e hipercoagulación. Este consumo de plaquetas conduce a

trombocitopenia. Los pacientes hematológicos comúnmente presentan fiebre, infecciones y están bajo prescripción de varios medicamentos, todos estos factores inducen RP. En la coagulación intravascular diseminada existe una destrucción y consumo excesivo de plaquetas que conduce a un pobre o ningún incremento en las cifras de plaquetas luego de la transfusión de CP. En pacientes con esplenomegalia, las plaquetas se sequestran principalmente en el bazo con un reducido tiempo de sobrevida.⁹ También, el consumo o administración de diferentes fármacos es causa común de conteos bajos de plaquetas.¹¹

Aunque son muchos los factores clínicos que se consideran como causas de la reducción del incremento postransfusional y la supervivencia plaquetaria, en pocos casos puede demostrarse una relación directa entre un determinado factor y la refractariedad. En un mismo paciente pueden estar presentes varios factores y presentar un incremento postransfusional adecuado a pesar de su concurrencia. Sin embargo, existen una serie de factores que aparecen sistemáticamente implicados en los diversos estudios efectuados sobre refractariedad de causa no inmunitaria.¹²

Las causas inmunes son menos frecuentes e incluyen, entre otros, la aloinmunización contra antígenos (Ag). El 20 % de los casos presentan combinación de ambas causas.

Los Ag de plaquetas se agrupan en dos grandes categorías: los específicos de estas células, antígenos plaquetarios humanos (HPA) y los Ag compartidos con otras células y tejidos (ABO, HLA clase I), que constituyen la diana de la respuesta inmune.¹³⁻¹⁵

La causa inmune más común en la ocurrencia de RP es la producida por anticuerpos (Ac) dirigidos contra Ag HLA (del inglés: human leukocyte antigens). La presencia de estos Ac puede ser producto de sensibilizaciones previas producidas por embarazos, transfusiones y trasplante de órganos y tejidos.¹⁶

El sistema HLA proviene del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, del inglés; major histocompatibility complex) que codifica importantes proteínas en la membrana celular para la presentación antigénica. Las plaquetas expresan Ag HLA de clase I: HLA-A, HLA-B y HLA-C; los HLA-A y B predominan sobre las plaquetas y son más relevantes en la RP; sin embargo, los Ag HLA-C también han sido reportados como causa de RP.^{17,18}

Los Ac anti-HLA causantes de refractariedad reaccionan contra los Ag de clase I de los loci A y B. La aloinmunización HLA puede ser inducida por los Ag expresados en las plaquetas o los leucocitos del donante, pero es imprescindible la intervención de células presentadoras de Ag (CPA) del donante, con Ag HLA de clase II que sean reconocidos como extraños por el huésped. Estas células son las que actúan como presentadoras de los Ag HLA de clase I a los linfocitos B del receptor. Dicho mecanismo es el fundamento de la profilaxis de la aloinmunización.¹⁶

Los Ac inducidos por transfusión suelen ser poliespecíficos, a diferencia de los secundarios a embarazo, que presentan una especificidad restringida. Por este motivo resulta complejo encontrar donantes compatibles y se añade la reactividad de los anticuerpos con los llamados antígenos de reacción cruzada (CREG, del inglés: *cross-reactive groups*), con los que comparten epítomos comunes que restringen la probabilidad de encontrar un donante HLA-compatible.¹⁹

Anticuerpos contra Ag HPA también pueden ser generados en respuesta a transfusión incompatible de plaquetas. Estos Ag parecen ser menos inmunogénicos que los Ag HLA, con una frecuencia mucho menor de aloinmunización (0-2 %). En individuos que poseen Ac anti-HLA la frecuencia de Ac anti-HPA se eleva entre 9-25 %.²⁰

De los variados sistemas de Ag específicos de plaquetas caracterizados, solo cinco son polimórficos, los que pueden inducir aloinmunización y RP. Estos Ag se ubican en las glucoproteínas GPIa, GPIb, GPIIb, GPIIIA, and CD109.¹⁴ Existen diferencias significativas en el polimorfismo HPA en varias poblaciones y los pacientes se aloinmunizan luego de transfusiones o embarazo. Las especificidades más comunes son anti-HPA-1b y anti-HPA-5b.²¹

El uso de componentes ABO incompatibles es un factor que contribuye a la pérdida de plaquetas; se añade la acción de las isohemaglutininas anti-A y anti-B cuando se encuentran por encima de los títulos habitualmente reportados en donantes, ya que pueden reaccionar con los Ag ABO solubles presentes en el componente y dar lugar a la formación de inmunocomplejos; los cuales se eliminan mediante el aclaramiento plasmático por el sistema mononuclear fagocítico.²² Por otra parte, la concentración de los inmunocomplejos circulantes aumenta en el curso de las infecciones y de las enfermedades autoinmunes. Esta concentración es inversamente proporcional al incremento postransfusional.²³

POBLACIÓN DE RIESGO

Las transfusiones de CP predominan de forma global en el ámbito quirúrgico (60 %) respecto al clínico, aunque son fundamentalmente los pacientes con enfermedades oncohematológicas su principal indicación (25 % de las unidades transfundidas). Le siguen en frecuencia los pacientes con entidades quirúrgicas cardiovasculares (20 %) y digestivas (20 %), son estos grupos los que en el 20-60 % se hacen refractarios.²⁴

El riesgo de refractariedad de causa inmune está supeditado a: la enfermedad de base, al uso de productos no leucorreducidos, a antecedentes de embarazo o transfusiones previas y al tipaje HLA del receptor.²⁵

DIAGNÓSTICO DE REFRACTARIEDAD POR ALOSENSIBILIZACIÓN INMUNE

La detección en un paciente de Ac anti-HLA clase I o anti-HPA, se relaciona con la ausencia de incremento en los conteos plaquetarios. Para su detección se emplean diversas técnicas de laboratorio. El método clásico es la prueba de linfocitotoxicidad (TLC) estándar o modificado, adicionando antiglobulina humana, detecta Ac dependientes del complemento, que son capaces de lisar linfocitos. El porcentaje de células de un panel frente a los que un paciente presenta Ac citotóxicos se conoce como PRA (del inglés: *panel reactive antibody*). Un valor de PRA > 20-40 % indica alosensibilización significativa en el paciente estudiado, especialmente si el panel es representativo de la población en cuanto a la frecuencia de los antígenos HLA. Aunque existe relación entre la presencia de Ac anti-HLA y refractariedad plaquetaria, menos de la mitad de los pacientes refractarios muestran un TLC positivo.²⁶

En la actualidad el TLC se encuentra desplazado por la disponibilidad de métodos en fase sólida, como el ensayo por inmuoabsorción ligado a enzimas (ELISA, del inglés: *enzyme-linked immunoabsorbent assay*) o la citometría de flujo, en las que se utilizan esferas con especificidades antigénicas múltiples o restringidas. Dado que los antígenos fijados pueden ser del sistema HLA y HPA, ambas pueden utilizarse tanto para el escrutinio como para la caracterización del anticuerpo.^{21,27}

La técnica de inmovilización de antígenos plaquetarios con el empleo de anticuerpos monoclonales (MAIPA del inglés: *monoclonal antibody-specific immobilization of*

platelets), es un ensayo más sensible y permite detectar Ac frente a Ag del sistema HPA. Las plaquetas se incuban con el Ac monoclonal frente a la especificidad a estudiar y el suero a probar. Posteriormente se lisan y solubilizan, lo que permite fijar el complejo sobre la superficie de un pocillo revestido con inmunoglobulina antirratón. De esta forma el complejo capturado es detectado por una IgG antihumana marcada con una enzima.²⁸

Una prueba más simple es la prueba de aglutinación en fase sólida (Capture-P), en la que las plaquetas son fijadas a la superficie de pocillos. Tras la adición del plasma o suero se incuba la mezcla y se muestra la reacción utilizando IgG ligada a hematófagos. La utilidad de esta técnica es fundamental en la realización de pruebas cruzadas; pero presenta como limitación que puede detectar los Ac de grupo ABO y no diferencia entre Ac anti-HLA y anti-HPA.²⁹

La no detección de aloanticuerpos plaquetarios no elimina la presencia de autoanticuerpos, por lo que su investigación se impone.³⁰ La imposibilidad de realizar una prueba directa con las propias plaquetas del paciente dificulta el diagnóstico y la detección de un anticuerpo panreactivo frente a plaquetas tratadas con cloroquina o reactivo en fase sólida contra un determinado complejo glucoproteico plaquetario, puede apuntar a esta posibilidad.³¹ Si se demuestra la intervención de un autoanticuerpo como causa, el paciente puede beneficiarse de un tratamiento con esteroides, otros inmunosupresores o incluso inmunoglobulinas intravenosas a altas dosis.³²

MANEJO DE LA REFRACTARIEDAD PLAQUETARIA

La transfusión de una dosis adecuada de concentrado de plaquetas isogrupo de corto periodo de almacenamiento (< 48 h) es una buena práctica inicial a la hora de excluir la posible influencia de incompatibilidad ABO y de una defectuosa calidad de las plaquetas transfundidas. Si una hora después de la transfusión el CCI es inferior a $5 \times 10^9/L$, se considera la posible existencia de factores inmunes y se indica un estudio de alo sensibilización frente a antígenos plaquetarios (HLA de clase I y HPA);²⁹ si se detectan Ac existen tres estrategias para identificar las unidades compatibles: tipaje HLA, prueba cruzada y determinación de la especificidad del Ac.³³

Tipaje HLA

Una vez que el fenotipo HLA del receptor de plaquetas es conocido, las plaquetas del donante con idéntico o similar tipo HLA pueden ser suministradas. Este apareamiento de plaquetas de acuerdo al tipo HLA mejora el incremento plaquetario si los Ac anti-HLA son los responsables de la refractariedad. Los Ag HLA-A y HLA-B son los apareados para este loci y existe una buena correlación entre el grado de apareamiento y el CCI postransfusional; los apareamientos A y BU muestran los mejores resultados (tabla); pero están asociados con fallos en el CCI en más del 20 %.³⁴

Prueba cruzada

Las unidades de CP obtenidas por apareamiento cruzado o pruebas cruzadas son útiles para pacientes con Ac anti-HLA o anti-HPA. En general, la prueba se fundamenta en la incubación de las plaquetas del donante con el plasma o suero del receptor y observar la interacción de ambos componentes. Esto permite una rápida y efectiva selección del donante; al mismo tiempo que es factible para muchos centros porque permite analizar un gran número de muestras en un tiempo relativamente corto.^{35,36}

Tabla. Grados de compatibilidad HLA para la transfusión de plaquetas en pacientes refractarios

Grado	Descripción	Ejemplo (receptor/donante)
A	HLA idéntico, en los 4 antígenos	A2,10 B7,12 / A2,10 B7,12
BU	Todos los antígenos idénticos, sólo se detectan 3 antígenos	A2,10 B7,12 / A2 B7,12
B2U	Todos los antígenos idénticos, sólo se detectan 2 antígenos	A2,10 B7,12 / A2 B7
BX	3 antígenos idénticos, 1 no idéntico del mismo grupo CREG	A2,10 B7,12 / A2,32 B7,12
BUX	2 antígenos idénticos, 1 no idéntico del mismo grupo CREG	A2,10 B7,12 / A2,32 B7
B2X	2 antígenos idénticos, 2 no idénticos del mismo grupo CREG	A2,10 B7,12 / A2,32 B7,13
C	Sólo 1 antígeno no idéntico	A2,10 B7,12 / A2,3 B7,12
D	2 antígenos no idénticos	A2,10 B7,12 / A2,3 B7,17

Determinación de la especificidad del Ac

Esta estrategia es similar a la empleada en la alosensibilización de eritrocitos. La especificidad de los Ac anti-HLA en el receptor es determinada y se le administran plaquetas carentes del Ag contra el cual se produjo la respuesta inmune. Este método aumenta significativamente el número de donantes. Cuando no se dispone de unidades compatibles, es preferible no transfundir, salvo que se produzca una complicación hemorrágica; en este caso valorar algunos de los tratamientos indicados a fin de mejorar los resultados postransfusionales.³⁷

Ante situaciones de posible necesidad de transfusiones de CP (por ejemplo, trasplante hepático) se intentan terapias inmunosupresoras para disminuir los títulos de anticuerpos y se aconseja realizar periódicamente estudios de alosensibilización en aquellos pacientes que persisten en riesgo de precisar transfusiones de CP.³⁸

MÉTODOS PARA REDUCIR O PREVENIR LA ALOINMUNIZACIÓN PLAQUETARIA

Los métodos incluyen el uso de plaquetas ABO-compatibles provenientes de un solo donante, el uso de plaquetas HLA-compatibles, radiación UV-B y leucodepleción de los componentes sanguíneos celulares alogénicos.³⁹

La leucodepleción de sangre completa alogénica antes de su almacenamiento se asocia con una frecuencia reducida de RP y mayor supervivencia plaquetaria in vivo, comparada con la leucodepleción después del almacenamiento. La aloinmunización puede estar relacionada no solo con el número de leucocitos presentes en el componente transfundido, sino también con la presencia de antígenos MHC u otros, ya sea en su forma soluble o como micropartículas que escapan a la filtración leucocitaria.⁴⁰

Otro proceder utilizado es la irradiación ultravioleta (UV-B), la cual parece inhibir la expresión de moléculas HLA clase I y II en células presentadoras de antígenos. También se reportan cambios en las moléculas de adhesión, como ICAM-1 y CD14 con este tipo de radiación, lo que interfiere con la producción de IL-1 e IL-6 y altera la presentación de antígenos a los linfocitos B.⁴¹

La refractariedad a la transfusión de CP es un proceso complejo y representa un desafío para el tratamiento de los pacientes trombocitopénicos. Se recomienda el empleo de plaquetas ABO idénticas y fenotipadas para los antígenos HLA y HPA, siempre que sea posible; y así eliminar estas variables como causas potenciales de RP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Engl J Med.* 1962;266:905-9. doi: 10.1056/NEJM196205032661802.
2. Stanworth S, Dyer C, Choo L, Bakrania L, Copplestone A, Llewelyn C, et al. Do All Patients with Hematologic Malignancies and Severe Thrombocytopenia Need Prophylactic Platelet Transfusions? Background, Rationale, and Design of a Clinical Trial (Trial of Platelet Prophylaxis) to Assess the Effectiveness of Prophylactic Platelet Transfusions. *Transfus Med Rev.* 2010;24 (3):163-171. doi: 10.1016/j.tmr.2009.11.002.
3. De Loughery TG. Management of Acquired Bleeding Problems in Cancer Patients. *Hospital Physician: Hematology/Oncology.* 2014 Dec;10(6):1-12.
4. Murphy MF. Managing the platelet refractory patient. *ISBT Science Series.* 2014;9:234-8.
5. Refaai M, Phipps R, Spinelli S, Blumberg N. Platelet transfusions: Impact on hemostasis, thrombosis, inflammation and clinical outcomes. *Thromb Res.* 2011;127(4):287-91. doi: 10.1016/j.thromres.2010.10.012.
6. British Committee for Standards in Haematology and Blood Transfusion Task Force (Chairman P. Kelsey). Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol.* 2003;122:10-23. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04468.x
7. Rebullá P. Formulae for the definition of refractoriness to platelet transfusion. *Transfus Med.* 1993;3(1):91-2.
8. Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *New Engl J Med.* 1997;337:1861-70. doi: 10.1056/NEJM199712253372601.
9. Lee C, Ayob Y. Approach to managing platelet refractory patients. *ISBT Science Series.* ISBT Science Series. 2015;10(S1):1751-2824.
10. Stanworth SJ, Navarrete C, Estcourt L, and Marsh J. Platelet refractoriness - practical approaches and ongoing dilemmas in patient management. *Br J Haematol.* 2015;171:297-305. doi:10.1111/bjh.13597.
11. Kam T, Alexander M. Drug-induced immune thrombocytopenia. *J Pharm Pract.* 2014;27(5):430-9. doi: 10.1177/0897190014546099.

12. Shastry S, Chaudhary R. Clinical factors influencing corrected count increment. *Transfus Apher Sci.* 2012;47:327-30.
13. Vassallo RR, Norris PJ. Can we "terminate" alloimmune platelet transfusion refractoriness? *Transfus.* 2016;56:19-22. doi:10.1111/trf.13411.
14. Curtis BR, McFarland JG. Human platelet antigens - 2013. *Vox Sanguinis.* 2014;106:93-102. doi: 10.1111/vox.12085.
15. Sachs UJ, Kiefel V, Kroll H, Bein G, Santoso S. Report on the 15th International Society of Blood Transfusion platelet immunology workshop. *Vox Sang.* 2012;103:343-51. doi:10.1111/j.1423-0410.2012.01616.x.
16. Gebel HM, Liwski RS, Bray RA. Technical aspects of HLA antibody testing. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013;18(4):455-62. doi: 10.1097/MOT.0b013e32836361f1
17. Peña JRA, Saidman SL, Girouard TC, Meister E, Dzik WH, Makar RS. Anti-HLA alloantibodies in surgical patients refractory to platelet transfusion. *Am J Hematol.* 2014;89:E133-7. doi:10.1002/ajh.23757.
18. Saito S, Ota S, Seshimo H, Yamazaki Y, Nomura S, Ito T, et al. Platelet transfusion refractoriness caused by a mismatch in HLA-C antigens. *Transfusion.* 2002;42(3):302-8.
19. Pavenski K, Freedman J, Semple JW. HLA alloimmunization against platelet transfusions: pathophysiology, significance, prevention and management. *Tissue Antigens.* 2012;79(4):237-45. doi: 10.1111/j.1399-0039.2012.01852.x.
20. Jia Y, Li W, Liu N, Zhang K, Gong Z, Li D, et al. Prevalence of platelet-specific antibodies and efficacy of crossmatch-compatible platelet transfusions in refractory patients. *Transfus Med.* 2014;24:406-410. doi:10.1111/tme.12157.
21. Hua SX, Wan Z, Sun CY, Cen D. Platelet antibody detection and investigation of curative effect of patients with platelet transfusion refractoriness. *J Med Forum.* 2014;35(8):33-5.
22. Dunbar NM, Ornstein DL, Dumont LJ. ABO incompatible platelets: risks versus benefit. *Curr Opin Hematol.* 2012;19(6):475-9.
23. Wang Q, Yang J, Stevens L, Wang D. Research Progress of Platelet Transfusion in China. *Transfus Med Rev.* 2017 Apr;31(2):113-117. doi: 10.1016/j.tmr.2016.11.005.
24. Rollini F, Tello-Montoliu A, Angiolillo DJ. Advances in platelet function testing assessing bleeding complications in patients with coronary artery disease. *Platelets.* 2012;23(7):537 -51. doi:10.3109/09537104.2012.704649.
25. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology.* 2006;105:198-208.

26. Slichter SJ, Bolgiano D, Kao KJ, Kickler TS, McFarland J, McCullough J, et al. Persistence of lymphocytotoxic antibodies in patients in the trial to reduce alloimmunization to platelets: implications for using modified blood products. *Transfus Med Rev.* 2011;25(2):102-10. doi:10.1016/j.tmr.2010.11.002.
27. Middelburg RA, Roest M, Ham J, Coccoris M, Zwaginga JJ, van der Meer PF. Flow cytometric assessment of agonist-induced P-selectin expression as a measure of platelet quality in stored platelet concentrates. *Transfusion.* 2013;53:1780-7. doi:10.1111/trf.12001.
28. Porcelijn L, Huiskes E, Comijs-van Osselen I, Chhatta A, Rathore V, Meyers M, et al. A new bead-based human platelet antigen antibodies detection assay versus the monoclonal antibody immobilization of platelet antigens assay. *Transfusion.* 2014; 54:1486-92. doi: 10.1111/trf.12509.
29. Kopko PM, Warner P, Kresie L, Pancoska C. Methods for the selection of platelet products for alloimmune-refractory patients. *Transfusion.* 2015;55 (2):235-44. doi: 10.1111/trf.12921.
30. von Gunten S, Wehrli M, Hans-Uwe S. Cell Death in Immune Thrombocytopenia: Novel Insights and Perspectives. *Semin Hematol.* 2013;50(1):S1:S109-15.
31. Levin M, de Veld JC, van der Holt B, van't Veer MB. Screening for alloantibodies in the serum of patients receiving platelet transfusions: a comparison of the ELISA, lymphocytotoxicity and the indirect immunofluorescence technique. *Transfusion* 2003;43:72-7, doi:10.1046/j.1537-2995.2003.00254.x.
32. Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, et al. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic Conditions. *Transfus Med Rev.* 2000;(21):S9-56. doi:10.1016/j.tmr.2007.01.001.
33. Forest SK, Hod EA. Management of the Platelet Refractory Patient. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2016;30:665-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2016.01.008>.
34. Muñiz-Díaz E, Martínez C, Madoza P. Refractoriedad a las transfusiones de plaquetas. *Med Clin (Barc).* 2003;120(14):544-9. doi:10.1016/S0025-7753(03)73768-3.
35. Rioux-Masse B, Cohn C, Lindgren B, Pulkrabek S, McCullough J. Utilization of cross-matched or HLA-matched platelets for patients refractory to platelet transfusion. *Transfusion* 2014;54(12):3080-7. doi: 10.1111/trf.12739.
36. Vassallo RR, Fung M, Rebullá P, Duquesnoy R, Saw CL, Slichter SJ, et al. Utility of cross-matched platelet transfusions in patients with hypoproliferative thrombocytopenia: a systematic review. *Transfusion* 2014;54(4):1180-91. doi:10.1111/trf.12395.
37. Petz LD, Garratty G, Calhoun L, Clark BD, Terasaki PI, Gresens C, et al. Selecting donors of platelets for refractory patients on the basis of HLA antibody specificity. *Transfusion* 2000;40(12):1446-56.

38. New York State Council on Human Blood and Transfusion Services. Guidelines for the administration of platelets. 4th ed. Albany: New York State Department of Health Wadsworth Center; 2012.

39. Stolla M, Refaai MA, Heal JM, Spinelli SL, Garraud O, Phipps RP, et al. Platelet transfusion - the new immunology of an old therapy. *Front Immunol.* 2015;6(28):1-10. doi:10.3389/fimmu.2015.00028.

40. Jackman RP, Deng X, Bolgiano D, Utter GH, Schechterly C, Lebedeva M, et al. Leukoreduction and UV treatment reduce both the magnitude and duration of the anti-HLA antibody response. *Transfusion.* 2014;54(3):672-80. doi:10.1111/trf.12317.

41. Schubert P, Coupland D, Culibrk B, Goodrich RP, Devine DV. Riboflavin and ultraviolet light treatment of platelets triggers p38MAPK signaling: inhibition significantly improves in vitro platelet quality after pathogen reduction treatment. *Transfusion.* 2013;53(12):3164-73. doi:10.1111/trf.12173.

Recibido: 3 de marzo de 2017.

Aprobado: 11 de agosto de 2017.

MSc. Gilberto Soler Noda. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba.

Correo electrónico: rchematologia@infomed.sld.cu