

# Investigación en el trabajo diario de inmunohematología. Fenotipos eritrocitarios y protocolo para encontrar sangre compatible en pacientes con aloanticuerpos antieritrocitos

José Luis Alcaraz-López,\* Ruth Bonilla-Zavala, Jacobo Luna-González, Marisela Montes-Ledesma, Raquel Sánchez-Huerta, Miguel Ángel Chávez-Durán.

Laboratorio del Banco Central de Sangre Centro Médico Nacional Siglo XXI Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México

## RESUMEN

La hemoglobinuria y la ictericia son dos parámetros que pueden indicar la presencia de una reacción hemolítica postransfusional. En este trabajo se presenta un estudio retrospectivo de los fenotipos eritrocitarios de una población de pacientes politransfundidos y donadores, para conocer sus frecuencias y ver si existen variaciones importantes debido a que es necesario transfundir sangre compatible con un fenotipo específico. En este estudio se encontraron las siguientes frecuencias de pacientes contra frecuencias de donadores en el Valle de México: Sistema ABO = Grupo O = 72.0% vs 62.6%, Sistema Rh = R1R1 = 26.4% vs 31.69%, R2R2 = 6.9% vs. 7.8% Rh negativo = 2.9% vs 4.8%, Duffy-a = 15.0% vs 21.0% y Kidd-a = 18.0% vs 27.55. Encontrándose una frecuencia mayor en los pacientes que en los donadores.

### Palabras Clave:

fenotipos eritrocitarios, pruebas de compatibilidad, aloanticuerpos

## SUMMARY

A haemolytic transfusion reaction includes signs of red cell destruction following transfusion. Haemoglobinuria and jaundice are the most frequent. We carried out a retrospective study to determine the frequency of red phenotype cells in a multitransfused patient population who needed specific compatible red cells. In the course of screening tests we found that the frequency of the different erythrocyte antigens varied widely among the different groups of donors compared with patients from Mexico: ABO System, O Group = 72.0% vs 62.6%, Rh System = R1R1 = 26.4% vs 31.69%, R2R2 = 6.9% vs. 7.8% Rh negative = 2.9% vs 4.8%, Duffy-a = 15.0% vs 21.0% and Kidd-a = 18.0% vs 27.55. These results allow us to detect the relatively high frequency among patients compared with the donor population.

### Key words:

red cell phenotypes, compatibility test, aloantibodies.

A finales del siglo XIX e inicios del XX, Karl Landsteiner (1968-1943)<sup>1</sup> observó que al mezclar la sangre de dos personas, en ocasiones los glóbulos rojos se aglutinaban formando grumos visibles. En 1901, en Viena, describió tres tipos distintos de eritrocitos denominándolos O, A y B de acuerdo a la manera de aglutinación y a su frecuencia en el grupo estudiado. En 1903 Alfredo de Castello y Adriano Sutrli descubrieron el cuarto grupo, al que llamaron AB. De esta manera se pusieron las primeras bases para la transfusión de sangre entre los humanos. Posteriormente trabajando con animales de laboratorio descubrieron los grupos sanguíneos M y P1, todos los anteriores con la característica de que sus antígenos eran aglutinados en placas de porcelana por sus correspondientes anticuerpos a los que se les denominó: anticuerpos completos o inmunoglobulinas IgM.

En 1945 Coombs introdujo en la práctica clínica la prueba de la antiglobulina humana obtenidas de sueros de conejos y chivos inmunizados con Inmunoglobulinas humanas; a estas pruebas se les definió como "Coombs Directo" cuando el examen se realizaba sobre los eritrocitos en estudio y "Coombs Indirecto" a la prueba en donde se enfrenta el suero con posibles anticuerpos inesperados frente a eritrocitos de diferentes donadores; en la actualidad a este segundo estudio se le conoce como "Investigación de Anticuerpos Irregulares". Dacie en 1957 utilizó por primera vez los sueros inmunes con anticomplemento humano. En nuestros días, los estudios se realizan con sueros monoclonales potentes que contienen una mezcla de esas dos especificidades con la finalidad de detectar tanto las IgG como las fracciones C3-b, C3-d unidos a los antígenos eritrocitarios.

\* Correspondencia y solicitud de sobretiros: José Luis Alcaraz López Nicolás San Juan 211, Colonia del Valle, México D. F. C.P. 3100, Telefono: 56276900 ext. 21817, Correo electrónico: jalloz@prodigy.net.mx

En el transcurso de estos 100 años se han encontrado más de 300 antígenos en los eritrocitos,<sup>2</sup> detectados por sus respectivos anticuerpos producidos después de una transfusión o embarazos incompatibles y demostrados por diferentes pruebas de laboratorio: Aglutinación, hemólisis, neutralización; formación de rosetas con monocitos, etc., la mayoría de los anticuerpos encontrados son capaces de destruir los eritrocitos que expresen en su membrana el antígeno correspondiente.

Los antígenos eritrocitarios se han podido agrupar en 29 sistemas de acuerdo a sus características bioquímicas, fisicoquímicas y su codificación genética. Se heredan de acuerdo a las leyes mendelianas. Hay algunos antígenos que no han podido ser clasificados correctamente por lo que se les ha colocado tentativamente en el grupo de las colecciones y series mientras se demuestra su clasificación exacta para ser incluidos en los sistemas conocidos o si pertenecen a nuevos sistemas que hasta ahora se desconocen.

Históricamente la Medicina Transfusional ha tenido un progreso muy grande en la conservación y manejo de las fracciones sanguíneas, con el uso de anticoagulantes y conservadores cada vez mejores, les confieren mayor tiempo de supervivencia a los eritrocitos almacenados, esterilidad en el sistema de obtención, manipulación y conservación de las fracciones sanguíneas, mejoras en los embases que los contienen y sobre todo un mayor conocimiento en diferentes técnicas de detección de incompatibilidades entre donantes y receptores, utilizando antisueros monoclonales potentes y sistemas computados muy avanzados que detectan mayor número de anticuerpos en concentraciones muy bajas, pero que son capaces de producir una hemólisis en el paciente que recibe una transfusión incompatible que podría pasar inadvertida con técnica tradicionales en tubo de vidrio.

Desafortunadamente para el paciente, en nuestro país y en muchos otros lugares del mundo, la mayoría de los bancos de sangre se conforman, con proporcionar sangre compatible para los Antígenos ABO y Rho(D) como si estuviéramos en la década de 1950, aduciendo que éstos son los antígenos que producen las reacciones transfusionales más severas, sin embargo hay muchas reacciones que aparentemente pasan inadvertidas para el clínico en las 4 horas posteriores a la transfusión, período en el que se tiene una vigilancia más estrecha en el paciente, pero los anticuerpos implicados en muchas reacciones tardías son capaces de hemolizar los eritrocitos incompatibles después de 12, 24 o hasta 72 horas de realizada la transfusión, llevando incluso a la muerte al paciente cuando la hemólisis es intravascular, sin que se llegue a sospechar que la causa fue una reacción transfusional de este tipo, como puede suceder con anticuerpos: Anti Duffy-a, anti Duffy-b, anti Duffy-ab, anti-Kidd-a, anti-Kidd-b, anti-Vel y algunas variantes de anti-P, activos a 37° C.<sup>3-5</sup>

En la mayoría de los casos, la reacción antígeno-anticuerpo se traduce como transfusiones ineficaces; el paciente es transfundido un mayor número de veces a las necesarias porque no se hacen los rastreos de anticuerpos correctamente en el banco de sangre o servicio de transfusiones que está proporcionando el producto sanguíneo apropiado y además porque el médico responsable de la solicitud del producto sanguíneo no envía los datos relevantes que orienten al personal del banco de sangre para elaborar el protocolo de estudio idóneo.<sup>6</sup>

Es obligación del médico solicitante cumplir con los requisitos que establece la Norma Oficial Mexicana<sup>7</sup> en su Apartado 10 "Hemocompatibilidad y receptores" así como también es necesario seguir las recomendaciones establecidas por el Consenso de Expertos en Medicina Transfusional: Recomendaciones para la Terapia Transfusional de Sangre y sus Componentes y la Guía para el uso clínico de la sangre.<sup>8,9</sup>

Cuando el paciente es transfundido, el personal que realiza este acto, debe tener los conocimientos adecuados para reconocer una reacción transfusional por pequeños que sean los signos y síntomas que le estén dando la luz de alarma. En algunos casos sucede que cuando se dan cuenta de ellos, no dan aviso y no envían el producto que se estaba transfundiendo al banco de sangre, por el temor a las represalias, quitándole así al paciente la oportunidad de ser estudiado inmediatamente y encontrar las causas que originaron esa reacción, para que posteriormente se le puedan proporcionar las fracciones sanguíneas adecuadas a sus necesidades. Es muy importante informar de inmediato al personal que realizó las pruebas pretransfusionales para que lo más pronto posible se realicen estudios exhaustivos que expliquen el evento ocurrido.<sup>10,11</sup>

La premedicación del paciente antes del evento transfusional atenúan los signos y síntomas de una reacción transfusional incipiente; se evita al paciente pasar por esos cuadros molestos, pero debemos tener muy presente que se disminuyen las molestias, aunque el sistema inmune seguirá reconociendo los antígenos extraños transfundidos y de todas maneras los anticuerpos circulantes hemolizarán los eritrocitos a una velocidad que dependerá de la cantidad de anticuerpos circulantes, el volumen del producto sanguíneo transfundido, del tipo y sub-tipo de inmunoglobulina producida y a la capacidad de fijar complemento por el anticuerpo implicado.<sup>12-14</sup>

En el Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI, tenemos un protocolo básico para encontrar sangre compatible en los pacientes y una serie de protocolos colaterales, que se suman a este principal, dependiendo de las características de cada paciente y de los anticuerpos inesperados encontrados en el estudio básico.

### *Protocolo Principal*

1. Para los pacientes ambulatorios que acuden a transfundirse al Banco Central de Sangre y que no tienen datos sugestivos de una reacción transfusional previa, o que no presentan anticuerpos irregulares antieritrocitos. En todos los casos el médico del propio banco de sangre que es el primer contacto, realiza una historia clínica que envía al laboratorio de inmunohematología para que el personal de dicha área decida el abordaje de estudio de cada paciente.

Se toma muestra sanguínea que consta de un tubo con 4 mL de sangre con E.D.T.A. y otro con 7 mL de sangre sin anticoagulante

En el laboratorio se separa el suero de la sangre coagulada inmediatamente después de retraído el coágulo y de la muestra con E.D.T.A. se corroboran los datos de Hemoglobina, Hematocrito y cuenta de plaquetas.

Los estudios que se realizan son: Grupo ABO directo e inverso, Rho(D), prueba de escrutinio (tamizaje) de anticuerpos

antieritrocitos y las pruebas de compatibilidad con técnica salina rápida, a 37° C y en la fase de Coombs. Se completa el estudio con pruebas cruzadas mayores en técnica de gel.

En los casos en que se encuentran aglutinaciones inesperadas en alguna de las pruebas se utilizan los protocolos colaterales para definir la especificidad de esos anticuerpos irregulares:

- a) Si en el tamizaje hay alguna aglutinación se realiza el estudio de anticuerpos irregulares con todo el panel de eritrocitos de fenotipo conocido, primero con las del Panel Mestizo Mexicano que nosotros producimos cada 40 días y si es necesario se completa la información con paneles comerciales de Estados Unidos y España.
  - b) Se realiza el fenotipo eritrocitario del paciente para comprobar la especificidad del anticuerpo encontrado y para definir otros posibles riesgos en transfusiones futuras.
  - c) Se busca en la sangre por transfundir el antígeno implicado para tener la certeza de transfundir sangre compatible por prueba cruzada y fenotipo. En muchas ocasiones las pruebas de compatibilidad pretransfusional son compatibles y detectamos un anticuerpo irregular por el tamizaje de anticuerpos, demostrándose después con los fenotipos que la sangre a transfundir carecía del antígeno implicado.
  - d) Cuando el autocontrol de paciente es positivo, se realiza prueba de Coombs directo con diluciones y Coombs específico para saber si se trata de una IgG, de complemento o de ambos, unidos a los eritrocitos del paciente. Con la historia clínica y en particular con la historia transfusional, se puede inferir si se trata o de un autoanticuerpo y de probables aloanticuerpos por transfusiones incompatibles previas de eritrocitos y que fueron transfundidos recientemente.  
En estos casos se realiza despegado de anticuerpos de los eritrocitos para conocer su especificidad. Esto puede hacerse con éter, tricloro etileno más coloroformo o con glicina a pH ácido.
  - e) Si se detectan mezclas de anticuerpos o panaglutinaciones al realizar la investigación de anticuerpos irregulares entonces se hacen adsorciones y eluciones con eritrocitos de diferentes fenotipos: R1R1, R2R2, rr, Fya negativos, Jka negativos, etc. para demostrar por separado la especificidad de los anticuerpos irregulares implicados. Para estos casos es de mucha ayuda conocer el fenotipo eritrocitario del paciente con el mayor número posible de antígenos.
  - f) También se pueden utilizar titulaciones de los anticuerpos encontrados en el suero del paciente, sobre todo cuando nos enfrentamos a autoanticuerpos y queremos saber si se encuentran aloanticuerpos enmascarados por los anteriores.
2. En las muestras sanguíneas de pacientes, referidas de los diferentes hospitales para ser estudiadas y encontrar sangre compatible en el laboratorio del Banco Central de Sangre, se inicia con los mismos estudios de los pacientes ambulatorios, con la diferencia de que en estos casos la investigación de anticuerpos se realiza directamente con el panel completo de eritrocitos de fenotipo eritrocitario

conocido, por lo demás, los protocolos colaterales se realizan de acuerdo a los resultados encontrados en la primera etapa.

3. En los estudios iniciales de protocolo de Trasplante de Médula Ósea, se realizan en el binomio: Receptor y Donador, grupo ABO, Rho(D) fenotipo completo y rastreo de anticuerpos irregulares. Si existe incompatibilidad por el Sistema ABO se realizan titulaciones de aglutininas y hemolisinas implicadas. En la transfusión de concentrados eritrocitarios se transfunden de acuerdo al fenotipo del paciente para seguir posteriormente la evolución del trasplante.<sup>15</sup>

Los datos más importantes solicitados para encontrar sangre compatible, estudios de auto anticuerpos en anemia hemolítica autoinmune, reacción postransfusional o investigación de anticuerpos en la enfermedad hemolítica del recién nacido por alo anticuerpos son: Diagnóstico de fondo, historia transfusional que incluye el número aproximado de productos transfundidos, la fecha de última transfusión de eritrocitos y la cantidad transfundida en los últimos 2 meses, datos de algún tipo de reacción en el transcurso del evento transfusional, de qué tipo, a qué producto y tratamiento aplicado en esa ocasión, cuáles fueron los resultados de estudios realizados en las transfusiones previas; tratamientos médicos recibidos en el último mes; además en las mujeres es necesario informar la historia gineco-obstétrica.

En el laboratorio del Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI, recibimos en un año aproximadamente, 3,000 solicitudes de transfusión de concentrados eritrocitarios para pacientes con características diferentes:

1. De las personas que acuden al Servicio de Transfusiones del Banco, 87% corresponde a pacientes ambulatorios, generalmente sin problemas en transfusiones previas. De estos pacientes, 4 % se les detecta algún anticuerpo inesperado, por lo que pasan al grupo de pacientes que necesitan sangre con un fenotipo específico además de su compatibilidad por el sistema ABO y del antígeno Rho(D).

#### *Los siguientes grupos representan 13 % de los estudios realizados*

2. Solicitudes de concentrados eritrocitarios especiales para pacientes internados en los Hospitales del I.M.S.S. que tienen alguna reacción transfusional o en los que se detectan anticuerpos inesperados al realizarles las pruebas pretransfusionales.
3. Estudios de inmunización materno fetal, como control prenatal o posterior al parto en recién nacidos afectados por posibles alo anticuerpos.
4. Investigación de autoanticuerpos propiciadores de anemia hemolítica autoinmune.
5. Investigación de anticuerpos producidos por medicamentos
6. Estudios previos al trasplante de médula ósea en el paciente y el donador implicados y sangre compatible en pacientes ya trasplantados.

Para cubrir esta demanda es necesario estudiar en los pacientes los anticuerpos irregulares potencialmente peligrosos, así como los grupos sanguíneos más importantes de los 29 sistemas conocidos, por lo general son 25 grupos sanguíneos los que con mayor frecuencia estudiamos en nuestra población, en ese grupo se detecta 99% de los problemas transfusionales, inmunización materno-fetal y los autoanticuerpos de las anemias hemolíticas autoinmunes.

En la década del 70, el Dr. Héctor Rodríguez Moyado y la Química. Elisa Quintanar García (nuestra maestra Elisita), en colaboración con el Dr. B.W. Grunbaum,<sup>16</sup> realizaron el primer estudio en México de grupos sanguíneos en la población de donadores del Banco Central de Sangre, frecuencia fenotípica que aún ahora seguimos utilizando de referencia para nuestros estudios y cálculos de posibilidades para encontrar sangre compatible en los pacientes con aloanticuerpos y que sigue siendo válida pues con los estudios realizados recientemente no se han observado variaciones importantes.

En base a todo esto ¿cuáles son las necesidades a cubrir con sangre especial fenotipada para todos los pacientes que necesitan estos productos?: Se conocía la frecuencia de nuestra población donante, pero hasta ahora no se tenía la frecuencia de los pacientes que por transfusiones y/o embarazos tienen aloanticuerpos anti-eritrocitos y que necesitan concentrados de glóbulos rojos compatibles.

Durante los últimos 4 años se estudiaron y se les proporcionó sangre fenotipada a 623 pacientes con anticuerpos irregulares anti-eritrocitos; se presentan las frecuencias fenotípicas encontradas en estos pacientes comparadas con las frecuencias encontradas en donadores en el mismo periodo en los cuadros I al VII divididas por sistemas de grupos sanguíneos. Una de las utilidades principales de conocer las

**Cuadro I. Frecuencia de fenotipos eritrocitarios y antígenos potencialmente peligrosos en la transfusión sanguínea en el sistema ABO**

Fenotipo	Donadores %	Pacientes %
O	72.02	65.62
A	19.75	24.56
B	7.01	8.03
AB	1.22	1.76

**Cuadro II. Frecuencia de fenotipos eritrocitarios y antígenos potencialmente peligrosos en la transfusión sanguínea en el sistema Rh**

Rh Positivo	Donadores	Pacientes	Rh Negativo	Donadores	Pacientes
R1R1 (CCDee)	26.4	31.69	rr (ccdee)	2.64	4.30
R2R2 (ccDEE)	6.93	7.8	r'r (Ccdee)	0.16	0.32
R1R2 (CcDEe)	26.07	28.03	r'r' (CCdee)	0.16	0.16
R1r (CcDee)	17.73	10.51	ryr (ccdEe)	0.3	0
R2r (ccDEe)	7.5	8.76			
R1Rz(CCDEe)	3.79	5.41			
R2Rz(CcDEE)	3.8	1.27			
RzRz(CCDEE)	2.3	0			
Ror (ccDee)	1.56	1.27			

frecuencias fenotípicas en una población dada, es calcular la probabilidad de encontrar sangre compatible de acuerdo al anticuerpo o anticuerpos que se detecten.

**Cálculo de la probabilidad de encontrar una unidad de sangre compatible en pacientes que presentan anticuerpos irregulares**

1. Cuando se detecta un solo anticuerpo, se aplica una regla de tres con la frecuencia de donadores encontrada:

Ejemplos: El paciente tiene un anti-K1, la frecuencia del K1 negativos en la población mestiza mexicana es de 98.1; por lo que será:

$$\frac{98.1 - 100\%}{1 - X} = \frac{1 \times 100}{98.1} = 1 \text{ (Cruzar 1 sangre)}$$

El paciente tiene un Anti-e: La frecuencia de donadores e negativos es: ccDEE, cCDEE, CCDEE = 6.9 + 3.8 + 2.3 = 13.03, por lo tanto:

$$\frac{13.03 - 100\%}{1 - X} = \frac{1 \times 100}{13.03} = 7.67 \text{ (Cruzar 7 sangres para encontrar una compatible)}$$

2. Cuando se detectan 2 o más anticuerpos irregulares, se suman las frecuencias porcentuales de cada sistema como en el caso anterior se dividen entre 100, se multiplican por la frecuencia de cada sistema implicado se obtiene un valor exponencial base 10 y para obtener la frecuencia en la población se recorre el punto hacia la derecha hasta obtener un valor superior a uno; cada guarismo equivale a 10 exponencial (10, 100, 1000, etc): ese valor se divide entre la frecuencia encontrada y así conocer la cantidad de sangre que se debe cruzar para encontrar una sangre compatible

Ejemplo: El paciente tiene un anti-E más Anti-Fya:  
 La frecuencia de donadores E negativos son:  
 CCDee, CcDee y ccDee = 26.4 + 17.73 + 1.56 = 45.69  
 La frecuencia de donadores Fy(a-b+), Fy(a-b-) = 15.0 + 1.65 = 16.65

**Cuadro III Frecuencia de fenotipos eritrocitarios y antígenos potencialmente peligrosos en la transfusión sanguínea en el sistema Kell**

Fenotipo	Donadores	Pacientes
kk	98.1	96.75
Kk	1.9	3.25
KK	0.0	0.0

**Cuadro IV. Frecuencia de fenotipos eritrocitarios y antígenos potencialmente peligrosos en la transfusión sanguínea en el sistema Duffy**

Fenotipo	Donadores	Pacientes
Fy(a-b+)	15.0	21.0
Fy(a+b-)	40.67	39.26
Fy(a+b+)	42.65	37.08
Fy(a-b-)	1.65	0.96

**Cuadro V. Frecuencia de fenotipos eritrocitarios y antígenos potencialmente peligrosos en la transfusión sanguínea en el sistema Kidd**

Fenotipo	Donadores	Pacientes
Jk(a-b+)	18.02	27.55
Jk(a+b-)	25.19	23.64
Jk(a+b+)	56.78	48.81

**Cuadro VI. Frecuencia de fenotipos eritrocitarios y antígenos potencialmente peligrosos en la transfusión sanguínea en el sistema Diego**

Fenotipo	Donadores	Pacientes
Di(a-b+)	94.1	91.62
Di(a+b+)	5.9	7.78
Di(a+b-)	0.3	0.60

**Cuadro VII. Frecuencia de fenotipos eritrocitarios y antígenos potencialmente peligrosos en la transfusión sanguínea en el sistema MNSsU**

Fenotipo	Donadores	Pacientes
SS	16.15	9.88
ss	40.61	42.46
Ss	43.24	47.66

La frecuencia genética será:  $0.4569 \times 0.1665 = 0.07607$  ( $0.07607 \times 100 = 7.607$ )

Por lo que en 100 donadores hay 7.607 compatibles, si queremos una unidad de sangre será 100 entre 7.601 = Cruzar 13 sangres para encontrar una compatible E negativa Fya negativa.

En la población estudiada encontramos con frecuencia la mezcla de anticuerpos Anti-cE más anti-Fya más Anti-Jka, para encontrar un concentrado eritrocitario compatible :

$$CCDee = 26.4 \text{ Fy(a-)} = 16.65 \text{ Jk(a-)} 18.02$$

La frecuencia será:  $0.264 \times 0.1665 \times 0.1802 = 0.00792$  ( $0.00792 \times 100 = 7.92$ )

Por lo que hay 7.92 donadores compatibles en mil sangres 1,000 entre 7.92 = Cruzar 126 sangres para encontrar una compatible.

Para resolver estos problemas complejos, el Banco Central de Sangre cuenta con una base de datos de más de 5,000 donadores familiares y altruistas con los fenotipos eritrocitarios estudiados, a los que se les localiza solicitándoles su donación para estos pacientes además de buscar sangre compatible entre la donación familiar diaria haciendo crecer así el acervo y aumentando la posibilidad de contar con sangres de fenotipos poco frecuentes.

**Referencias**

1. **Radillo-González A.** Historia de la sangre En: Radillo-Gonzalez A. Medicina Transfusional, Editorial Prado. 2ª. Edición, México D.F. México 2006, p.1-22.
2. **Rodríguez-Moyado R, Quintanar-García E y Mejía-Arregui M.** Los Grupos Sanguíneos en la Población de la República Mexicana En: El Banco de Sangre y la Medicina Transfusional, Editorial Médica Panamericana, México D.F., México: 2004. p. 45-85.
3. **García Gala JM, Vargas Pabon M, Rodríguez Vicente P, Ramírez Payer A, Rosón Porto C, Corte Buelga J R.** Aloimmunización en pacientes politransfundidos. Sangre: 2004;39(6):417-421.
4. **Coles SM, Kleins HG, and Holland PV.** Alloimmunization in Two Multitransfused Patient Populations. Transfusion, 21(3)1981:462-466.
5. **Fluit CRMG, Kunst VAJM, and Drenthe-Schonk AM.** Incidente of red cell antibodies alter multiple blood transfusion. Transfusion, 30(6)1990:532-535.
6. **Alcaraz López J L.** Protocolo de manejo de las reacciones transfusionales. Rev. Med. Inst. Seguro Soc. 43 (supl 1)2005:51-53.
7. Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993 para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. p. 38-40.
8. Recomendaciones para la Terapia Transfusional de Sangre y sus Componentes. Consenso de Expertos en Medicina Transfusional. Asociación Mexicana de Medicina Transfusional, A.C. Comité de Medicina Transfusional de la AMEH. México, D.F., México: 2003. p. 36-48.
9. Guía para el uso clínico de la sangre. Secretaría de Salud, Asociación Mexicana de Medicina Transfusional, A.C. Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. México, D.F., México: 2007. p. 7-175.
10. **Murphy MF.** Practical Transfusion Medicine. London, United Kingdom: Blackwell Science Ltd; 2002. p. 147-156.
11. **Robillard P, Nawei K.** Four year cumulative incidence of serious adverse transfusion events in the Wuebec hemovigilance system. Immunologic reactions to transfusion. Vox Sanguinis 2005;89(3):12-14.
12. **Solinger A M, and Hess EV.** Induction of autoantibodies by human immunodeficiency virus infection and their significance. Rheumatic Disease Clinics of North America, 17(1)1991:157-176.
13. Editorial. Detecting alloantibodies in patients with autoantibodies. Transfusion, 39(1)1999:6-10.
14. **Leger RM and Garratty G.** Evaluation of methods for detecting alloantibodies underlying warm autoantibodies. Transfusion, 39(1)1999:11-16.
15. **Mijovic A.** Alloimmunization to RhD antigen in RhD-incompatible haemopoietic cell transplantns with non-myeloablative conditioning. Vox Sanguinis, 83;2002:358-362.
16. **Grunbaum BW, Crim M, Selvin S, Myhre BA, and Pace N.** Distribution of gene frequencies and discrimination probabilities for 22 human blood genetic systems in four Racial Groups. Journal of forensic sciences, 25(2)1980:428-443.