

**6° CICLO INTERNACIONAL DE CONFERENCIAS DE LA CALIDAD, CIUDAD
DE MÉXICO**

27-29 DE JUNIO 2012

Mesa Redonda de Discusión

“Importancia de la Serotipificación Completa en Donantes”

Coordinador: Dr. Armando Cortés Buelvas, Banco de sangre, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

Participantes:

De México: Q. Javier BAUTISTA, Banco de Sangre del Hospital ABC; Q. Florentino RIVERO, Hospital de la Mujer; Q. Florentino GOMEZ, Banco de Sangre, Hospital Regional IMSS La Raza; Q. Francisco ALVAREZ MORA, Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Belisario Domínguez” de la S.S. del GDF; Dr. Enrique PAYNS ROMERO, Banco de Sangre del Hospital ISSSTE “Adolfo López Mateos”,

Coordinador asistente: Alejandro DÍAZ, BIO RAD, S.A.

La razón de ser de nuestro trabajo en banco sangre es dar un beneficio al paciente. Hay una norma ética en la atención y el cuidado del paciente que dice: “si tú no puedes dar un beneficio al paciente, al menos no le causes daño”.

Lo primero que definimos fue ¿cuál era el estándar de cuidado actual en el banco de sangre? Cuando se requiere una transfusión de glóbulos rojos, le proporcionamos glóbulos rojos ABO y D compatibles al paciente que tiene un rastreo de anticuerpos negativos contra otros antígenos de glóbulos rojos, incluyendo mujeres con expectativa obstétrica.

Para precisar lo apropiado de esta conducta intentamos resolver estas cinco preguntas:

1. ¿Qué tan frecuente es la aloinmunización a antígenos no-D después de la transfusión?

2. ¿Qué implicaciones clínicas tiene la aloinmunización por transfusión?
3. ¿cuáles son los factores que contribuyen a la aloinmunización?
4. ¿Existe actualmente un marcador biológico que nos permita distinguir qué pacientes son susceptibles a desarrollar anticuerpos y qué pacientes están protegidos?
5. Finalmente, ¿qué medidas de prevención puedo emplear para evitar aloinmunizar a los pacientes?

¿QUÉ TAN FRECUENTE ES LA ALOINMUNIZACIÓN A ANTÍGENOS NO-D DESPUÉS DE LA TRANSFUSIÓN?

La transfusión es un trasplante, y hoy en día es el único trasplante en el cual no se hace nada para prevenir la aloinmunización. En todos los demás hay algo que ofrecerle al paciente para reducir la posibilidad de rechazo, contrario a la transfusión, que es el trasplante que más se realiza. Él paciente con la transfusión recibe una carga de cerca de 400 antígenos diferentes del glóbulo rojo, de los cuales seguramente el paciente no va a tener algunos. Nos preguntamos, por qué los pacientes no se aloinmuniza más, por qué no aparece una mayor cantidad de anticuerpos como respuesta a cada transfusión. Pero, la frecuencia de la aloinmunización depende del grupo que estemos estudiando.

Cuando se pregunta al auditorio cual es la frecuencia de la aloinmunización, la mayoría opina entre 1% y 2%. Esto es lo que uno espera en un hospital general que atiende todo tipo de pacientes. Sin embargo, si nos centramos en grupos específicos de pacientes, vamos a ver que hay una notable diferencia. En donantes de sangre, se encuentran las frecuencias mas bajas estimadas en 0.2% a 0.8%, y en pacientes internalizados u hospitalizados, incluyendo las gestantes entre 1% y 2%. Hay estudios de seguimiento de pacientes después de la transfusión, por varias semanas para determinar con qué frecuencia desarrollan aloanticuerpos y los resultados varían entre 2% y 9%. Es decir que cuando transfundimos a un paciente con unidades compatibles solo ABO y D, debemos esperar, que entre de 2% a 9% de los pacientes desarrollen aloanticuerpos, pero generalmente no somos conscientes de ello. Entonces, podemos decir que la aloinmunización es una complicación esperada de la transfusión y además es frecuente. Otro grupo de pacientes que incluye los que reciben

transfusiones crónicas o repetidas de sangre, en este caso, la frecuencia de la aloinmunización puede variar entre 7% a 76%.

En el caso de los pacientes con enfermedades de células falciformes —parece que en México no es un problema, pero sí en algunas regiones de los países en América Latina, entre ellos Colombia—. Los estudios dicen que alrededor de uno de cada tres niños con enfermedad de células falciformes han desarrollado aloanticuerpos inducidos por las transfusiones repetidas (hay una mayor frecuencia de la transfusión en estos niños; porque se ha observado que en niños con riesgo de eventos cerebrovascular la transfusión repetida es una manera efectiva de prevenir los eventos que pueden dejar secuelas neurológicas definitivas o causar la muerte). Pero, hay otro grupo que incluye a los pacientes con talasemia; malignidad hematológica, dializados y receptores de trasplantes que son de los principales usuarios en los servicios de transfusión, donde la prevalencia de aloanticuerpos, es también muy elevada.

¿QUÉ IMPLICACIONES CLÍNICAS TIENE LA ALOINMUNIZACIÓN POR TRANSFUSIÓN?

Quizá la que más padecemos en los servicios de transfusión es el retraso en la disponibilidad de sangre en situaciones de urgencias por no encontrar de manera oportuna sangre compatible, en un paciente con aloanticuerpos, especialmente: 1) cuando el paciente tiene un anticuerpo dirigido contra un antígeno de alta incidencia en la población; o 2) cuando el paciente tiene aloanticuerpos múltiples, y hay que proporcionarles unidades que sean negativas para todos los antígenos correspondientes.

Por otro lado, a largo plazo, el paciente tiene un riesgo de reacción hemolítica transfusional, que puede atribuirse a un error en la técnica, en la recolección de la muestra; una limitación de la técnica empleada para hacer la pesquisa de anticuerpos; o al fenómeno de la evanescencia. Este último es un concepto conocido hace mucho tiempo y se refiere a la desaparición con el tiempo de los aloanticuerpos inducidos por transfusión en el suero del paciente (es decir estos aloanticuerpos no lo acompañan toda la vida), resultando no detectable con la técnica que usamos para la pesquisa de los anticuerpos; sin embargo, la memoria inmunológica del paciente no se pierde. Ese mismo paciente cuando vuelva a

enfrentarse al antígeno, va a producir una respuesta de anticuerpos rápida y agresiva, que puede causar una reacción hemolítica aguda o tardía.

Asimismo, en ocasiones un paciente con anemia grave y cuya vida está comprometida por la anemia, nos vemos obligados a transfundir aunque sea sangre incompatible, asumiendo el riesgo de afrontar una reacción hemolítica tardía en vez del fallecimiento a causa de una anemia aguda no tratable con otras medidas más que transfusiones.

Las reacciones hemolíticas tardías pueden, en ocasiones, comprometer la vida de los pacientes gravemente enfermos. Hay dos circunstancias a las cuales voy a hacer referencia; en primer lugar, el paciente con enfermedad de células falciformes que presenta una complicación propia de la enfermedad, cuyo mecanismo patogénico incluye un proceso inflamatorio, y recibe una transfusión incompatible ocasiona una reacción hemolítica con consecuencias graves y fatales para el paciente. Otra condición es la enfermedad hemolítica del feto y recién nacido, es decir, la enfermedad hemolítica perinatal. En los países con programas adecuados de profilaxis antenatal para aloinmunización por D, la aloinmunización por anti-K -c y -E, empiezan a ser más importantes como causa de enfermedad hemolítica perinatal, en madres en especial sensibilizadas por transfusión. Los sensibilizados por transfusión tienen característicamente una enfermedad más grave.

Sobre el concepto de la evanescencia, un estudio hecho por Tormey y Stack en una corte de pacientes de instituciones militares que habían sido transfundidos muchas veces y que tuvieron la posibilidad de seguirlos durante diez años, encontraron que los pacientes que se había aloinmunizado inicialmente, diez años después, todos esos anticuerpos habían desaparecido del suero. Esto quiere decir, que la única preocupación no debe ser el anti Kidd; no es el único anticuerpo que desaparece, sino que todos los anticuerpos pueden desaparecer en el tiempo.

En la figura 1 observemos que el anti JKa, estaba presente al inicio del estudio en ocho pacientes, tres anticuerpos desaparecieron del suero en la primera semana después de la transfusión y los otros iban desapareciendo progresivamente; el anti-E, estaba inicialmente presente en 22 pacientes y todos ellos habían desaparecido a los cinco años, lo que quiere decir que, si se le toma una muestra de sangre al paciente en ese momento el anti-E no

estará presente, el rastreo anticuerpo va a ser negativo y si no se conoce la historia de que había desarrollado este anticuerpo, va a recibir sangre sin esta precaución, y estar a riesgo de sufrir una reacción hemolítica con las siguientes transfusiones.

Figura 1. Tiempo de desaparición de los aloanticuerpos por evanescencia

Alloantibody specificity	Persistence						
	≤1 week	≤1 month	≤3 months	≤6 months	≤1 year	≤5 years	≤10 years
K	1	7	10	13	16	22	24
E		4	7	13	16	22	22
Jk ^a	3	5	6	6	6	6	8
Lu ^a		1	3	3	6	7	7
C ^w		2	3	3	3	4	6
P ₁		1	2	3	3	5	6
Le ^a	1	1	1	1	2	4	5
Le ^b			1	1	2	3	5
M		2	3	3	3	3	4
Bg ^a			2	2	3	3	4
C						3	3
c			1	1	2	3	3
Fy ^a			1	1	1	3	3
Others†	1	3	3	4	5	7	8
Total‡	6 (5.6)	26 (24.1)	43 (39.8)	54 (50.0)	68 (63.0)	95 (88.0)	108 (100)

Tomado de: Tormey CA, Stack G. The persistence and evanescence of blood group alloantibodies in men transfusion 2009; 49:505-512

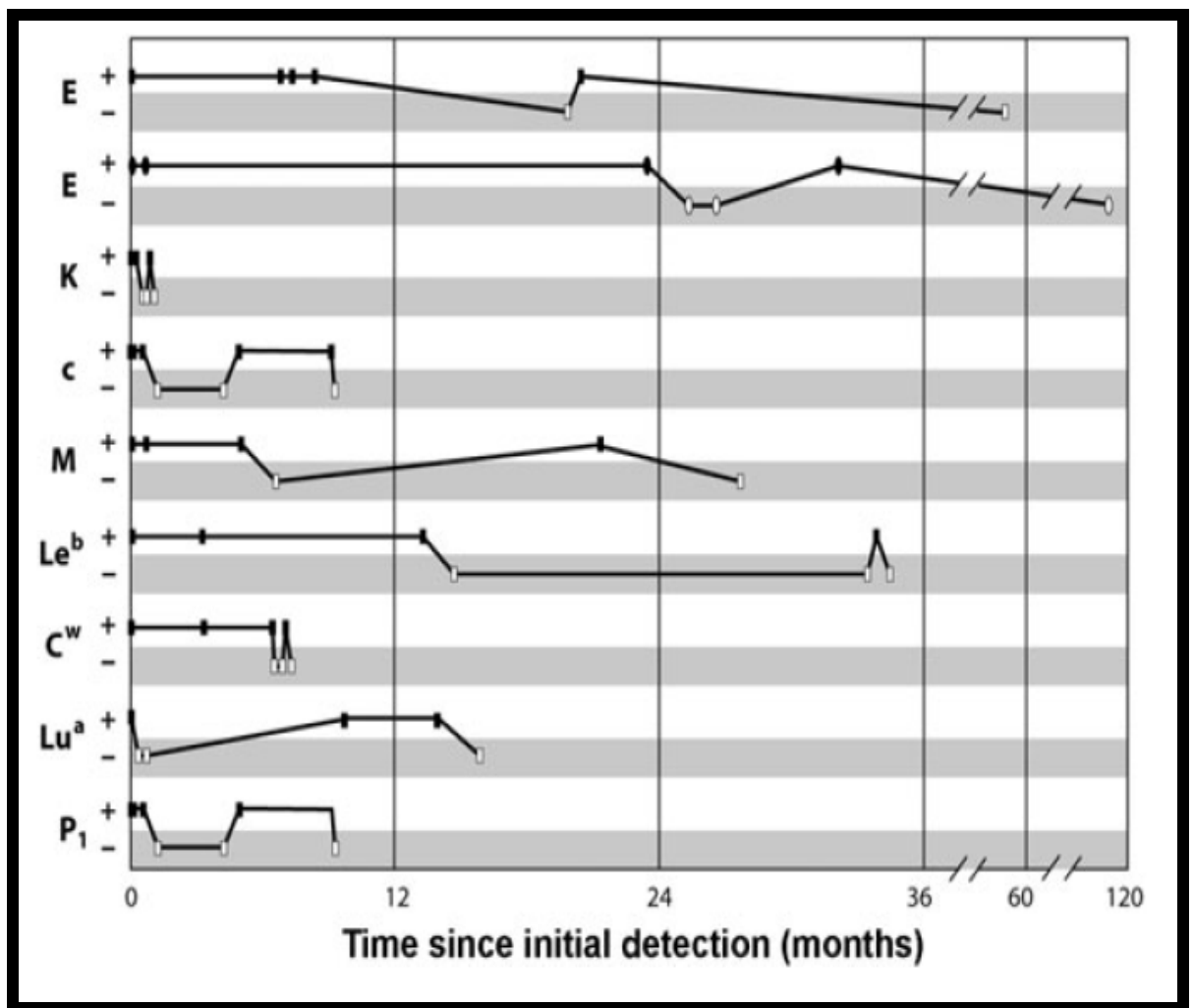
La evanescencia es un problema porque no disponemos de un marcador para identificar al paciente que es “respondedor”, un requisito fundamental es saber la historia clínica del paciente.

Con respecto a la “transfusión promiscua”, ésta consiste en que un paciente va a una institución y se transfunde con todas la precauciones (con sangre fenotipada para evitar el riesgo), pero ese mismo paciente va a otra institución donde lo transfunden inadvertidamente, tiene el riesgo de una reacción hemolítica o de desarrollar otros anticuerpos. En muchos sistemas de salud en América Latina ésta es una práctica común, el paciente no es exclusivo de una institución, sino que puede ir a otras instituciones y como no compartimos la información y el paciente no porta una credencial que diga “yo tengo anti-c, no me vayan a transfundir con sangre c positiva”, por ejemplo, inadvertidamente puede recibir una transfusión que puede causar una reacción hemolítica grave. Entonces, todos los anticuerpos pueden desaparecer con el tiempo, diez años después todos desaparecieron; 50% desaparecieron a los seis meses después haber sido desarrollados. Por

lo tanto, este fenómeno de evanescencia hay que considerarlo, de lo contrario le podemos causar daño al paciente.

También existe la evanescencia múltiple. Un paciente que desarrolla un anticuerpo, éste puede desaparecer y volver a aparecer, y reincidir; es decir que es detectable solo por épocas; sin haber tenido exposición nuevamente al antígeno. Esto sucede en 2.2% de los pacientes.

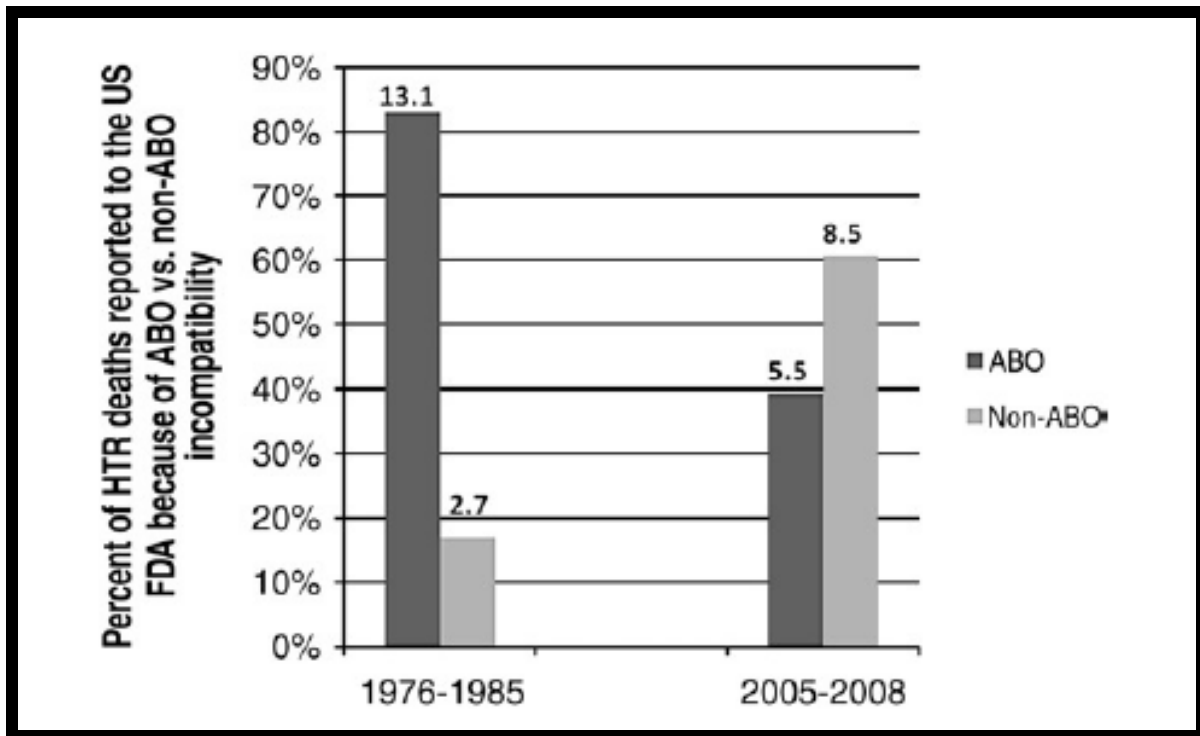
Figura 2. EVANESCENCIA MULTIPLE



Tomado de: Tormey CA, Stack G. The persistence and evanescence of blood group alloantibodies in men transfusion 2009; 49:505-512

En la figura 2, tenemos un paciente con un anti-E, presente durante el primer mes pero al finalizar el año se hizo negativo y continuo indetectable en el segundo año, pero al finalizar el segundo año volvió a aparecer en el paciente, sin haber sido transfundido. La evanescencia es real y tenemos que enfrentarla.

Figura 3 MUERTE POR RHA ASOCIADA A TRANSFUSIÓN (1976-2008) INFORMADAS A FOOD DRUGS ADMINISTRATION (FDA) EN ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (USA)



Tomado de: Vamvakas EC, Blajchman MA. Blood Still Kills: Six Strategies to Further Reduce Allogeneic Blood Transfusion-Related Mortality Transfusion Medicine Reviews, 2010, 24 (2): 77-124²⁹

En la figura 3 aparece una estadística de la FDA de los Estados Unidos, a la cual es obligatorio reportar todos los eventos serios adversos a la transfusión y especialmente las muertes; en ella se presenta la frecuencia de la muerte asociada a transfusión atribuible a incompatibilidad sanguínea en dos periodos, de 1976 a 1985 y de 2005 a 2008. Todo el tiempo hemos percibido que la incompatibilidad ABO es una de las causas de muerte mas importante, subestimado la causada por otras incompatibilidades relacionadas con antígenos diferentes, mal llamados “menores”. Sin embargo, en los Estados Unidos, durante el primer periodo presentado, el 13% de las muertes por transfusión eran producidas por incompatibilidad ABO y solamente 2.7% era atribuible a anticuerpos diferentes de ABO. Mas sin embargo, en el segundo periodo la situación se invirtió; en ese momento el 8.5% de las muertes fueron debidas a incompatibilidad diferentes de ABO y el ABO se redujo a solo 5.5%. Esto quiere decir que en los Estado Unidos actualmente se mueren más personas por incompatibilidad con anticuerpos diferentes de ABO; es probable que en nuestros países no estemos haciendo mucho para reducir la incompatibilidad ABO, y aun la mayoría de los muertos por incompatibilidad sean por ABO.

La incompatibilidad ABO causante de la muerte, usualmente está asociada a un error en la identificación de la muestra del paciente o de la identificación del paciente a la hora de la transfusión. A lo que quiero llegar es llamar la atención de que la incompatibilidad con anticuerpos diferentes al ABO, también es fatal y cuando se trabaja para reducir los errores humanos se hace mucho más evidente como causa de muerte, la incompatibilidad con anticuerpos diferentes al ABO.

En los datos de la FDA los anticuerpos diferentes de ABO que causaron la muerte incluyen: anti-Jkb, -Jka, -K, -Fya, -Fyb, -E, -Jsa, -I y múltiples anticuerpos. De 68 muertes que ocurrieron entre el año 2005 al 2009: 38% fue por incompatibilidad ABO; el resto, es decir, 42 casos (62%) fueron por anticuerpos diferentes a ABO

Varios sistemas de Hemovigilancia han alertado sobre esta situación. En el informe del SHOT que es el sistema de Hemovigilancia inglés, se reporta que los casos de reacción hemolítica tardía son más importantes en frecuencia que las reacciones por incompatibilidad ABO. Tienen, en promedio cada año alrededor de 45 informes de reacciones hemolíticas por transfusión, de las cuales solamente diez son por

incompatibilidad ABO, las 35 restantes son por anticuerpos diferentes a ABO y estas últimas en el 2008, ocasionaron un fallecimiento, pero algunos hicieron falla renal aguda, otros requirieron diálisis o intervención inmediata para transfundirlos. Es decir, las reacciones por estos anticuerpos no necesariamente son fatales pero pueden causar una morbilidad importante que compromete sus circunstancias vitales y requiere atención intensiva.

Otra causa de confusión es la omisión del diagnóstico de la reacción hemolítica tardía, es decir pasa desapercibida o es confundida con otra entidad. Como no hay una relación directa entre la transfusión y la reacción, porque no es un evento inmediato sino que sucede de tres a siete días después de la transfusión, no hay la asociación entre la complicación y la transfusión. Sin embargo, en ocasiones las manifestaciones de fiebre, anemia o ictericia en el postquirúrgico asociados a reacción hemolítica transfusional tardía son confundidos con infecciones no controladas, nuevos focos infecciosos y requieren estudios de laboratorio para descartar otras posibilidades diagnósticas como abscesos abdominales e inclusive, re-intervenciones quirúrgicas. En conclusión, pueden confundir el manejo del paciente y someterlo a procedimientos invasivos innecesarios.

Por lo cual podemos concluir en primer lugar que la reacción hemolítica tardía es probablemente la reacción menos conocida y menos reportada por la disociación temporal de causa y transfusión y que no podemos seguir desconociendo la reacción hemolítica tardía como causa de una morbilidad seria y aun de la muerte de los pacientes.

Es claro que al transfundir por diferentes circunstancias clínicas estamos aloimmunizando a los pacientes.

En la enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido, pasa algo similar. Hay más de 50 antígenos que han estado asociados con la enfermedad hemolítica perinatal. Los anticuerpos más frecuentemente asociados a enfermedad hemolítica severa perinatal: anti-D, anti-c y anti K; sin desconocer que hay otro grupo que también la ocasiona, aunque no tan frecuentemente.

Tabla 1. PATRÓN DE ALOINMUNIZACIÓN MATERNA EN MANITOBA³⁰.

Periodo (años)	Anti-D	Productos afectados por anti-D	% de Muertes por anti-D	No anti-D	Productos afectados por no anti- D	% de Muertes por No anti-D
62-67	194	149	13	14	10	4
67-72	141	89	7	44	8	2.5
72-77	69	37	3	57*	10	2
77-82	33	15	4	87	15	-
82-88	28	13	5	88	17	-

Bowman J. M.; Treatment options for the fetus with alloimmune hemolytic disease;
Transfus Med 1990; 4: 191

En la tabla 1 observamos los resultados de un estudio realizado en Manitoba, una ciudad canadiense que tiene, aproximadamente, un millón de habitantes, en los cuales se estudiaron durante varios periodos la frecuencia de la aloinmunización materna, en la cual se observa el impacto de la aparición de la globulina inmune Rh (GIRh) al inicio de los años setenta, reduciendo notablemente la aloinmunización por anti-D, el número de fetos y recién nacidos afectados, y los casos de muerte. No obstante, se observa cómo aumentó la frecuencia de la aloinmunización por anticuerpos diferentes de ABO; lo anterior es atribuible a que inicialmente solo hacían Coombs indirecto a las mujeres Rh negativas.

Cuando apareció la GIRh, simultáneamente comenzaron a buscar a estos otros anticuerpos e iniciaron la pesquisa con Coombs indirecto también en las mujeres Rh positivas, lo que incremento su detección. Aunque no existe profilaxis para estos otros antígenos, sí hay formas de manejo temprano que incluye la transfusión intrauterina en graves o se pueda adelantar el parto para evitar mayor exposición del feto. De esta forma comenzó a reducirse la cantidad de muertes asociadas a la aloinmunización materna por anticuerpos diferentes de anti-D.

Es común aún en algunos de nuestros países, que los protocolos de atención prenatal, incluyan el Coombs directo solamente a las mujeres con Rh negativas y no se está haciendo a las mujeres que son Rh positivas. En Estados Unidos hay un estudio que se hizo en 1969, o sea antes de la introducción de la GIRh y otro estudio que se hizo 25 años después y se compararon las frecuencias de la aloinmunización. La aloinmunización por anti-D se redujo considerablemente con la profilaxis; pero, la aloinmunización por Kell se incrementó demostrando, siendo al final la aloinmunización por anti-Kell más prevalente que por anti-D y la mayoría de los pacientes que hicieron anti-Kell se habían sensibilizado por transfusiones y no por embarazos. Es decir que se ha modificado la cara de la enfermedad hemolítica perinatal y es distinta ahora en los países en los cuales la profilaxis se hace de manera apropiada y se trata de identificar otras causas de aloinmunización. Mientras, habrá casos que pasan desapercibidos con muerte intrauterina inexplicada o postnatal por parvovirus o sepsis

¿Qué pasa si una mujer aloinmuniza con un anticuerpo diferente de D?; algunos estudios revelan que cerca del 50% de los niños tienen el riesgo de resultar afectados; debido a que el niño tiene una probabilidad de tener el antígeno heredado del padre en un 47% y hasta un 58%. En los casos de enfermedad hemolítica perinatal por anticuerpos diferentes de D, la gran mayoría desarrollan una enfermedad leve a moderada, pero entre el 14 a 22% de esos pacientes desarrollan una enfermedad severa, que requiere transfusión intrauterina, hacen hidrops o se mueren. Los anticuerpos causantes de enfermedad severa son: anti-c, anti-E y anti-K.

La aloinmunización por anti-Kell, puede ocasionar una enfermedad perinatal sumamente grave. Primero porque la expresión del antígeno Kell ocurre tempranamente en el

desarrollo fetal, o sea, el niño puede sufrir de anemia mucho antes que en los casos por anti-D; además el anticuerpo afecta a los precursores hematopoyéticos tempranos, o sea, el niño sufre anemia y no tiene la capacidad de compensar el aumento de la producción medular de eritrocitos; por otro lado las plaquetas también se destruyen debido a la presencia del antígeno Kell en su superficie; por tanto, el producto de la gestación además de anemia, presenta trombocitopenia que es una de las causas más comunes de muerte por hemorragia intracerebral intrauterina

Cuando hay enfermedad hemolítica perinatal severa se encuentra que el anti-D sigue siendo el que más enfermedad severa produce; pero, en segunda instancia está el anti-Kell. Estas frecuencias pueden variar entre países según la distribución del antígeno Kell en la población, por ejemplo, la presencia del antígeno K en caucásicos, es alrededor del 9% al 10%, pero en Brasil con una alta población de descendencia afroamericana es solamente de 2%.

Se ha observado que la historia de la transfusión es el factor de riesgo más importante para la aloinmunización por anticuerpos no D, en especial para anti-Kell y anti-c. El 70% a 80% de las mujeres aloinmunizadas por anticuerpos diferentes de D tuvieron historias de transfusión; o sea que, la responsabilidad es de nosotros, pues estamos sensibilizando a las mujeres y eso puede causar un gran perjuicio al feto y al recién nacido.

Los siguientes datos ilustran un poco la situación en los Estado Unidos, donde se estima que suceden 4 millones de gestaciones cada año y el riesgo de anemia por aloinmunización materna es de 35 por cada 10.000 nacidos vivos. Cada año hay cerca de 4.000 embarazos complicados por aloinmunización D y más de 10.000 embarazos son por aloinmunización no-D; diez por ciento de estos pacientes desarrollan una anemia severa que requiere transfusión intrauterina. Es decir cerca de 400 mujeres son sometidas cada año a transfusiones intrauterinas por causa del anti-D, y cerca de 1.000 mujeres lo son por antígenos diferentes de D; la diferencia es claramente significativa. La mayoría (dos veces y media veces más) de las transfusiones intrauterinas en Estados Unidos se hacen por aloinmunización diferente de D. De esto se concluye que no podemos seguir desconociendo la morbilidad importante asociada a la aloinmunización no-D en mujeres con expectativa obstétrica y donde la transfusión tiene la mayor implicación.

¿CUÁLES SON LOS FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA ALOINMUNIZACIÓN?

En general, para que un paciente forme un aloanticuerpo contra un aloantígeno de eritrocitos se requiere que: 1) el receptor sea genéticamente negativo para el antígeno, 2) los eritrocitos transfundidos porten el antígeno extraño, y 3) el receptor tengan moléculas MHC de clase II capaces de presentar el péptido con variantes de aminoácidos presentes solo en los eritrocitos del donante; y probablemente 4) determinantes genéticos diferentes de antígenos de eritrocitos y de MHC de clase II, 5) factores ambientales que afectan a la unidad donada, y 6) factores ambientales que afectan al receptor de la transfusión.

Se han descrito varios cientos de antígenos diferentes de grupo sanguíneo; la distribución de cada uno de ellos varía en las poblaciones humanas. Así, una unidad de sangre contiene eritrocitos que expresan una gran variedad de aloantígenos, cada uno de los cuales puede potencialmente inducir una respuesta de anticuerpos. Por tanto, es sorprendente que la aloinmunización humoral a la transfusión de eritrocitos sea relativamente rara. De hecho, cuando se administran unidades de eritrocitos ABO-D compatibles, sólo aproximadamente el 3% de los pacientes transfundidos se aloinmuniza, incluso después de múltiples transfusiones de eritrocitos.

La frecuencia de la aloinmunización varía tanto con el antígeno en cuestión como la genética subyacente y la fisiopatología del receptor.

Los estudios clínicos han contribuido de forma sustancial a la comprensión de la aloinmunización de eritrocitos en poblaciones de pacientes que han sido transfundidos en múltiples ocasiones. Los pacientes con ECF que han recibido múltiples transfusiones, muestran tasas de aloinmunización sustancialmente mayores en el rango de 19 a 43 por ciento. Para la explicación de este fenómeno se han postulado: la disparidad demográfica entre los donantes/receptores, altas tasas de transfusión, alteraciones inmunobiológicas, debidas a la enfermedad y desequilibrio de genes inmunorreguladores asociados al gen globina. Es probable que el número de transfusiones tenga una importante influencia.

La influencia de la disparidad en la distribución de fenotipos, diferencias étnicas o raciales entre donantes y pacientes en la aloinmunización se evidencia en un estudio que muestra altas tasas de aloinmunización entre individuos afroamericanos con ECF en el Reino Unido (76%) que reciben transfusiones donadas principalmente por caucásicos en comparación con pacientes en Jamaica que son transfundidos con donaciones de afroamericanos (2.6%). Igualmente la alta mezcla racial africana en donantes de sangre y pacientes brasileños con hemoglobinopatías, explica el menor riesgo de aloinmunización por Kell en pacientes con ECF.

Una mayor exposición a los antígenos de eritrocitos; es decir, más transfusiones de sangre se asocia con un mayor riesgo de aloinmunización. Es así como se ha estimado que el 4% de los pacientes desarrollan anticuerpos antes de recibir la décima unidad; entre el 2.5-8% después de diez unidades, y entre 6.5-14% antes de recibir la unidad número cuarenta. Un estudio reciente propuso que el número de transfusiones es sólo un determinante débil de la formación de aloanticuerpos, pero no fue claro cómo fueron tratados los pacientes incluidos con hemoglobinopatías y los niños. Estos grupos de pacientes, junto con los pacientes que previamente han formado anticuerpos es probable que reciban un más amplio apareamiento fenotípico de la sangre transfundida lo cual disminuye el riesgo de aloinmunización.

Los pacientes con aloinmunización previa tienen una respuesta inmune potenciada contra aloantígenos de eritrocitos en comparación con la respuesta al primer anticuerpo. Se ha observado desde hace décadas que los aloanticuerpos de eritrocitos no están distribuidos equitativamente entre los pacientes transfundidos. Por el contrario, los pacientes que han hecho un aloanticuerpo contra un antígeno de grupo sanguíneo tienen más probabilidad de producir anticuerpos adicionales con las transfusiones posteriores. En contraste, los receptores que no se inmunizan con el evento inicial de la transfusión no parecen responder a los antígenos extraños durante las transfusiones posteriores. Esto es cierto incluso para el antígeno D altamente inmunogénico. Estos dos grupos han sido llamados "respondedores" y "no respondedores", respectivamente. Se desconoce si el grupo no respondedor simplemente no muestra una respuesta inmune a la transfusión eritrocitaria, o si corresponde a un fenómeno de tolerancia, incidiendo en las tasas de aloinmunización con la

transfusión. Esta observación tiene implicaciones prácticas para el manejo de los pacientes que requieren terapia de transfusión crónica (ver cuadro 3)

Cuadro 3. EVENTOS RELACIONADOS CON EL CONCEPTO DE RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES.

- El riesgo de inmunización aumenta con el número de eventos transfusionales,
- Los que forman anticuerpos lo hacen tempranamente
- Si no desarrollan anticuerpos en las transfusiones iniciales, es poco probable que los desarrollen posteriormente.
- Algunos individuos D (-) no desarrollan anti-D después de múltiples transfusiones con glóbulos rojos D (+).
- La probabilidad que un individuo desarrolle anticuerpos adicionales aumenta de 2-20 veces y el 30% desarrollan múltiples anticuerpos, independiente de que reciban terapia inmunosupresora intensiva.

A pesar que los nuevos fármacos inmunosupresores son más selectivos y más potentes, se desconoce el efecto de estos agentes en las tasas de aloinmunización; sin embargo, se ha documentado que los pacientes presensibilizados que han recibido tratamiento inmunosupresor mantienen la capacidad de responder a la presentación de nuevos antígenos de eritrocitos con una regularidad similar a las personas no inmunosuprimidas pero también presensibilizadas, siendo la tendencia hacia la aloinmunización muy similar a la de las poblaciones no inmunizadas, en casos donde la disparidad en la frecuencia del antígeno entre donantes y pacientes favorece la aloinmunización.

Las variaciones tan amplias en los rangos de aloinmunización descritos pueden obedecer a las diferencias en el diseño de los estudios, en las poblaciones estudiadas, y el número exacto de transfusiones recibidas antes de la formación de anticuerpos, antecedentes de transfusión antes del estudio, especificidad de anticuerpos, seguimiento y consideración del fenómeno de evanescencia, lo cual es a menudo desconocido o mal documentado. Para conocer la incidencia real de la aloinmunización se requiere el diseño de un estudio con seguimiento prospectivo a la transfusión en los pacientes sin historia de transfusión y no

inmunizados hasta la aparición del primer aloanticuerpo, considerando que el tiempo que se necesita para que los anticuerpos pueden ser detectados es diferente, y una vez formado, pueden desaparecer, dependiendo del tipo de antígeno. De lo contrario puede dar lugar a una serie de aloinmunizaciones no detectadas y por lo tanto, los resultados podrían ser subestimados alterando la incidencia real

¿EXISTE ACTUALMENTE UN MARCADOR BIOLÓGICO QUE NOS PERMITA DISTINGUIR QUÉ PACIENTES SON SUSCEPTIBLES A DESARROLLAR ANTICUERPOS Y QUÉ PACIENTES ESTÁN PROTEGIDOS?

También se han mencionado factores de herencia en pacientes con ECF relacionados con la expresión del antígeno HLA-B35, el cual parece conferir mayor riesgo de aloinmunización; de igual manera, el polimorfismo rs660 en el gen Ro52 se ha presentado como un marcador de eficiencia en la inducción de tolerancia y mayor capacidad de respuesta inmune contra los antígenos de eritrocitos incidiendo con la cinética de la aloinmunización en pacientes con anemia drepanocítica. En teoría, rs660C/T disminuye la expresión de TRIM21 con pérdida del feedback negativo e incremento de la aloinmunización. En contraste, estudios en roedores muestran que la disminución de la expresión TRIM21 no produce un incremento significativo de las tasas de aloinmunización. Aun se desconoce cual puede ser el valor predictivo de estas determinaciones y no se ha demostrado que existan rasgos genéticos para regular la aloinmunización de eritrocitos. Dilucidar el poder predictivo de tales características en relación con la aloinmunización de eritrocitos puede proporcionar estrategias más eficaces para disminuir el riesgo de aloinmunización en pacientes que requieren terapia de transfusión crónica.

Por otro lado, se ha estimado que es necesaria la activación del sistema inmune innato para que pueda haber un desarrollo de la respuesta inmune adaptativa. Por lo general, la inmunidad innata se activa por la exposición a estímulos químicos que se encuentran en los patógenos microbianos, pero están ausentes en los tejidos humanos. De esta manera, el sistema inmunológico distingue los antígenos extraños que no deben incitar una respuesta

inmune y los antígenos extraños que probablemente representan entidades peligrosas como son las bacterias patógenas. Algunas unidades de eritrocitos se pueden contaminar con bacterias. Aunque el desarrollo de las pruebas de detección rápida ha disminuido las tasas de reacción séptica, el número de bacterias contaminantes necesaria para activar la inmunidad innata puede ser inferior a la necesaria para producir síntomas clínicos. Además, a pesar de la detección de muchos agentes patógenos peligrosos y el aplazamiento de donantes enfermos, sigue siendo probable que algún virus humano se transmita por transfusión. A pesar de que estas infecciones sean limitadas, asintomáticas o por gérmenes no patógenos, estos pueden activar los receptores del sistema inmune innato.

Estudios que exploran los efectos de la lesión por almacenamiento en animales han demostrado que la transfusión de sangre almacenada, no fresca, se constituye en una tormenta de citoquinas pro-inflamatorias y que la inoculación de antígenos HOD (lisozima huevo gallina, ovalbúmina, y Duffy^b) induce una respuesta de anti-HOD mayor cuando el animal recibe sangre de mas de 14 días de almacenamiento en comparación con los que reciben la sangre fresca. Aunque se desconoce el efecto de los aditivos en las bolsas para colectar productos sanguíneos; en general, se considera que es posible que la “lesión por almacenamiento” contribuya a la activación inmune. Desafortunadamente aún las unidades a transfundir no son monitorizadas para inductores de inflamación o de la inmunidad innata, pero se conoce que en pacientes con ECF; un alto nivel IL-10 y bajo de Interferon-gamma reduce el riesgo aloinmunización, y se ha observado un incremento de IL-4 en linfocitos CD4+ en individuos respondedores. No se ha definido aun, si estas sustancias se puedan usar como bio-marcadores de individuos “respondedores”.

Estos datos sugieren que hay variables independientes específicas de los receptores, y no de las unidades donadas, aparentemente contradiciendo la influencia en la inmunogenicidad de los factores como la duración del almacenamiento. Sin embargo, las hipótesis parecen complementarse al pretender que los factores de almacenamiento afectan la aloinmunización pero solo aquellos que pueden generar los anticuerpos, es decir los “respondedores”.

En este sentido, la activación de la inmunidad innata puede estar determinada por factores propios del receptor. En animales, la inflamación afecta dramáticamente las tasas de

aloimmunización en receptores. Se ha inoculado a un grupo de ratones con una lisozima de huevo de gallina (HEL) que corresponde a un modelo de grupo sanguíneo, y a otro grupo además se les aplicó ácido policitidílico (poly[I:C]), un inductor de inflamación, obteniéndose 10 veces más respuesta aloimmune en este último grupo de animales que en el primer grupo inoculados solo con solución salina. En estos modelos animales, es evidente que la inflamación afecta dramáticamente las tasas de aloimmunización en los receptores de la transfusión; mientras los diferentes subtipos de inflamación pueden tener efectos diferentes.

Dada la amplia gama de trastornos que requieren transfusión, y las enfermedades concomitantes que pueden afligir a un determinado receptor, la activación de la inmunidad innata puede ser una función del receptor de la transfusión.

En humanos, los pacientes que desarrollan reacción febril no hemolítica post-transfusión (que implican un proceso inflamatorio en el receptor) se han asociado con mayores tasas de aloimmunización; sin embargo, en este pequeño estudio solo se utiliza la fiebre como un marcador de la inflamación. Por tanto, no es claro cuál es el papel de la inflamación en la aloimmunización de eritrocitos en humanos, ni se ha explicado un aumento de la susceptibilidad a la aloimmunización en pacientes con neoplasias sólidas, post-trasplante de células madres alogénico o diabetes mellitus y un efecto protector en alteraciones linfoproliferativas y aterosclerosis.

La identificación de los factores que aumentan las tasas de aloimmunización puede permitir el desarrollo de las pruebas de pesquisa e intervenciones terapéuticas para disminuir estas tasas.

¿QUÉ MEDIDAS DE PREVENCIÓN PUEDO EMPLEAR PARA EVITAR ALOINMUNIZAR A LOS PACIENTES?

Dentro de las estrategias aceptadas para la transfusión en pacientes con enfermedad de células falciformes se incluye el fenotipaje extendido al momento del diagnóstico antes de la transfusión, y por lo general incluye la selección de la unidad a transfundir basada en el fenotipaje extendido o limitado para todas las transfusiones. La transfusión de sangre seleccionada basada en el fenotipaje ha demostrado ser una importante estrategia

preventiva para evitar la aloinmunización, aproximándose a un índice de 0 por ciento para el desarrollo de anticuerpos contra eritrocitos (ver tabla 2)

Tabla 2. PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ALOINMUNIZACIÓN					
Autor	# de pacientes	# Transfusiones	% Aloinmunizados	# aloanticuerpos /100 unidades transfundidas	Estrategia
Ambruso ⁸¹	85	1.941	34	3.4	Cruce ABO y D
Aygun ⁸⁶	140	3.239	37	2.8	
Castro ⁸⁴	351	8.939	35	3.8	
Sakhalkar ⁸⁵	387	14.263	31	1.7	
Vichinsky ⁸³	61	1.830	11	0.5	Cruce ABO, D y C, E, K
Sakhalkar ⁸⁵	113	2.345	5	0.26	
Tahhan ⁸⁰	40	SD	0	SD	Cruce ABO, D, C, E K, S Fya, Fyb

Los esfuerzos para proporcionar sangre fenotipada pueden ser obstaculizados por la dificultad en la obtención de suficientes unidades de eritrocitos y el costo de hacer coincidir

el fenotipaje extendido. En algunas instituciones, se les garantiza a los pacientes con anemia de células falciformes y talasemia, unidades coincidentes para los antígenos del sistema Rh y K para reducir la incidencia de inmunización (ver cuadro 1)

CUADRO 1. ESTRATEGIAS PARA PREVENIR LA ALOINMUNIZACIÓN ERITROCITARIA EN PACIENTES CON ECF Y TALASEMIA.

Opción 1: Sangre con fenotipaje extendido (C, c, E, e, K, Fya, Fyb, S, s, JKa, Jkb) en todos los pacientes desde la primera prestación del servicio

Opción 2: Fenotipaje limitado (C, c, E, e y Kell) en todos los pacientes desde la primera prestación del servicio

- Barreras para proporcionar sangre fenotipada:
 1. Dificultad en la obtención de suficientes unidades frescas
 2. Costo de hacer coincidir el fenotipaje extendido

Opción 3: Solo los pacientes aloinmunizados deben recibir unidades Ag negativos o fenotipaje extendido o genotipo después del primer anticuerpo

- No se puede distinguir entre respondedores de no respondedores, el 75% de los pacientes no se aloinmunizan a pesar de politransfusión
- La detección de aloanticuerpo inicial (o autoanticuerpo) es indicador de respuesta inmune, y mayor riesgo de desarrollar anticuerpos

En todos los casos se debe evitar la falta de homogeneidad en el origen étnico del paciente y donante y proporcionar sangre compatible fresca

Sopesar beneficios de prevención para algunos con posibilidad de suministro inadecuado para los demás

Requiere una excelente comunicación y una gestión eficaz de las Uds Ag-negativo por parte de servicios de transfusión y proveedores.

Una alternativa al fenotipaje extendido (Kell, Kidd y Duffy) en algunas instituciones para todos los pacientes en protocolos de transfusión crónica, es considerar sólo la coincidencia ABO y D durante el tratamiento inicial. Una vez que el paciente hace un alo-anticuerpo de eritrocitos, se ofrece sangre compatible con fenotipaje extendido, en todas las transfusiones posteriores; en cambio, los pacientes que no desarrollan alo-anticuerpos continúan recibiendo los eritrocitos sólo compatibles para ABO y D.

Esto ahorra recursos al no proporcionar la sangre con fenotipaje extendido a supuestos "no respondedores". Sin embargo, da como resultado el desarrollo de al menos un anticuerpo de eritrocitos, lo que habría podido evitarse si se usara fenotipaje extendido desde el principio. Cuando surgen los anticuerpos las unidades de eritrocitos deben coincidir para cada nuevo anticuerpo, siendo más difícil encontrar sangre compatible. Por lo tanto, hay ventajas y desventajas en cada enfoque.

Un objetivo de la práctica de la medicina transfusional clínica es tratar de limitar la aloinmunización de eritrocitos. En algunas poblaciones de pacientes, ésta prevención puede ser de poco interés clínico cuando se trata por ejemplo de reanimar un paciente con pérdida masiva de sangre o en una mujer sin expectativa obstétrica

En otras condiciones clínicas, con diagnósticos diferentes a anemia drepanocítica, en general, solo se ofrece una mayor atención y vigilancia clínica del paciente. Debido a la rareza de la RHT severa, puede haber renuencia a seleccionar y transfundir sangre basada en el fenotipaje extendido

Siempre que se considere el beneficio de hacer coincidir los eritrocitos acorde al fenotipaje para evitar la aloinmunización, hay que sopesar los beneficios de la prevención en algunos pacientes con la posibilidad de un suministro inadecuado para los demás. Si se emplean unidades de eritrocitos antígeno-negativo para transfusión tanto a los que pueden o no pueden llegar a desarrollar aloanticuerpos, puede disminuir el inventario disponible para un paciente que ya tenga varios aloanticuerpos. De por sí, la exigencia del suministro de sangre compatible con fenotipaje extendido en pacientes con anemia de células falciformes, requiere una gestión eficaz de las unidades antígeno-negativo por parte de los servicios de transfusión y proveedores de sangre.

En particular, cuando hay falta de homogeneidad entre el origen étnico de un paciente y la población de donantes, el suministro de sangre en una región puede comprometer la satisfacción de las necesidades de un solo paciente.

Además, la información actual sobre la lesión por almacenamiento de sangre ha cuestionado algunas de nuestras tradicionales prácticas de la transfusión. Es concebible que la sangre fenotipada “vieja” sea menos óptima para el paciente que la sangre fresca no fenotipada. El compromiso de proporcionar sangre compatible fenotipada más fresca agravaría la situación de los inventarios.

La decisión de embarcarse en una norma de prevención de la aloinmunización de eritrocitos obliga al servicio de transfusión a aplicar de forma coherente la práctica y compromete a los proveedores de sangre para apoyar constantemente esta práctica.

Otra medida útil para evitar la aloinmunización es proporcionada por la disponibilidad de un inventario de grupos raros, los pacientes con ECF usan el 30% de estos inventarios, igualmente se hace necesario en empleo de programas de reclutamiento activo y retención de donantes Afro Americanos; en este sentido la Cruz Roja Americana presenta un “modelo para colegios y universidades”.

Claramente, evitar la aloinmunización de eritrocitos será un beneficio para cualquier paciente. Sin embargo, hay que conservar un equilibrio entre las expectativas para mejorar la evolución de los pacientes a través de un programa de fenotipaje ampliado y su efecto en el inventario, las colectas de sangre, y otras funciones necesarias que compiten por los recursos.

Sin embargo, una experiencia en Hong Kong que permitió fenotipar todos los pacientes, y dar eritrocitos fenotipados (ABO, Rh, Kidd, Kell, MNS, y Miltenberger) sin pruebas pretransfusionales, permitió que el costo del fenotipaje fuese compensado con la eliminación de las pruebas de compatibilidad serológicas.

Las plataformas de alto rendimiento para genotipo pueden mejorar el inventario disponible de donantes con genotipo extendido y aliviar la situación de los inventarios, permiten la búsqueda de donantes y satisfacen la necesidad de pacientes altamente aloinmunizados con

tipos raros, e investigar los individuos recientemente transfundidos, o cuando no hay reactivos disponibles como anti-Js^a y - Js^b, identificar discrepancias entre eritrocitos fenotipados y los fenotipos probables con el beneficio de mejorar la supervivencia de los eritrocitos transfundidos y disminuir la frecuencia de la transfusión, y son costo eficientes.

Por lo pronto, se puede prevenir la aloinmunización con la administración de sangre fenotipada/genotipada coincidente a los pacientes que están particularmente en riesgo de aloinmunización, con base en sus factores de riesgo clínicos y de transfusión.

Un problema que afrontan los pacientes es la llamada “transfusión promiscua”, cuando acuden a diferentes centros de atención y les ofrecen estrategias de manejo no estandarizadas según las posibilidades del centro. En estos casos la falta de disponibilidad de los registros de pruebas y transfusiones previas, colocan la paciente a riesgo de reacción hemolítica por el desconocimiento de los anticuerpos desarrollados por el paciente que han podido desaparecer con el tiempo. Las experiencias de los registros regionales de anticuerpos irregulares, muestran como se pueden evitar posibles reacciones transfusionales al compartir los registros de anticuerpos entre varias instituciones.

La estrategia de transfusión se simplificaría si se pudiera distinguir los respondedores de los no respondedores antes de aloinmunización. El estudio de MHC puede comenzar a permitir este tipo de predicciones, por lo menos con los antígenos para los cuales las respuestas de anticuerpos son restringidos al HLA. Sin embargo, es necesario una mayor comprensión de la biología del fenómeno de respondedores/no respondedores para predecir y / o manipular las respuestas a los aloantígenos de eritrocitos e investigar la relación causal y el poder predictivo de estas variables.

Un problema adicional es la existencia de antígenos parciales, al presuponer que la reactividad positiva al reactivo de fenotipo refleja el estado de la totalidad de la molécula que porta el antígeno de grupo sanguíneo. En el caso de antígenos parciales, el donante y el receptor pueden compartir el epítipo reconocido por el reactivo, pero difieren en otras partes de la molécula, facilitando la aloinmunización. El genotipado de ADN es probablemente la única manera de manejar este tipo de situaciones.

En el caso del antígeno D, si no se puede evitar la exposición al antígeno, la aplicación de inmunoglobulina Rh puede prevenir la aloinmunización de pequeñas cantidades de eritrocitos D-positivos. Sin embargo, actualmente, no hay otros métodos aceptados para prevenir la aloinmunización a otros antígenos de grupos sanguíneos.

Aun no es claro si la leucorreducción incide en las tasas de aloinmunización, un estudio retrospectivo en Holanda, no muestra un efecto benéfico demostrado de la implantación de la leucorreducción universal en las tasas de aloinmunización, y en pacientes con talasemia los resultados son discordantes.

En relación a la esplenectomía, en animales se ha demostrado el papel de los macrófagos esplénicos y las células dendríticas en la presentación de los antígenos de glóbulos rojos en condiciones de inflamación y como los mediadores inflamatorios en la infección viral potencia la aloinmunización, pero este efecto solo se logra en animales no esplenectomizados. Se considera que es necesario un componente celular del bazo para la respuesta aloinmune. Aun, no es claro papel de IL-6 y el desarrollo de la aloinmunización

Al momento no existe un marcador biológico que nos permita distinguir entre respondedores y no respondedores, no es claro el papel de la expresión del Ag HLA-B35, ni el polimorfismo rs660 en gen Ro52 como marcadores o el incremento de IL-4 en CD4+

Por lo pronto, sabemos que el 75% de los pacientes no se aloinmunizan a pesar de la politransfusión, por tanto la detección de un aloanticuerpo inicial (o autoanticuerpo) es un indicador de respuesta inmune, y de un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos.

Además de determinar la probabilidad de que un receptor puede hacer aloanticuerpos, el hecho de conocer los receptores genéticos que predisponen a la aloinmunización puede proporcionar objetivos para la intervención terapéutica y puede ser beneficioso el empleo de medicamentos que modulen la respuesta inmune innata, algunos de los cuales que ya están aprobados para uso humano en otras circunstancias clínicas similares. Si se aclara y define el papel protagónico de la inflamación en el riesgo de aloinmunización, el empleo de anti-inflamatorios de forma concomitante con la transfusión podría disminuir las tasas de aloinmunización.

En el mismo sentido, si la “lesión por almacenamiento” es la causante de la inflamación, se espera que el empleo de las nuevas soluciones de almacenamiento pueda mitigar estos efectos, impidiendo la aloinmunización.

Conclusiones

Proveer sangre compatible para pacientes que reciben transfusión crónica, ECF, talasemia y mujeres con expectativa obstétrica es uno de los mayores retos de los servicios de transfusión y centros de donantes

- La aloinmunización podría ser evitada por la coincidencia exacta de las unidades donadas con el fenotipo del receptor
- Esta estrategia, es laboriosa, cuesta y tiene una carga logística que puede dificultar la disponibilidad (debe ser coherente y comprometer a los proveedores)
- Evitar la aloinmunización de eritrocitos será un beneficio para cualquier paciente (conservar el equilibrio entre expectativas para mejorar la evolución de los pacientes y su efecto en los inventarios y recursos)
- La sangre fenotipada coincidente a pacientes en riesgo de aloinmunización, con base en sus factores de riesgo clínicos y de transfusión
- Niñas y mujeres en edad reproductiva (< de 45 años) deban recibir prevención primaria del desarrollo de anticuerpos anti-eritrocitarios irregulares, con:

a. Aplicación de una política de transfusión selectiva

b. Evitar la exposición a antígenos c, E y K, previniendo la aloinmunización en más del 50% de los embarazos

Se hace necesario una amplia investigación humana para evaluar el uso potencial de estos enfoques en la medicina transfusional (ver cuadro 2). Tales cambios en las operaciones se deben basar idealmente en la investigación de resultados clínicos.

CUADRO 2. LÍMITES Y ALCANCES DE LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCION DE LA ALOINMUNIZACION DE ERITROCITOS

NO PODEMOS MODIFICAR

- La antigenicidad
- Identificar los susceptibles con marcadores biológicos los susceptibles
- Evitar los procesos inflamatorios de base en receptores
- Esterilizar las unidades o eliminar virus (reducción de patógenos)
- Esplenectomizar a los pacientes

NO ES CLARO EL PAPEL

- Efectos de la leucorreducción
- Efectos de los productos con aditivos
- Efectos de anti-inflamatorios con la transfusión
- Reducir el uso de sangre “vieja”

PODEMOS MODIFICAR

- Moderar las diferencias raciales entre donantes y receptores
 - Promover la donación de afroamericanos
- Reducir el uso de transfusiones innecesarias
 - Guías, auditorías de pertinencia
- Evitar la transfusión promiscua
 - Programa para compartir la información entre instituciones
- Reducción de la exposición a antígenos carentes
 - Fenotipaje ampliado o limitado y manejo en centros especializados

Futuro

- Medicamentos que modulen la respuesta inmune innata, algunos aprobados para uso humano
- Anti-inflamatorios de forma concomitante con la transfusión

- La profilaxis inmune la “vacuna” para aloanticuerpos diferentes de D no está en desarrollo
- Nuevas soluciones de almacenamiento pueden mitigar “lesión por almacenamiento”
- Ampliar la investigación de resultados clínicos para evaluar el uso potencial de estos enfoques en la medicina transfusional
- La inequívoca determinación del grupo sanguíneo del donante por oligohibridización y secuenciamiento, como también el genotipaje de receptores para la provisión de glóbulos rojos fenotipados serán integrados en los centros de sangre y servicios de transfusión
- La remoción o camuflaje de los antígenos eritrocitarios de la superficie de los glóbulos rojos donados por bioingeniería

Bibliografía recomendada

Abou-Ellella AA, Camarillo TA, Allen MB, et al.: Low incidence of red cell and HLA antibody formation by bone marrow transplant patients. *Transfusion* 1995; 35:931–935
 ACOG educational bulletin. No. 227. Washington, D.C.: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1996.

Afenyi-Annan A. African American blood donors at a local historically black college/ university (abstract). *Transfusion* 2004; 44 (Suppl 9):183-18.

Alarif L, Castro O, Ofosu M, et al. HLA-B35 is associated with red cell alloimmunization in sickle cell disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 38: 178–83. 88.

Ambruso DR, Githens JH, Alcorn R, Dixon DJ, Brown LJ, Vaughn WM, Hays T. Experience with donors matched for minor blood group antigens in patients with sickle cell anemia who are receiving chronic transfusion therapy. *Transfusion* 1987; 27:94-8.

Ameen R, Al SS, Al-Bashir A: Red blood cell alloimmunization among sickle cell Kuwaiti Arab patients who received red blood cell transfusion. *Transfusion* 2009; 49:1649–1654

Ameen R, Al-Shemmari S, Al-Humood S, Chowdhury RI, Al-Eyaadi O, Al-Bashir A. RBC alloimmunization and autoimmunization among transfusion-dependent Arab thalassemia patients. *Transfusion*. 2003; 43(11):1604-1610.

American Red Cross. “CIAA Increase Minority Blood and Bone Marrow Donations.” Available at: http://www.redcross.org/article/0,1072,0_332_23

Avent ND. Large scale blood group genotyping. *Transfus Clin Biol*. 2007; 14:10–15

Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion*. 2002; 42(1):37-43. Review

BAO W, Zhong H, Li X, Lee MT, et al. Immune regulation in chronically transfused alloantibody responder and nonresponder patients with sickle **cell disease** and **beta-thalassemia major**. *Am J Hematol*. 2011; 86:1001-6.

Bauer MP, Wiersum-Osselton J, Schipperus. et al. Clinical predictor of alloimmunization after red blood cell transfusion. *Transfusion* 2007, 47: 2066-71

Beauregard P, Blajchman MA. Hemolytic and pseudo-hemolytic transfusion reactions: an overview of the hemolytic transfusion reactions and the clinical conditions that mimic them. *Transfus Med Rev* 1994; 8:184-99.

Blumberg N, Peck K, Ross K, et al.: Immune response to chronic red blood cell transfusion. *Vox Sang* 1983; 44:212–217

Blumberg N, Ross K, Avila E, Peck K. Should chronic transfusions be matched for antigens other than ABO and Rho(D)? *Vox Sang* 1984; 47:205-8.

Bowman J. M.; Treatment options for the fetus with alloimmune hemolytic disease; *Transfus Med* 1990; 4: 191

Bowman JM, Pollock JM. Reversal of Rh alloimmunization. Fact or fancy? *Vox Sang* 1984; 47:209.

Bowman JM. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-fetal medicine*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999:736-67.

Castilho L, Rios M, Bianco C, et al. DNA-based typing for the management of multiply-transfused sickle cell disease patients. *Transfusion* 2002; 42:232-238

Castro O, Sandler SG, Houston-Yu P, Rana S. Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. *Transfusion* 2002; 42:684-90.

Chiaroni J, Dettori I, Ferrera V, et al. HLA- DRB1 polymorphism is associated with Kell immunization. *Br J Haematol* 2006;132:374-8.

Clarke CA, Mollison PL. Deaths from Rh haemolytic disease of fetus and newborn, 1977-1987. *J R Coll Phys*. 1989; 23:181-184.

Combs MR, Arney RS, Telen MJ. Prevention and diagnosis of delayed hemolytic transfusion reactions. *Vox Sang* 2006; 91: 353-68.

Cook IA. Primary rhesus immunization of male volunteers. *Br J Haematol* 1971; 20:369-75
Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ... *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:655-602

Davenport RD. Hemolytic transfusion reactions. In: Popovsky MA, editor. *Transfusion Reactions*, 3rd ed. Bethesda, MD: AABB Press; 2007:1-56.

Davies SC, McWilliam AC, Hewitt PE, et al: Red cell alloimmunization in sickle cell disease. *Br J Haematol* 1986; 63:241–245

de La Rubia J, Arriaga F, Andreu R, et al. Development of non-ABO RBC alloantibodies in patients undergoing allogeneic HPC transplantation. Is ABO incompatibility a predisposing factor? *Transfusion* 2001; 41:106–110

Fluit CR, Kunst VA, Drenthe-Schonk AM: Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusion. *Transfusion* 1990; 30:532–535

Garratty G. Severe reactions associated with transfusion of patients with sickle cell disease. *Transfusion* 1997;37:357-61

Giblett ER. A critique of the theoretical hazard of inter vs. intra-racial transfusion. *Transfusion* 1961; 1:233-8.

Gunson HH, Stratton F, Cooper DG, Rawlinson VI. Primary immunization of Rh-negative volunteers. *BMJ* 1970; 1:593–5

Heddle NM, Soutar RL, O'Hoski PL, Singer J, McBride JA, Ali MA, Kelton JG. A prospective study to determine the frequency and clinical significance of alloimmunization post-transfusion. *Br J Haematol* 1995; 91:1000-5.

Hendrickson JE, Chadwick TE, Roback JD, et al. Inflammation enhances consumption and presentation of transfused RBC antigens by dendritic cells. *Blood* 2007; 110:2736-43.

Hendrickson JE, Hod EA, Spitalnik SL, et al. Storage of murine red blood cells enhances alloantibody responses to an erythroid-specific model antigen. *Transfusion* 2010; 50:642-8.

Hendrickson JE, Roback JD, Hillyer CD, et al. Discrete toll-like receptor agonists have differential effects on alloimmunization to transfused red blood cells. *Transfusion* 2008; 48: 1869-77.

Hendrickson JE, Desmarests M, Deshpande SS, et al. Recipient inflammation affects the frequency and magnitude of immunization to transfused red blood cells. *Transfusion* 2006; 46:1526-36.

Hendrickson JE, Hod EA, Perry JR, Ghosh S, et al. Alloimmunization to transfused HOD red blood cells is not increased in mice with sickle cell disease. *Transfusion* 2012;52:231-40

Higgins JM, Sloan SR: Stochastic modeling of human RBC alloimmunization: evidence for a distinct population of immunologic responders. *Blood* 2008; 112:2546–2553

Hillman NM. Fatal delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-c + E. *Transfusion* 1979; 19:548-51.

Hod EA, Zhang N, Sokol S, et al. Harmful effects of red blood cell transfusions: Iron and inflammation (abstract). *Transfusion* 2009; 49 (Suppl):2A.

Hoeltge GA, Domen RE, Rybicki LA, et al: Multiple red cell transfusions and alloimmunization. Experience with 6996 antibodies detected in a total of 159,262 patients from 1985 to 1993. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119:42–45

Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Ann Rev Immunol* 2002; 20:197- 216.

Jungbauer C, Hobel CM, Schwartz DW, Mayr WR et al. High-throughput multiplex PCR genotyping for 35 red blood cell antigens in blood donors. *Vox Sanguinis* 2012; 102: 234–242.

Koelewijn JM, Vrijkotte TG, Van der Schoot CE, et al. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion*. 2008;48:941–52

Koelewijn JM. Risk factors for RhD immunization despite antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. *BJGO* 2009; 116:655-64

Lau, FY. Provision of phenotype-matched blood units: no need for pre-transfusion antibody screening *Haematologica* 2001; 86: 742-748

Lee S. The value of DNA analysis for antigens of the Kell and Kx blood group systems. *Transfusion*. 2007; 47:32S–39S

Lenkiewicz B, Zupanska B. Significance of alloantibodies other than anti-D hemolytic disease of the fetus and newborn (HDF/N) *Ginekol Pol*. 2003;74:48–54

Lewis M, Bowman JM, Pollock JM, Lown B. Absorption of red cells from the ... *Obstet Gynecol* 1992;79:239-44

Mallory D, Malamut D, Sandler SG. A decade of rare donor services in the United States. *Vox Sang*. 1992; 63:186–91

McKenna DS, et al. Management of pregnancies complicated by anti-Kell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1999; 93:667–73

Mota M, Bley C, Aravechia MG, et al. Autoantibody formation after alloimmunization inducing bystander immune hemolysis. *Immunohematology* 2009; 25:9-12.

Murao M, Viana MB. Risk factors for alloimmunization by patients with sickle cell disease. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38:675-82

Ness PM, Shirey RS, Thoman SK, Buck SA. The differentiation of delayed serologic and delayed hemolytic transfusion reactions: incidence, long-term serologic findings and clinical significance. *Transfusion* 1990; 30:688-93.

Ness PM. To match or not to match: the question for chronically transfused patients with sickle cell anemia. *Transfusion.* 1994; 34:558–61.

Noizat-Pirenne F, Tournamille C, Bierling P, et al. Relative immunogenicity of Fya and K anti- gens in a Caucasian population, based on HLA class II restriction analysis. *Transfusion* 2006; 46:1328-33.

Olujohungbe, A., Hambleton, E., Stephens, L., Serjeant, B. & Serjeant, G. Red cell antibodies in patients with homozygous sickle cell disease: a comparison of patients in Jamaica and the United Kingdom. *British Journal of Haematology* 2001; 113: 661–665

Osby M, Shulman IA. Phenotype matching of donor red blood cell units for nonalloimmunized sickle cell disease patients. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129:190-3.

Patel SR, Hendrickson JE, Smith NH, Cadwell CM, Ozato K, Morse HC, Yoshimi R, Zimring JC. Alloimmunization against RBC or PLT antigens is independent of TRIM21 expression in a murine model. *Mol Immunol* 2011; 48:909-13.

Pineda AA, Brzica SM Jr, Taswell HF. Hemolytic transfusion reaction. Recent experience in a large blood bank. *Mayo Clin Proc* 1978; 53:378-90.

Pineda AA, Vamvakas CE, Gorden DL, Winters LJ, Moore BS. Trends in the incidence of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions. *Transfusion* 1999; 39:1097-1103 44

Pineda, A. A., Taswell, H. F., Brizca, S. M., "Delayed hemolytic transfusion reaction. An immunologic hazard of blood transfusion", *Transfusion* 1978; 18:1-7.

Public Health Service. Centers for Disease Control and Prevention congenital. *Teratology* 1993; 48:545-709.

Redman M, Regan F, Contreras M: A prospective study of the incidence of red cell alloimmunization following transfusion. *Vox Sang* 1996; 71:216–220

Reisner EG, Kostyu DD, Phillips G, et al.: Alloantibody responses in multiply transfused sickle cell patients. *Tissue Antigens* 1987; 30:161–166

Reviron D, Dettori I, Ferrera V, et al. HLA- DRB1 alleles and Jk(a) immunization. *Transfusion* 2005; 45:956-9.

Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O. The cooperative study of sickle cell disease. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Blood* 1990; 76:1431-7.

Sakhalkar VS, Roberts K, Hawthorne LM, McCaskill DM, Veillon DM, Caldito GC, Cotelingam JD. Allosensitization in patients receiving multiple blood transfusions. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:495-9

Sarnaik S, Schornack J, Lusher JM: The incidence of development of irregular red cell antibodies in patients with sickle cell anemia. *Transfusion* 1986; 26:249–252

Sazama, K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion* 1990; 30: 583–590.

Schonewille H, Brand A. Alloimmunization to red blood cell antigens after universal leucodepletion. A regional multicenter retrospective study. *Br. J. Haematol.* 2005; 129:151-156

Schonewille H, Brand A. Does an alloimmune response to strong immunogenic red blood cell antigens enhance a response to weaker antigens? *Transfusion* 2008; 48:958-63.

Schonewille H, de Vries RRP, Brand A. Alloimmune response after additional red blood cell antigen challenge in immunized hematooncology patients. *Transfusion* 2009; 49:453-457.

Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM. Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion* 1999; 39:763-71.

Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM. RBC antibody persistence. *Transfusion* 2000; 40:1127-1131

Schonewille H, van de Watering LM, Brand A. Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? *Transfusion* 2006; 46:630-35.

Schwickerat V, Kowalski M, Menitove JE. Regional registry of patient alloantibodies: first-year experience. *Transfusion* 2010, 50:1465-1470

Shaz BH, Zimring JC, Demmons DG, Hillyer CD. Blood donation and blood transfusion: special considerations for African Americans. *Transfus Med Rev* 2008; 22:202-14.

Singer S.T., Wu V., Mignacca R., Kuypers F.A., Morel P. & Vichinsky E.P. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood* 2000, 96: 3369-3373.

Soper DE. Delayed hemolytic transfusion reaction: a cause of late postoperative fever. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 227-8.

Tahhan HR, Holbrook CT, Braddy LR, Brewer LD, Christie JD. Antigen-matched donor blood in the transfusion management of patients with sickle cell disease. *Transfusion* 1994; 34:562-69.

Takeuchi K, Suzuki S, Koyama K, Hatanaka R, Narita J, Odagiri S, Fukui K, Takashima K, Koie H. Delayed hemolytic transfusion reaction with anti-Jkb erythrocyte antibody after open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 41: 104-6.

Tatari-Calderone Z, Minniti CP, Kratovil T, et al. rs660 polymorphism in Ro52 (SSA1; TRIM21) is a marker for age-dependent tolerance induction and efficiency of alloimmunization in sickle cell disease. *Mol Immunol* 2009; 47:64-70.

Tormey CA, Fisk J, Stack G. Red blood cell alloantibody frequency, specificity, and ... *Transfusion* 2009; 49:505-51

Tormey CA, Fisk J, Stack G: Red blood cell alloantibody frequency, specificity, and properties in a population of male military veterans. *Transfusion* 2008; 48:2069–2076

Tormey CA, Stack G. Immunogenicity of blood group antigens: A mathematical model corrected for antibody evanescence with exclusion of naturally occurring and pregnancy-related antibodies. *Blood* 2009;114:4279-82.

Tormey CA, Stack G. The characterization and classification of concurrent blood group antibodies *Transfusion* 2009; 49:2709-2718

Tormey CA, Stack G. The persistence and evanescence of blood group alloantibodies in men *transfusion* 2009; 49:505-512

Vamvakas EC, Blajchman MA. Blood Still Kills: Six Strategies to Further Reduce Allogeneic Blood Transfusion-Related Mortality *Transfusion Medicine Reviews*, Vol 24, No 2 (April), 2010: pp 77-124

Van Dijk BA, Hirasing RA, Overbeeke MAM. Hemolytische ziekte van de pasgeborene en irregulaire-bloedgroepantagonisme in Nederland: prevalentie en morbiditeit. Ned Tijdschr Geneeskd 1999; 143: 1465-9.

Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. N Engl J Med 1990; 322:1617-21.

Vichinsky EP, Luban N, Wright E, Olivieri N. Prospective RBC phenotype matching in a stroke prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. Transfusion 2001; 41:1086-92.

Wenk RE, Goldstein P, Felix JK. Alloimmunization by hr'(c), hemolytic disease of newborns, and perinatal management. Obstet Gynecol. 1986; 67:623-626.

Wenk RE, Goldstein P, Felix JK. Kell alloimmunization, hemolytic disease of the newborn, and perinatal management. Obstet Gynecol. 1985; 66(4):473-6

Yazer MH, Triulzi DJ, Shaz B, et al. Does a febrile reaction to platelets predispose recipients to red blood cell alloimmunization? Transfusion 2009; 49:1070-5.

Zalpuri S, Zwaginga JJ, le Cessie S, Elshuis J, Schonewille H, van der Bom JG Red blood cell alloimmunization and number of red-blood-cell transfusions. Vox Sanguinis 2011: 1-6

Zimring JC, Hendrickson JE. The role of inflammation in alloimmunization to antigens on transfused red blood cells. Curr Opin Hematol 2008; 15:631-5.

El Dr. Armando Cortés Buelvas es Médico Cirujano, especialista en Hematopatología, Anatomía Patológica y Patología Clínica, e Inmunohematología. Asimismo, es profesor titular y Jefe del departamento de Patología de la Universidad del Valle en Cali, Colombia, y Director del Hemocentro del Valle del Cauca en Cali, Colombia. Email: acortes59@gmail.com