

**IDENTIFICACIÓN DE ANTICUERPOS  
IRREGULARES EN PACIENTES  
MULTITRANSFUNDIDOS**

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**Dra. Jessica Haydeé Guadarrama Orozco**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dr. Daniel Romero López**

**ASESOR DE TESIS**

**Dr. Aarón Pacheco Ríos**



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.  
2008

Febrero

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**IDENTIFICACIÓN DE ANTICUERPOS IRREGULARES  
EN PACIENTES MULTITRANSFUNDIDOS**

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**Dra. Jessica Haydeé Guadarrama Orozco**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dr. Daniel Romero López**

**ASESOR DE TESIS**

**Dr. Aarón Pacheco Ríos**

MÉXICO, D. F.  
2008

Febrero

***Yahweh, en quien todo lo puedo.***

## INDICE

## PÁGINA

I.	INTRODUCCION	5
II.	ANTECEDENTES	14
III.	MARCO TEORICO	16
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
V.	JUSTIFICACION	18
VI.	OBJETIVOS	18
VII.	DISEÑO DEL ESTUDIO	18
VIII.	METODOLOGIA	20
IX.	RESULTADOS	24
X.	DISCUSION	28
XI.	BIBLIOGRAFIA	33

## **IDENTIFICACIÓN DE ANTICUERPOS IRREGULARES EN PACIENTES MULTITRANSFUNDIDOS.**

### **INTRODUCCIÓN.**

La donación voluntaria, la autoexclusión de los donadores y las pruebas de escrutinio avanzadas han favorecido que el riesgo de transfusión sanguínea sea muy bajo. <sup>1, 2,3,4</sup>

Aunque han disminuido los riesgos -la transfusión alogénica nunca ha sido segura- la percepción del público en general es que la sangre es peligrosa e insegura. En los países en desarrollo, los riesgos de la transfusión resultan mayores.

Kleinman y cols<sup>4</sup>. englobaron los riesgos potenciales de la transfusión en seis categorías:

1. Riesgos infecciosos inherentes al donador (por virus, bacterias, parásitos, etc.).
2. Riesgos durante la flebotomía (contaminación bacteriana de la piel, en el momento de la punción o falta de esterilización).
3. Riesgos en el procesamiento de la sangre, por desviaciones o errores en los procedimientos o mala conservación.
4. Riesgos durante la administración del producto sanguíneo (errores en el etiquetado o en las solicitudes de los pacientes).
5. Riesgos dependientes de la interacción de la sangre donador-receptor (anticuerpos no reconocidos en pruebas pre-transfusión que reaccionan con los antígenos del receptor) o la presencia de aloanticuerpos en el receptor.
6. Riesgos dependientes exclusivamente de las características del receptor (insuficiencia cardíaca por sobrecarga de líquidos).

Las reacciones adversas de la transfusión son descritas en el cuadro 1, en el que se resumen las de origen inmunológico, no inmunológico y las especulaciones de algunas enfermedades emergentes.

CUADRO 1

Tipo de reacción	agudas	crónicas.
<b>Inmunes</b>	Hemolítica Febril no hemolítica Alérgica Lesión pulmonar agudo	Hemolítica retardada EICH Refractariedad plaquetaria Inmunomodulación.
<b>No inmunes</b>	Contaminación bacteriana Hipervolemia	Hemosiderosis Transmisión de infecciones

La transfusión de algún componente sanguíneo lleva inherente un alto riesgo de complicaciones por la introducción de un tejido extraño para el receptor, resultado de los anterior pueden presentarse una serie de efectos adversos inmediatos o tardíos.<sup>2,3,4,5</sup>

Estas reacciones pueden ser de etiología inmunológica ó no inmunológica; .<sup>6,7</sup> las primeras son causadas por parte de los antígenos presentes en la transfusión de glóbulos rojos, leucocitos, plaquetas o proteínas del plasma. Esa isoinmunización puede llevar a una reacción futura cuando dichos antígenos sean transfundidos nuevamente al paciente.<sup>7,8,9,10</sup>

Otra modalidad de estímulo para la producción de anticuerpos son aquellos denominados anticuerpos inesperados que están dirigidos contra antígenos eritrocitarios diferentes a los del sistema ABO.<sup>6,7,11,12,13</sup> Estos anticuerpos pueden ser auto-anticuerpos, es decir aquellos que se forman como respuesta a un antígeno propio o alo-anticuerpos o sea, los que se forman como respuesta a la exposición de hematíes que poseen el antígeno, fundamentalmente a través de embarazo o transfusiones.

Del 0.5 al 1.5% de los pacientes presentan anticuerpos resultantes de la exposición a células extrañas que ingresaron al organismo por vía transfusión o embarazo. Estudios previos han encontrado que después de tres transfusiones se presentan reacciones adversas<sup>4,5</sup> en el 8% de los pacientes transfundidos existiendo un riesgo de aloinmunización de 1 a 1.6% por unidad.

A pesar de la cuidadosa selección de donantes y el análisis extenso la transfusión de productos sanguíneos alogénicos se asocia ocasionalmente

con reacciones adversas. Existen cada vez más evidencias de que estas reacciones pueden atribuirse a la presencia de leucocitos en la sangre del donante por lo que se ha recomendado el uso de componentes sanguíneos leucodepletados como medida preventiva.<sup>14</sup>

Las reacciones postransfusionales se pueden clasificar en agudas y crónicas, y estas a su vez en inmunes y no inmunes. Las reacciones hemolíticas son causadas por una reacción antígeno-anticuerpo entre los anticuerpos plasmáticos del receptor en contra del antígeno eritrocitario del donante, por lo que causa la destrucción del glóbulo rojo que desencadena una serie de efectos que pueden llegar hasta la muerte del receptor, siendo lo más frecuente la administración de sangre ABO incompatible.

El pesquisaje de anticuerpos eritrocitarios tiene como objetivo detectar y luego identificar anticuerpos clínicamente significativos que pueden causar reacción transfusional y acortamiento de la supervivencia normal de los eritrocitos, debido a esto la búsqueda de métodos apropiados *in vitro* es fundamental.<sup>3,5,14,15,16</sup>

Las reacciones transfusionales tardías se presentan después de 24 horas, varios días, meses y hasta años posteriores a la transfusión de componentes sanguíneos.<sup>2,5,13</sup>

Los riesgos de la transfusión siguen latentes a pesar de los grandes avances históricos en los estudios de escrutinio de los donadores, los cuales en muchas ocasiones desestimamos los médicos tratantes.

La transfusión de virus por transfusión ha disminuido gracias a la utilización de métodos de detección que permiten reducir los periodos de ventana inmunológica para el virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lo anterior mediante pruebas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y NAT (tecnologías de amplificación de ácidos nucleicos).

En Inglaterra el riesgo de transmisión de VIH por transfusión es de 1/8 millones, del VHC es de 1/33 millones y para el VHB es de 1/1 millón de unidades de sangre transfundidas.<sup>4</sup>

La prevalencia mundial de VHC en donadores de sangre es de 0.5 a 1.5%. En México antes de 1994<sup>17</sup> el principal mecanismo de transmisión fue la hemotransfusión (antes al establecimiento de la NOM-003-SSA2-1993).



En nuestro país entre 1985 y 1994 se reportaron un total de 1728 casos de SIDA secundarios a transfusión en adultos y 116 casos en niños, con una morbilidad de 0.74 en adultos.

En México ha disminuido la transmisión de algunas enfermedades infecciosas por transfusión, particularmente VIH y virus de la hepatitis B y C debido a las medidas instituidas por los bancos de sangre, sin embargo aún queda mucho por hacer.

## REACCIONES INMUNOLÓGICAS TARDÍAS ALOINMUNIZACIÓN Y HEMÓLISIS TARDÍA.

La aloinmunización primaria -que se traduce en la aparición de anticuerpos neoformados contra antígenos eritrocitarios- se manifiesta semanas o meses después de la transfusión.

La aloinmunización fue reportada en Francia en el 2004 como la principal reacción adversa tardía de la transfusión. Un estudio prospectivo reportó aloinmunización en el 2.6% de los receptores con una transfusión.<sup>18,19,20</sup>

### Fisiopatología:

Las reacciones hemolíticas tardías (RHT) se producen cuando los glóbulos rojos transfundidos interactúan con los anticuerpos presentes en el receptor, este tipo de reacciones casi nunca son sintomáticas, pero podrían acelerar la destrucción eritrocitaria.<sup>3</sup>

La interacción de los anticuerpos con los antígenos de la membrana eritrocitaria, puede iniciar una secuencia de respuestas neuroendócrinas, activación del complemento y efectos a nivel de la coagulación y las citocinas, que provocan manifestaciones clínicas de reacción hemolítica transfusional aguda.<sup>3</sup>

Los aloanticuerpos contra eritrocitos pueden lisar estas células en la circulación o cubrirlas, acelerando su remoción por el sistema reticuloendotelial. La rápida destrucción celular generalmente involucra al sistema ABO, ya que los anticuerpos anti-A y anti-B fijan complemento y están preformados. Otros anticuerpos que son capaces de condicionar hemólisis intravascular incluyen el anti-Duffy, anti-Kell y anti-Lewis. Reacción que no ocurre con componentes del plasma ni con plaquetas.

Las manifestaciones de la RHT aguda, aunque a veces leves en apariencia podrían iniciar tras la administración de tan solo 10-15 ml de sangre incompatible.<sup>4,5</sup>

La formación de anticuerpos IgG de alta afinidad por linfocitos B es dependiente de la interacción con linfocitos T CD4. Sin embargo algunos antígenos pueden directamente estimular los linfocitos B, independientemente de los linfocitos T.<sup>3,15,16</sup>

En presencia de un sistema inmune intacto, las isoaglutininas se encuentran siempre, aun cuando no hayan sido expuestas a los eritrocitos portadores de estos antígenos. La respuesta de los anticuerpos se limita a IgM porque los linfocitos T no están involucrados en este cambio. Los anticuerpos IgG anti-A o anti-B son comúnmente de tipo IgG2, o IgG4.

Los anticuerpos anti-D son dependientes de los linfocitos T. La formación de anticuerpos de alta afinidad anti-D IgG no pueden ser activados sin la presencia de linfocitos T CD4. Una de las razones porque el Rh D es altamente inmunogénico es por la diferencia en la membrana del eritrocito entre los individuos RhD positivos y RhD negativos. Los linfocitos B y T pueden reaccionar fuertemente cuando los eritrocitos Rh D positivos son transfundidos a un receptor Rh D negativo, dando como resultado grandes cantidades de antígenos no propios que pueden resultar fatales.<sup>22,23</sup> Los antígenos plaquetarios HPA-1A, juegan un importante papel con las moléculas de HLA II en la formación de aloanticuerpos sanguíneos.<sup>3,5,11,24</sup> La Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (SITS), reconoce que los sistemas HPA son expresados sobre glicoproteínas Gp IIa, Gp Ib y Gp IIb.<sup>3</sup>

El CD19 es otro sistema único por el cual los aloanticuerpos han sido caracterizados a antígenos recíprocos. Los aloanticuerpos plaquetarios resultan de transfusiones o embarazo y los sistemas de antígenos plaquetarios se enumeran en orden de su identificación y pueden causar anemia hemolítica y trombocitopenia.<sup>7,21,24,25</sup> La aloinmunización feto-materna no es un evento raro y muchas veces el diagnóstico se realiza hasta después del nacimiento. Los aloanticuerpos contra las plaquetas pueden ser detectados por diferentes pruebas de laboratorio, la mayoría de estas pruebas utilizan un panel de células o antígenos blanco, aunque también se

puede utilizar la prueba cruzada con inmunofluorescencia para plaquetas *in vivo* uniendo inmunoglobulinas a las plaquetas transfundidas.

En la práctica, la aloinmunización ocurre con la exposición de eritrocitos en asociación con transfusión, embarazo, trasplante de tejidos y órganos o injertos, en donde hay diferencias genéticas entre los individuos.<sup>2,3,4,5,13,15</sup>

## INMUNOGENICIDAD DE LOS ANTÍGENOS DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS.

La capacidad intrínseca de un antígeno para estimular la producción de anticuerpos depende de la naturaleza del mismo. La mayoría de los antígenos de los grupos sanguíneos son pobremente inmunogénicos, con excepción de ABO y D.<sup>3,15</sup>

Menos de 1% de todos los individuos transfundidos con sangre alogénica desarrollan anticuerpos y en la rutina, la prueba de compatibilidad únicamente se realiza para ABO y D.

Respuesta a los carbohidratos de los antígenos.

Los antígenos polisacáridicos ABO/H, P, I, y Le son sintetizados por un precursor común y estimulan la producción de anticuerpos. Los antígenos del sistema MNS estrictamente hablando no tienen carbohidratos, pero las glicoforinas portadoras de los antígenos tienen carbohidratos y aminoácidos en los epítomos. Los anticuerpos anti-M y anti-N son anticuerpos naturales que responden a temperaturas bajas, mientras que los anti-S, anti-s y anti-U generalmente se presentan después de la sensibilización por los eritrocitos transfundidos.

Respuesta a las proteínas de los antígenos.

La respuesta inmune a las proteínas de los antígenos, como el Rh, Kell, Kidd, Duffy es dependiente de linfocitos T, esta respuesta es inicialmente de tipo IgM y lentamente madura a IgG. Los aloanticuerpos a estos antígenos son clínicamente importantes ya que inducen hemólisis, cruzan la placenta y causan enfermedad hemolítica del recién nacido. La mayoría de estos anticuerpos persisten por años (Rh y Kell), pero algunos como el Kidd tiene

tendencia a desaparecer con bajo umbral de detección, causan hemólisis tardía como resultado de respuesta anamnésica posterior a la transfusión.  
3,7,9,10,20

El antígeno D es el más inmunogénico del antígeno Rh, el Kell es más inmunogénico que Duffy y Kidd, a pesar de que tienen los eritrocitos pocos sitios antigénicos. Existen otros antígenos de los grupos sanguíneos que no son identificados rutinariamente y son capaces de inducir la formación de aloanticuerpos detectados en embarazadas por exposición a transfusión.

Cuando se transfunden plaquetas Rh incompatibles, se recomienda donador único e inmunoprofilaxis con anti-D aunque se ha reportado un riesgo bajo de aloinmunización en pacientes Rh negativos que reciben plaquetas Rh positivas.

Robillard y cols. reportaron en los primeros dos años de hemovigilancia en Canadá en un total de 544079 productos transfundidos, reacciones hemolíticas agudas por aloanticuerpos con una frecuencia de 11.2% y reacciones hemolíticas tardías durante el periodo 2000-2001 de 1.15 a 1.05 por cada 10000 unidades de eritrocitos transfundidos respectivamente.

#### Aloanticuerpos relacionados con el trasplante de células

La aloinmunización a eritrocitos no ABO postrasplante varia su incidencia de 1% a 8.7%, los anticuerpos más frecuentemente implicados son el sistema Rh anti-D, anti-C, anti-c, anti-E, sistema Kell, anti-Kell, sistema Kidd, anti-jk<sup>a</sup> y jk<sup>b</sup>, sistema MNS, sistema Lewis Le<sup>a</sup> y Le<sup>b</sup>.

Esta forma de aloinmunización causa anemia hemolítica tardía, con excepción de anti jk<sup>a</sup> y jk<sup>b</sup> que causan anemia hemolítica grave con hemólisis intravascular,<sup>24</sup> se requiere de un estudio inmunohematológico por largo tiempo debido a que pueden presentarse complicaciones muchos años después del trasplante. La reaparición de antígenos del grupo sanguíneo del receptor puede indicar recaída de la enfermedad.

#### Anticuerpos antiproteínas séricas:

Existen pocos anticuerpos a las proteínas séricas relevantes en la medicina transfusional. Los anticuerpos al factor VIII son de subclase IgG 4 y no unen complemento, quizás por esta razón no causan reacciones transfusionales.<sup>29</sup>

Se han encontrado anticuerpos con diferentes especificaciones sobre determinantes de moléculas IgG anti IgM (IgG moléculas). La formación de anti-Gm se ha encontrado en pacientes que reciben múltiples transfusiones, especialmente niños, los adultos requieren una estimulación prolongada para desarrollar anti-Gm. Este tipo de anticuerpos se ha producido en receptores voluntarios con plasma incompatible. Los anti-Gm también se pueden encontrar posteriores a embarazos y en el producto recién nacido por su capacidad de cruzar la barrera placentaria.<sup>9,10,15,26</sup>

Púrpura postransfusión.

La púrpura postransfusión se caracteriza por trombocitopenia grave aguda que se presenta de 5 a 12 días después de una transfusión,<sup>24</sup> generalmente afecta a mujeres negativas HPA 1a que previamente habían sido aloinmunizadas por el embarazo. Se acepta que la reacción es causada por anticuerpos antiplaquetarios en el receptor que causan destrucción de las plaquetas *in vivo*, no solo del donador de plaquetas (antígeno positivo) sino también de las propias plaquetas del receptor (antígeno negativo).<sup>12,18,21</sup> El sistema antígeno-1 plaquetario humano HPA-1 se encuentra localizado sobre la glicoproteína GP IIIa. Los alelos Ia y Ib difieren por un nucleótido único polimórfico. Aproximadamente una de cada 350 mujeres desarrolla anticuerpos HPA Ia.

La transfusión precipita el desarrollo de la púrpura postransfusión en algunas mujeres aloinmunizadas a HPA 1<sup>a</sup>. En el año 2001 habían sido reportados 300 casos de púrpura postransfusión en la literatura, sin embargo se desconoce la verdadera incidencia. Canadá reporta en promedio un caso por año o sea 0.7 por 100 000 unidades de eritrocitos transfundidos. El Reino Unido refiere tres casos por año y una incidencia de 2.6%, con un riesgo estimado de 0.34 por 100 000 unidades de eritrocitos transfundidos.

En una reacción transfusional los síntomas observados son fiebre, escalofríos, urticaria, opresión torácica, dolor lumbar, taquicardia, náusea y vómitos. Si la reacción es grave puede llevar a colapso circulatorio debido a la activación del complemento por la lisis intravascular y liberación de sustancias vasoactivas. En ocasiones se desarrolla coagulación intravascular

diseminada (CID) a consecuencia de la liberación de sustancias intraeritrocitarias que activan la coagulación.

La hemólisis extravascular es una reacción que se debe a una respuesta inmunológica tardía, se caracteriza por la unión del anticuerpo presente en el plasma del paciente con los antígenos del eritrocito transfundido. Si la unidad transfundida posee un antígeno ajeno al receptor, el sistema inmunológico se activará y se iniciará la producción de anticuerpos. Como la respuesta es lenta, este tipo de hemólisis puede no ser detectada, y será hasta la próxima vez que se realice una búsqueda de anticuerpos intencionada o una prueba cruzada cuando se podrá evidenciar la presencia del nuevo anticuerpo.

Los antígenos más frecuentemente involucrados son de los sistemas Duffy, Kell y Kidd. Una vez transfundida la sangre incompatible el receptor produce anticuerpos IgG en el curso de una a dos semanas, los cuales cubrirán los eritrocitos que fueron transfundidos.

La aloinmunización es una complicación de las multitransfusiones eritrocitarias. Muchos tipos de efectos y reacciones adversas pueden ocurrir, dependiendo de los aloanticuerpos inducidos, entre estos anticuerpos están los eritrocitarios, HLA y plaquetarios.

## ANTECEDENTES

La aloinmunización eritrocitaria es común en pacientes multitransfundidos. El riesgo de inmunización se incrementa con el número de transfusiones, la mayoría de los receptores forman aloanticuerpos en las etapas tempranas del tratamiento.<sup>2,8,9,10,13,21</sup> Un número considerable de estudios se han realizado en pacientes que son crónicamente transfundidos, por ejemplo enfermedades hematológicas, oncológicas, receptores de trasplante de órganos y falla renal, patologías en las que se vuelve vital la terapia transfusional. La aloinmunización en estos grupos ha reportado una incidencia alta con un incremento en el riesgo de formación de aloanticuerpos.

La aloinmunización puede originar trastornos médicos y laborales, desde retraso en la obtención de productos compatibles hasta reacciones hemolíticas transfusionales de gravedad variable.<sup>28, 31</sup>

Muchos son los tipos de daño y reacciones adversas descritas, dependiendo de los aloanticuerpos inducidos. Entre estos anticuerpos los anti-eritrocitos, anti-HLA y anti-plaquetarios son de significancia clínica.<sup>4,30,15</sup>

Consideramos que es muy beneficioso en la práctica transfusional entender la frecuencia y naturaleza de los aloanticuerpos en pacientes multitransfundidos.

Es claro el riesgo que se corre en los pacientes multitransfundidos para desarrollo de aloinmunización en pacientes onco-hematológicos. Estos pacientes deberían de tener grupos sanguíneos fenotipificados antes del inicio de la terapia transfusional.<sup>4,30,15</sup> Sin embargo es un procedimiento costoso, que requiere de tiempo y que no es sustentable por la mayoría de los bancos de sangre. Para examinar la magnitud de este problema, se han desarrollado múltiples estudios en búsqueda de sustentar una evidencia para poder ofrecer recomendaciones clínicas, sin llegar todavía a un acuerdo o consenso sobre la tipificación eritrocitaria pretransfusional.

Es bien sabido que la aloinmunización eritrocitaria es resultado de la disparidad genética entre el donador y el receptor. El riesgo depende de la

exposición del receptor a antígenos extraños y su inmunogenicidad. La inmunización puede también ser influenciada por el número y frecuencia de las transfusiones, así como por el sexo, edad y enfermedad del receptor.  
12,24,26,27,33,34,35

Los aloanticuerpos clínicamente significativos se desarrollan en más del 30% de los pacientes que reciben transfusiones múltiples y pueden acarrear más problemas sobre todo en aquellos que cursan con una terapia transfusional prolongada. Muchos autores encuentran que la aloinmunización eritrocitaria principalmente ocurre después de las primeras transfusiones. Los anticuerpos eritrocitarios pueden ser indetectables a lo largo del tiempo, pero pueden causar reacciones transfusionales retardadas después de realizar transfusiones incompatibles.

Diversos autores avalan el hecho de que a pacientes que se sabe tendrán una terapia transfusional prolongada o serán dependientes de transfusiones por tiempo prolongado deben ser tipificados para antígenos además de ABO y D (ej. C, E, c y K) en un intento de prevenir la aloinmunización.

Sin embargo las consideraciones respecto al costo-beneficio se convierten en un tema de debate al formular la pregunta sobre si en realidad el llevar a cabo una tipificación ampliada de los eritrocitos de estos pacientes otorga verdaderamente un beneficio adicional al paciente.

Los pacientes que reciben quimioterapia, en especial aquellos con leucemia, exhiben una respuesta inmunológica disminuida en la formación de anticuerpos contra antígenos extraños.

El estado patológico del sistema inmune como resultado de una enfermedad maligna o la inmunosupresión transitoria debido a la quimioterapia intensiva o la radioterapia puede provocar una tolerancia a transfusiones incompatibles, esto explica la razón por la que algunos autores no avalan la tipificación eritrocitaria profiláctica.

En el caso de pacientes inmunocompetentes que se someten a múltiples transfusiones, tampoco hay acuerdo en la realización de pruebas pretransfusionales preventivas de la aloinmunización.<sup>31,36,37,38</sup>

En términos generales, se considera que estos pacientes no hemato-oncológicos que desarrollan aloanticuerpos tienen una probabilidad mayor de formar anticuerpos adicionales y de presentar una reacción transfusional si se



transfunden glóbulos rojos que expresen los antígenos correspondientes; la respuesta anamnésica de un sistema inmune intacto podría provocar ,<sup>31,39,28</sup> desarrollo de anticuerpos IgG en horas o días que reaccionen con las células transfundidas aún y cuando los anticuerpos hubiesen disminuido previamente a niveles indetectables.

## **MARCO TEÓRICO**

Por la intensa depresión medular y sobrevida de pacientes con padecimientos onco-hematológicos, estos se someten a transfusiones eritrocitarias por periodos prolongados como parte de su terapia, algunos incluso llegando a ser dependientes de transfusiones.

Se ha promovido por algunos autores la tipificación eritrocitaria para otros anticuerpos además de ABO y D. El factor más importantemente asociado al desarrollo de aloanticuerpos es la presencia o ausencia de un sistema inmune intacto y la edad. Es la aloinmunización uno de los riesgos que se corren, dependiendo del número de exposiciones, inmunogenicidad e inmunogenetismo.<sup>30,14</sup>

Pero los estudios son controversiales, autores como Shonewille y cols,<sup>12</sup> consideran un gasto infructuoso la realización de tales procedimientos en pacientes que tienen un sistema inmune deteriorado, no solo desde el punto de vista clínico sino también desde el costo beneficio que la tipificación ampliada impone. Sin embargo autores como Ambruso y cols se posicionan a favor de la tipificación para antígenos menores capaces de provocar aloinmunización en pacientes que recibirán múltiples transfusiones, o bien para todos aquellos en quienes se corrobore formación previa de anticuerpos, sin hacer distinción respecto a su estado inmune y que se someterán a transfusiones. Existen reportes en que demuestran que el 15 al 30% de los pacientes que reciben transfusiones desarrollarán aloanticuerpos en las primeras 10 exposiciones, elevando el riesgo de aloinmunización hasta 1 a 1.4% por unidad transfundida (exposiciones) lo cual es muy alto para un paciente que se someterá invariablemente a más de tres exposiciones.

Schoneville y cols <sup>12,31</sup> esta a favor de tipificar en pacientes inmunológicamente intactos, pero no en aquellos con padecimientos como leucemias y linfomas.

En cuanto a la posición en poblaciones pediátricas no hay estudios realizados quizás porque se consideran pacientes con un sistema inmune inmaduro, más aún aquellos que tienen padecimientos oncohematológicos y cuya terapia es en parte multitransfusional.

Finalmente la realidad es que los aloanticuerpos por si solos no son lo preocupante, sino el hecho de transfundir bajo el conocimiento de la probable aloinmunización en una persona multitransfundida y los riesgos que conlleva de complicaciones inmediatas, mediatas o tardías comprometiendo su terapia y hasta su vida. Es aquí donde adquiere importancia el definir qué poblaciones son las de mayor riesgo y tomar precauciones en ellos, sin generar gastos infructuosos en grupos no blanco, ya que además de los costos, también debe de considerarse la dificultad para encontrar grupos 100% compatibles y donadores aptos siendo casi utópica esta posibilidad, además de la generación de mayores costos a través de la tipificación ampliada de los donadores. <sup>13</sup>

La aloinmunización primaria, que se traduce en la aparición de anticuerpos neoformados contra antígenos eritrocitarios, se manifiesta semanas o meses después de la transfusión. Después de la aloinmunización los aloanticuerpos podrían disminuir a niveles indetectables. <sup>13</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A la fecha no existe consenso sobre la tipificación ampliada eritrocitaria preventiva en pacientes multitransfundidos, mucho menos sobre tipificación en donadores.

No hay sustento establecido en nuestra población, que avale tipificar los eritrocitos de pacientes que se someterán a múltiples transfusiones por periodos prolongados de tiempo como parte del tratamiento encaminado a la prevención del desarrollo de aloanticuerpos eritrocitarios, que pueden en el peor de los casos llegar a provocar reacciones transfusionales que comprometan la vida.

## **JUSTIFICACION**

No hay estudios realizados en el hospital Infantil de México que apoyen la tipificación ampliada en pacientes cuyo manejo incluya terapia transfusional múltiple.

Desconocemos la frecuencia de aloinmunización eritrocitaria en nuestra población.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

Describir la frecuencia de aloinmunización eritrocitaria en población pediátrica multitransfundida con padecimientos oncológicos que permita establecer una pauta como estudio piloto.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Observacional

Transversal

Descriptivo

Estudio piloto

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes de cualquier sexo de dos a doce años de edad atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, transfundidos previamente con concentrados eritrocitarios en dos o más ocasiones.
- Con diagnóstico de proceso mieloproliferativo o linfoproliferativo (Considerando enfermedad mieloproliferativa: leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásicos. Enfermedades linfoproliferativas: linfoma Hodgkin y no Hodgkin, mieloma, leucemia linfocítica y leucemia linfocítica crónica.
- Periodo de estudio: noviembre de 2006 a abril de 2007.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes multitransfundidos con diagnóstico diferente al establecido.
- Pacientes multitransfundidos o con alguna transfusión realizada fuera del HIMFG.

## **METODOLOGÍA**

Estando los pacientes hospitalizados en cualquier servicio del hospital y que requieran ser transfundidos, se tomó el tubo piloto y un tubo con EDTA. Se revisó en el expediente el número exacto de exposiciones a donadores y la presencia de reacciones adversas previas.

En caso de encontrar reacciones adversas asociadas se revisó el contexto y se interrogó al familiar.

Se corroboró la información obtenida en la computadora del banco de sangre del hospital, donde además se verificaron las pruebas de inmunohematología realizadas a cada paciente en ingresos previos.

Técnicas de detección de anticuerpos antieritrocitos.

Muestras necesarias:

Sangre con EDTA o anticoagulante: tres ml

Con la muestra de EDTA se realizan pruebas de Coombs directo, fenotipos eritrocitarios y la investigación de anticuerpos libres en suero.

Estudios a realizar en banco de sangre:

1. Grupo ABO y Rho (D). Resolución de discrepancias.
2. Investigación de anticuerpos antieritrocitos libres en el suero usando diferentes técnicas: salina, hiperproteica, enzimática y LISS.
3. Titulación de los anticuerpos detectados en el suero utilizando sangres R1R1, R2R2, rr, y los fenotipos: Fy (a-b+), Fy(a+b-), Jk(a-b+), Jk(a+b-), fenotipos poco frecuentes para diferenciar los autoanticuerpos de posibles aloanticuerpos.
4. Coombs directo: titulación y especificidad (IgG, IgA, IgM, C3 y C4)

5. Despegado de anticuerpos de los eritrocitos -eluido- (elukit®): titulación usando los anticuerpos ya mencionados.

6. Fenotipos eritrocitarios con células tratadas a pH ácido para eliminar los anticuerpos pegados.

7. Fenotipos diferenciales. PANEL (Diagnostic Griffols®, de 8 células).

En casos complejos de dos ó más anticuerpos en un mismo suero se realizaron absorciones y elusiones a 37° C para poder separarlos.

La técnica de absorción-elusión sirvió para dilucidar si en las aglutinaciones observadas se tienen un solo anticuerpo o si dentro de este, se encuentra oculto uno ó más anticuerpos. En casos de anemia hemolítica auto inmune (AHAI) sirve para separar los autoanticuerpos de los aloanticuerpos.

La detección de anticuerpos antieritrocitarios libres en el suero se realizó enfrentando el suero del paciente (y como segunda opción plasma) contra eritrocitos de fenotipo conocido que sean representativos de la población del paciente.

Los eritrocitos de fenotipo conocido se denominan PANEL, que puede constar de 3, 6, 10, 12 o 15 células eritrocíticas de donador conocido que abarca la mayoría de los antígenos raros de una población (K, Dia, Lea, Kpa, Lua, etc.) y la ausencia de los antígenos que son frecuentes en la misma, o sea que hay sangres negativas. El panel empleado en nuestro medio es producido por la casa comercial Diagnostic Griffols® que contiene 8 células, dicho panel fue proporcionado por el Banco Central de Sangre del Centro Médico Siglo XXI (Instituto Mexicano del Seguro Social). El panel se “armó” con las sangres más representativas de la población que se tenían en ese momento.

Para obtener buenos resultados en la investigación de anticuerpos se deben tener bajo control todos los procesos porque cada etapa influirá en el fin que es la detección del anticuerpo.

Lavado de material:

Se realizó con detergente neutro exclusivo para este efecto y no se mezcló con el material de otras secciones del banco de sangre.

Lavado de eritrocitos:

Los eritrocitos utilizados fueron lavados previamente tres veces para ser enfrentados a los anticuerpos ya sean de pacientes o monoclonales, excepto en la prueba del grupo ABO y Rh (D) de rutina, en las cuales fueron lavados cuando se demostraron incongruencias en las pruebas directa e inversa o cuando se detectó algún autotestigo positivo.

La relación de células/solución salina isotónica fue de 160 volúmenes repartidos en tres lavados consecutivos. De vital importancia en el resultado final, en cada lavado los eritrocitos, fueron removidos totalmente de la pared del tubo por agitaciones suaves para evitar su deterioro y posteriormente se les agregó la solución salina formando un remolino para que todas las células queden resuspendidas homogéneamente en toda la solución. Lo anterior también fue válido para todos los lavados que se realizaron para llevar la prueba final de Coombs (salina-Coombs, albúmina-Coombs, etc.) y en la preparación de eluidos.

Otro punto importante es la concentración final de eritrocitos a la que se trabajó: 3-4%. Después de lavar todas las células, se revisó su concentración para que cada una de ellas fuera semejante, ya que una variación entre cada tubo dará resultados diferentes al enfrentarlas a los anticuerpos en estudio; ya que una concentración final muy baja de eritrocitos dificultaría ver la aglutinación y una concentración muy alta volvería negativa la prueba en investigación de anticuerpos de poca concentración, debido a que estos tendrán que repartirse entre todos los eritrocitos presentes, obteniéndose una prueba negativa al agregar el Coombs, en lugar de positiva débil o incluso en las de mediana aglutinación podrían volverse negativas.

#### TÉCNICA DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS.

Control de calidad a los antisueros y células con las que se van a trabajar: anti-A, anti-AB, anti-B, células A1, A2, B, y 0, anti Rho D, control Rho (D), positivas y negativas; se evaluó la actividad y especificidad del suero de Coombs con eritrocitos sensibilizados y no sensibilizados:

1. Se realizó grupo ABO directo e inverso y Rho D.
2. En tubos de 12x75 se lavó tres veces una gota de eritrocitos problema, resuspendiendo al 3% y efectuando prueba de Coombs directo con



diluciones, la cual se realizó en tubos 10x75. Las diluciones fueron realizadas para eliminar el fenómeno de prozona que pudiera presentarse.

3. Investigación de anticuerpos: se marcaron tubos de 10x75 de la siguiente manera: tres paneles marcados del uno al diez, cordón y autotestigo (si el paciente es de grupo sanguíneo diferente al 0, poner las células correspondientes). El primer panel se marcó con una S (técnica salina), el segundo con B (bromelina) y tercero con L (L.I.S.S.)

4. A los tres paneles S, B y L se les agregaron dos gotas de suero problema y una de eritrocitos de panel correspondiente según su número o denominación.

Existen varias técnicas descritas técnica salina, bromelina, bromelina en 2 fases y técnica LISS. Todas y cada una de ellas se realizan en este hospital, en caso necesario se realizó más de una técnica con la intención de encontrar evidencia de los anticuerpos.

Interpretación de los datos encontrados.

Se utilizó la carta de panel con que se realizó la investigación de anticuerpos, Banco Central de Sangre Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS). (Válida hasta el 23 de agosto de 2007). ANEXO 1.

En las siguientes técnicas los eritrocitos fueron lavados previamente de cuatro a cinco veces con solución salina isotónica, siendo enfriados a 6° C eliminando al final la salina remanente y posteriormente a temperatura de 37° C. No se perdieron eritrocitos en cada lavado.

<b>Sistema involucrado</b>	<b>Antígenos correspondientes</b>
Rh-Hr	C,D,E,c,e.
MNSs	M,N,S,s.
P	P
Duffy	Fy <sup>a</sup> , Fy <sup>b</sup>
Kell	K,k
Kidd	JK <sup>a</sup> , JK <sup>b</sup>
Lewis	Le <sup>a</sup> , Le <sup>b</sup>

Diego	Di <sup>a</sup>
-------	-----------------

## RESULTADOS.

En el cuadro 1 se observa el número de pacientes que fueron evaluados según la patología presentada, podemos observar que la LLA es el trastorno más frecuente, lo cual es concordante con la epidemiología hospitalaria para enfermedades linfoproliferativas. No hubo predominio de sexo.

### CUADRO 1

**NÚMERO DE PACIENTES EVALUADOS SEGÚN PATOLOGÍA PRESENTADA Y FRECUENCIA DE ALOINMUNIZACIÓN EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ, NOVIEMBRE DE 2006 - ABRIL DE 2007.**

Padecimiento	Número de pacientes	Pacientes aoinmunizados	Sexo	
			M	F
Leucemia linfocítica aguda	60	3	2	0
Leucemia mielocítica aguda	20	2	1	1
Linfoma de Hodgkin	8	0	0	0
Linfoma no Hodgkin	12	0	0	0
Leucemia mieloide crónica	1	0	1	0
<b>TOTAL</b>	<b>101</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>1</b>

En el cuadro 2 se presenta la frecuencia de aparición de anticuerpos encontrados en este trabajo.

## CUADRO 2

FRECUENCIA DE APARICIÓN DE ANTICUERPOS ENCONTRADOS EN  
101 PACIENTES TRANSFUNDIDOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE  
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ, NOVIEMBRE DE 2006 - ABRIL DE 2007

Antígenos a detectar	Pacientes aloinmunizados
Kk	3
Le <sup>a</sup>	2
Le <sup>b</sup>	0
Fy <sup>a</sup>	0
Fy <sup>b</sup>	0
JK <sup>a</sup>	0
JK <sup>b</sup>	0
P <sup>1</sup>	0
C	0
D	0
E	1
M	0
N	0
S	0
<b>19 antígenos evaluados</b>	<b>3 antígenos encontrados</b>

En el cuadro 3 se observa frecuencia de los sistemas involucrados de los anticuerpos identificados, los cuales corresponden a los sistemas Kell y Rh,

siendo como es reportado en la literatura los sistemas Rh-Hr, Kell y NMS los más frecuentes, en este estudio encontramos positividad para Lewis que es menos común.

### CUADRO 3

**FRECUENCIA DE LOS SISTEMAS INVOLUCRADOS EN LOS ANTICUERPOS IDENTIFICADOS EN 101 PACIENTES TRANSFUNDIDOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ, NOVIEMBRE DE 2006 – ABRIL DE 2007.**

<b>Sistema involucrado</b>	<b>Frecuencia</b>
Rh-Hr	1
NMSs	0
P	0
Duffy	0
Kell	3
Kidd	0
Lewis	2
Diego	0

En el cuadro 4 se presentan el número de exposiciones a donadores, es necesario aclarar que el riesgo no está en el número de paquetes transfundidos, mientras sean de un mismo donador es una sola exposición aun y cuando se transfundan múltiples paquetes.

Con relación a los pacientes analizados encontramos que con una mediana de cuatro exposiciones presentaron formación de aloanticuerpos. Es en las etapas tempranas de la terapia transfusional cuando se observa el desarrollo de anticuerpos irregulares, siendo en promedio un número aproximado de cuatro exposiciones para el desarrollo de los anticuerpos.

#### CUADRO 4

**FRECUENCIA DE EXPOSICIÓN A DONADORES EN 101 PACIENTES  
TRANSFUNDIDOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO,  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ  
NOVIEMBRE DE 2006 - ABRIL DE 2007.**

<b>Paciente</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>Sexo</b>	<b>Antígeno detectado</b>	<b># de exposición a donadores*.</b>
1	3	M	Kk	4
2	4	F	Kk	4
3	12	M	Le <sup>a</sup>	6
4	8	F	Le <sup>a</sup>	3
5	7	M	Kk, E	8

\* mediana 4.

Con relación a las manifestaciones clínicas presentados en los pacientes incluidos en el estudio, en ningún caso positivo se reportó reacción adversa postransfusional. Se presentó el caso de un niño de ocho años, Grupo 0 Rh+ con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda L1 y tres exposiciones a donadores (paciente tres del cuadro 3). En este caso se reportó fiebre durante la transfusión, sin embargo el motivo de ingreso fue neutropenia, anemia, trombocitopenia y fiebre con foco neumónico. En este caso se realizaron los estudios en búsqueda de aloanticuerpos, Coombs y eluído, sin encontrar positividad, por tal razón la manifestación de fiebre asociada se atribuyo a su enfermedad de base y no a un evento postransfusional.

Los cinco pacientes positivos para presencia de anticuerpos irregulares (cuadro 3) no presentaron manifestaciones clínicas atribuibles a transfusiones con grupos no compatibles.

## **DISCUSION.**

En muchos estudios, se ha generado la polémica en que a los pacientes que tiene terapias transfusionales prolongadas, como los hemato-oncológicos deberían de recibir sangre cruzada para grupos diferentes a ABO y D, en un intento de prevenir la formación de aloanticuerpos contra los eritrocitos <sup>1, 4, 6, 10, 14, 17, 22,23</sup> y evitar de esta forma tanto la aloinmunización como los efectos adversos y reacciones hemolíticas secundarias a transfusiones.

Los pacientes que más se transfunden en el HIMFG, son los pacientes de los servicios de hematología y oncología, siendo ellos quienes están más expuestos al desarrollo de aloanticuerpos por la mayor exposición a sangre transfundida, y aún cuando algunos estudios previos no recomiendan la realización de tipificación ampliada en estos pacientes -por ser una población con bajo riesgo de aloinmunización- es necesario mencionar que no hay estudios en población pediátrica que avalen estos hallazgos.,

Este estudio fue diseñado con el propósito de describir la frecuencia de aloinmunización eritrocitaria asociada a transfusiones en 101 pacientes que han sido expuestos a más de dos donadores; por ser una muestra no representativa se acordó desarrollarlo como piloto y que sirviera de fundamento para un estudio prospectivo.

Los pacientes recibieron una media de cuatro exposiciones, todos ellos desarrollaron la aloinmunización después de la tercera exposición, lo cual indica que la mayoría de los anticuerpos se forman en las primeras exposiciones. Lo anterior es similar a lo reportado en la literatura, corroborando que es en las primeras transfusiones en donde se observa la mayor frecuencia de formación de anticuerpos irregulares, esto pudiera ser secundario a la predisposición genética de cada individuo

(inmunogenetismo), la susceptibilidad y la capacidad del sistema inmune para poder montar una respuesta inmune eficaz.

Quizás estando los pacientes en un estado de inmunocompromiso importante (neutropenia profunda, nadir de la quimioterapia, recaída oncológica, etc.) no pueden desarrollar anticuerpos. Si bien los pacientes que van a desarrollar aloanticuerpos lo hacen en sus primeras exposiciones, existe el riesgo probable de seguirlo haciendo a lo largo de su manejo.

Son diversos los autores que han reportado los mismos resultados<sup>1,2,4,6,12,17,18,22</sup>, mencionándose que es durante las primeras etapas de la terapia transfusional cuando se desarrollan los aloanticuerpos, además existen reportes que comparan las transfusiones con el riesgo de aloinmunización, encontrándose que en algunos de ellos no se ha observado la elevación del riesgo tras las primeras exposiciones cuando no hubo formación temprana de aloanticuerpos, no así en aquellos que tempranamente aloinmunizaron eritrocitos.

Existen factores que deben de tomarse en cuenta como son la población de estudio, políticas transfusionales, tiempo y frecuencia de pruebas testigo, sensibilidad de las pruebas utilizadas y principalmente experiencia y capacitación del personal para la realización de las pruebas, ya que estos factores jugaran un papel importante en los resultado obtenidos.

Ramsey y colaboradores<sup>9,10</sup> estudiaron la persistencia de aloanticuerpos eritrocitarios y reportaron que la significancia clínica de los antígenos eritrocitarios detectados era indetectable con el tiempo.

H. Schoneville y cols<sup>12</sup> reportaron semejanzas con la falta de hallazgos clínicos encontrados en nuestro estudio ya que de los cinco pacientes aloinmunizados ninguno presentó alguna reacción temprana o tardía asociada.

La edad parece influir en este aspecto, pues los niños quizás cuenten con un sistema inmune que no esta plenamente desarrollado y como esta reportado en múltiples estudios previos, se considera una población que no desarrollará anticuerpos competentes de forma satisfactoria. Un estudio de Seyfred y Waleska<sup>20</sup> reportó que la probabilidad de aloinmunización es una función

cuadrática de la edad. El género no tuvo alguna diferencia en este estudio al igual que lo reportado en series previas.<sup>1,6,18,38</sup>

La literatura reporta un riesgo de 0.5% a 1% por unidad transfundida, (definiendo como riesgo de aloinmunización el número total de aloanticuerpos dividido entre el número total de unidades transfundidas), sin embargo existen estudios que reportan el extremo contrario, tan alto como el 5.9% como en el reporte de Redman y cols , sin embargo hay que aclarar que este estudio se realizó en pacientes inmunocompetentes y es en este grupo poblacional en el cual si existe la recomendación sobre la tipificación ampliada pues se considera un grupo de riesgo, así como en mujeres en edad fértil ó embarazadas, en las cuales se incrementa el riesgo de 2 a 6% por unidad transfundida.

La literatura reporta que contrario a lo esperado, una vez que el paciente desarrolla aloanticuerpos, los continua formando conforme se sigue exponiendo a transfusiones, el riesgo en la formación adicional de anticuerpos se incrementa 3.3 veces,<sup>12</sup> una vez que ya lo presentó debido a susceptibilidad individual; en esta situación es en donde debemos de estar alertas, pues en cualquier momento podría desencadenarse una reacción postransfusión que comprometa la vida.

No existe diferencia entre respondedores (aquellos que forman un solo anticuerpo) y los super-respondedores (aquellos que forman más de un anticuerpo) en término del número de unidades transfundidas antes de que la formación de anticuerpos ocurra.<sup>12</sup>

Después de revisar múltiples estudios relacionados con multitransfusiones en pacientes oncohematológicos<sup>6, 18, 23, 31</sup> encontramos que todos ellos concuerdan en que este es un grupo con un sistema inmune débil, con poca o nula respuesta inmunológica, lo cual podría explicar la baja incidencia de aloinmunización observada en nuestro estudio.

Como en otros estudios<sup>8,31,40</sup> los anticuerpos del sistema Rh y Kell son los más reportados aun y cuando las poblaciones son completamente distintas; de esto podemos deducir que aunque se trata de un estudio que incluyó niños comparado con reportes de poblaciones adultas y con patologías que pueden comprometer o no el sistema inmune continúan reportándose los mismos aloanticuerpos encontrados en otros estudios, esto tiene relación con



el inmunogenetismo. Por otro lado, es relativamente poco frecuente encontrar anticuerpos del sistema Lewis, en este caso el riesgo de hemólisis intravascular no es mayor, como sucede con sistema Kidd; de hecho podrían llegar a niveles indetectables y no trascender ni dar nunca manifestaciones clínicas y de presentarse serían una hemólisis tardía.

Durante el periodo de estudio, no tuvimos reporte de reacciones postransfusionales tardías, solamente un paciente presentó fiebre durante la transfusión, sin embargo fue ingresada por cuadro de neutropenia, fiebre y neumonía, y se atribuyó tal signo al proceso infeccioso.

Lo que se ha descrito en múltiples estudios previos es que los pacientes oncohematológicos que están recibiendo terapia transfusional intensiva tienen un riesgo mucho menor de formar anticuerpos contra antígenos extraños <sup>15, 23,24,27,34,43</sup> además de presentar una menor frecuencia de reacciones transfusionales <sup>26,33</sup>, lo cual puede ser debido a una tolerancia o falta de respuesta a antígenos de grupos sanguíneos. Otros autores han demostrado que la transfusión por si misma produce inmunosupresión, aunque los mecanismos no están completamente entendidos <sup>41,44</sup>.

Siendo que hemos encontrado una baja incidencia de reacciones transfusionales hemolíticas tardías y ningún problema en encontrar donadores compatibles para alguno de los cinco pacientes positivos, concluimos que el tipificar profilácticamente para antígenos diferentes a ABO y D parece ser innecesario en nuestros pacientes.

No debemos excluir el hecho de que la tipificación ampliada ha demostrado ser útil en pacientes no oncológicos y hematológicos en quienes se han reportado una alta probabilidad de formación de aloanticuerpos. En resumen la tipificación ampliada eritrocitaria profiláctica lleva a incremento en los costos en un momento en que es importante reducir costos operacionales manteniendo un estándar de calidad alto para el paciente. <sup>31,28</sup>

No se ha corroborado en ningún estudio previo que este grupo de pacientes sea susceptible al desarrollo de anticuerpos irregulares en periodos postransfusionales y al parecer no hay mayor riesgo de desarrollo de anticuerpos si en etapas tempranas de la terapia transfusional no los desarrollaron. Floss y cols. realizaron un estudio en niños oncológicos en

quienes no comprueban que a lo largo de su terapia transfusional hayan desarrollado aloanticuerpos.<sup>19</sup>

Con este estudio piloto establecemos una pauta para llevar a cabo un estudio prospectivo que permita definir la necesidad de tipificación ampliada en pacientes en quienes al hacer el diagnóstico asumamos que el manejo incluirá múltiples transfusiones en algún periodo de su enfermedad.

Si bien existen varios estudios que no sustentan la realización de tal procedimiento sería necesario evidenciarlo en población pediátrica ya que como mencione previamente por un lado esta la poca frecuencia de reacciones secundarias y por el otro una reacción secundaria a transfusión que pueda llevar hasta la muerte.

Habría de considerarse el costo-beneficio de la realización de la tipificación ampliada en una población para la que el beneficio obtenido no supera los costos. Será necesario llevar a cabo estudios sobre aloinmunización en pacientes con situaciones diferentes (no oncológicas ni hematológicas) que son multitransfundidos y en quienes esta demostrada la formación de aloanticuerpos secundariamente, así mismo, considerar la propuesta de hacer un estudio comparativo entre ambas poblaciones.<sup>1,23</sup>

Por otro lado, también será importante el seguimiento de estos casos a lo largo de por lo menos un año, para evidenciar en cuanto tiempo estos anticuerpos se vuelven indetectables, lo referido en la literatura es que sea en los primeros doce meses después de su detección, la mayoría durante los primeros seis meses, haciendo un seguimiento cada seis meses.<sup>12</sup>

Se demuestra la presencia de seis anticuerpos inesperados en cinco pacientes multitransfundidos sin manifestaciones clínicas de reacción postransfusional.

## BIBLIOGRAFIA

1. Coles Sm, Klein HG, Holland PV. Alloimmunization in two multitransfused patients populations. *Transfusion* 1981; 21:462-6
2. Young PP, Uzieblo A, Trulock E, et al. Autoantibody formation after alloimmunization: are blood transfusion a risk factor for autoimmune haemolytic anemia? *Transfusion* 2004; 44:67-72.
3. Holland, P.V. Other adverse effects of transfusion. *Clinical Practice of Blood Transfusion*. Editado por Petz,L.D. y Swisher,S.N. Churchill Livingstone, New York, pp. 783-803, 2000
4. Mendoza Pítz MG. Procedimientos técnicos de control de calidad de la sangre y sus componentes. Banco Central de Sangre. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS 1992.
5. Dzick S, Blajchman MA, Blumberg N, et al. Current research on the immunomodulatory effect of allogenic blood transfusion. *Vox Sang* 1996; 70: 187-94
6. Blumberg N, Ross K, Avila E, et al. Should chronic transfused be matched for antigens other than ABO and Rh0 (D)? *Vox Sang* 1984; 47: 205-208
7. Heddle NM, Soutar RL, O'Hoski PL, et W. A prospective study to determine the frequency and clinical significance of alloimmunization post-transfusion. *Br J Haematol* 1995; 91: 1000-5
8. Redman M, Regan R, Contreras M. A prospective study of the incidence of red cell alloimmunization following transfusion. *Vox Sang* 1996; 71: 216-20.
9. Ramsey G, Larson P. Loss of red cell alloantibodies over time .*Transfusion* 1988; 28: 162-5.
10. Ramsey G, Smietana SJ. Long term follow-up, testing of red cell alloantibodies. *Transfusion* 1994; 34: 122-4.
11. Brantkey SG, Ramsey G. Red cell alloimmunization in multitransfused HLA-typed patients. *Transfusion* 1990; 24: 463-6.
12. Schoneville H, Haak HL, van Zijl AM. Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion* 1999; 39: 763-71

13. Schoneville H, van de Watering LM, Loomans DS, Brand A. Red Blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion* 2006; 46: 000-0
14. Schoneville H, Brand A. alloimmunization to red blood cell antigens after universal leucodepletion: a regional multicenter retrospective study. *Br J Haematol* 2005; 129: 151-6.
15. Dzick S, Blajchman MA, Blumberg N, et al. Current research on the immunomodulatory effect of allogenic blood transfusion. *Vox Sang* 1996; 70: 187-94
16. Blumberg N, Heal JM. Immunomodulation by blood transfusion: an evolving scientific and clinical challenge. *Am J Med* 1996; 101: 299-308
17. Rose WF, Gallagher D, Kinney TR, et al, Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Blood*. 1990; 76: 1431-7.
18. Blumberg N, Peck K, Ross K, et al. Immune response to chronic red blood cell transfusion. *Vox Sang* 1983; 44: 212-217
19. Floss AM, Strauss RG, Goeken N, et al. Multiple transfusions fail to provoke antibodies against blood cell antigens in human infants. *Transfusion* 1986; 26: 419-22.
20. Fluit CR, Kunst VA, Drenthe-Schonk AM. Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusions. *Transfusion* 1990; 30: 532-5.
21. Zumberg MS, Proctor JL, Lottenberg R, et al. Autoantibody formation in the alloimmunized red blood cell recipient: clinical and laboratory implications. *Arch Intern Med* 2001; 161: 285-90.
22. Wakui H, Tada I, Kimura, et al. unusual occurrence of six anti-erythrocyte alloantibodies in an Rh (D)-negative man with myelodysplastic syndrome. *Jnp J Med*, 1989; 28: 736-9
23. Seyfried H, Walleska L. Analysis of immune response to red blood cell antigens in multitransfused patients with different diseases. *Mater Med Pol* 1991; 22: 21-5
24. Abou-Elella AA, Camarillo TA, Allen MB, et al. Low incidence of red cell and HLA antibody formation by bone marrow transplant patient. *Transfusion* 1995; 35: 931-5

25. Ramsey G, Smietana SJ. Multiple or uncommon red cell alloantibodies in women: association with autoimmune disease. *Transfusion* 1995; 35: 582-6.
26. Huh YO, Lichtiger B. Transfusion reactions in patients with cancer. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 253-7
27. Dutcher JP, Schiffer CA, Aisner J, et al. Long term follow up of patients with leukemia receiving platelet transfusion: identification of a large group of patients who do not become alloimmunized. *Blood* 1981; 58: 1007-11.
28. Forbes JM, Anderson MD, Anderson GF et al. Blood transfusion costs: a multicenter study, *Transfusion* 1991; 31: 318-323.
29. Martinez MC. Tópicos selectos de medicina transfusional. Ed Prado 2002.
30. Chow MP, Hu HY, Lyou JY, et al. Red cells, HLA and platelet antibody formation in patients with multiple transfusions. *Acta Haematol* 1994;92:57-60.
31. Mohandas K, Aledort L. Transfusions requirements, risks, and costs for patients with malignancy. *Transfusion* 1995; 35: 427-30.
32. Young PP, Uzieblo A, Trulock E, et al. Autoantibody formation after alloimmunization: are blood transfusion a risk factor for autoimmune haemolytic anemia? *Transfusion* 2004; 44:67-72.
33. Lichtiger B, Perry- Thornton E. Hemolytic transfusion reactions in oncology patients: experience in a large cancer center. *J Clin oncol* 1984; 2: 438-42
34. Holohan TV, Terasaki PI, Deisseroth AB, Suppression of transfusion related alloimmunization in intensively treated cancer patients. *Blood* 1981; 58:122-8
35. Abbas-Abul L, Lichtman-Andrew H. *Inmunologia celular y molecular*. 5ta ed. USA. Elsevier Ed 2004.
36. Michail-Merinau V, Pamphili-Panosopoulou L, Piperi-Lowes L, et al. Alloimmunization to red blood cells antigens in thalassemia, comparative study of usual versus better match transfusion programmes. *Vox Sang* 1987; 52: 95-98.

37. Spanos T, Karageorga M, Ladis V, et al. Red Cell alloantibodies in patients with thalassemia. *Vox Sang* 1990; 58: 50-5.
38. Michail-Merinau V, Pamphili-Panosopoulou L, Piperi-Lowes L, et al. Alloimmunization to red blood cells antigens in thalassemia, comparative study of usual versus better match transfusion programmes. *Vox Sang* 1987; 52: 95-98.
39. Moreira G Jr, Bordin JO, Kuroda A, et al. Red Blood cell alloimmunization in sickle cell disease, the influence of racial and antigenic pattern differences between donors and recipients in Brazil. *Am J Hematol* 1996; 52: 197-200.
40. Hmida S, Mojaat N, Maamar M, et al. Red cell alloantibodies in patients with haemoglobinopathies. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994; 36: 363-6
41. Mendoza Pitzi MG. Procedimientos técnicos de control de calidad de la sangre y sus componentes. Banco Central de Sangre. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS 1992.
42. Haverman H, Lichtiger B. Identification of previous erythrocyte alloimmunization and the type and screen at a large cancer center. A 4 year retrospective review. *Cancer* 1992; 69: 252-5.
43. Murphy MF, Pamphilon DH. *practical transfusion medicine*. Blackwell Science. WK. 1998.
44. Lasky LC, Rose RR, Polesky HF. Incidence of antibody formation and a positive direct antiglobulin test in a multitransfused hemodialysis population. *Transfusion* 1984; 24: 198-200.
45. Blumberg N, Ross K, Avila E, et al. Should chronic transfused be matched for antigens other than ABO and Rh0 (D)? *Vox Sang* 1984; 47: 205-208
46. Tahan HR, Holbrook CT, Braddy LR, et al. Antigen matched donor blood in the transfusion management of patients with sickle cell disease. *Transfusion* 1994; 34:562-9.
47. Samaik S, Schornack J, y Lusher JM. The incidence of development of irregular red cell antibodies in patients with sickle cell anemia. 1986; *Transfusion* 26:249.

# ANEXO 1



DIRECCION REGIONAL CENTRO.  
 DELEGACION 37 SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
 BANCO CENTRAL DE SANGRE C.M.N. SIGLO XXI UMAE HE  
 CARTA PANEL

	Rh- Hr			MNSs				P	Duffy		Kell		Kidd		Lewis		Diego		
	C	D	E	c	e	M	N	S	s	P	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	K	k	JK <sup>a</sup>	JK <sup>b</sup>	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	Di <sup>a</sup>
1 R1R1	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-
2 R2R2	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	+	-
3 rr <sup>r</sup>	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-
4 R2r <sup>r</sup>	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	+	-
5 r r <sup>r</sup>	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+
6 R1 R2	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-
7 R1 r <sup>r</sup>	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-
8 R1R1	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-
9 R2 R2	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-
10 R1 R1	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+

CARTA PANEL No. V 2007

Rho (D) Negativo= 3 y 5  
 Semipanel 1 al 6

VALIDO HASTA EL 23 DE AGOSTO 2007

R<sub>1</sub>r<sup>r</sup> y R<sub>2</sub>r<sup>r</sup> Usese para la evaluacion del Rho ( D ) = 4 Y 7

Para tamizaje de Anticuerpos usar 1,3 y 5

PRECAUCION: TODOS LOS PRODUCTOS DE ORIGEN SANGUINEO DEBEN SER TRATADOS COMO POTENCIALMENTE PELIGROSOS.