

Isoanticuerpos, prevalencia y factores de riesgo en dos hospitales de México

Said Gabriel González-Zenteno,^a
Ángel Gabriel Vargas-Ruiz^b

Isoantibodies, prevalence and risk factors in two hospitals in Mexico

Background: Erythrocyte isoimmunization or alloimmunization is a late complication of transfusion, in which antibodies against erythrocyte antigens other than the ABO system are developed. Its prevalence is variable, groups of patients with low prevalence (2%) and others of high risk with more than 50% have been described. These antibodies can have serious clinical repercussions in transfused patients.

Objective: To know the prevalence of erythrocyte isoimmunization, the risk factors for its development and the types of antibodies developed in the user population of two hospitals in Mexico.

Methods: Retrospective study. The database of the Blood Bank and the Transfusion Service of two hospitals was analyzed for the search of transfused patients who developed isoantibodies from 2012 to 2016, analyzing their background to determine the risk factors, prevalence and type of antibodies.

Results: An isoimmunization prevalence of 0.97% was found in 5 years; the main antibodies found were: *anti-E*, *anti-K*, *anti-C*, *anti-D^r*, *anti-c*, *anti-D* and *anti-Fy^a*. The associated risk factors for the development of isoimmunization were: transfusion history, pregnancy and female sex, as a finding it was found that group O is a protective factor.

Conclusions: Erythrocyte alloimmunization in the population studied corresponded to a low prevalence. The main antibodies found were against Rh, Kell and Diego system antigens, with a different distribution than published in other international series. No previous report was found about the finding on group O as a protective factor for isoimmunization.

Keywords

Erythrocyte Transfusion
Isoantibodies
Prevalence
Risk Factors

Palabras clave

Transfusión de Eritrocitos
Isoanticuerpos
Prevalencia
Factores de Riesgo

La transfusión de concentrados eritrocitarios es una herramienta auxiliar en el tratamiento para pacientes con descompensación cardiorrespiratoria o cuya patología les impide producir eritrocitos, o para aquellos con pérdidas sanguíneas graves y agudas, en quienes se requiere la reposición inmediata de este tejido. A pesar de su utilidad, se reconocen efectos nocivos ocasionados por reacciones transfusionales, cuya aparición puede ser inmediata o tardía.¹

Se ha descrito una respuesta inmune tardía debida a la introducción de un antígeno eritrocitario desconocido para el paciente, a pesar de que el producto sanguíneo sea compatible para el sistema ABO y Rh. Una de las causas más importantes de las reacciones transfusionales tardías se debe a la presencia de isoanticuerpos o anticuerpos eritrocitarios irregulares, que son resultado de la exposición a antígenos eritrocitarios diferentes al sistema ABO, los cuales pueden ser desconocidos por el paciente al momento de la transfusión.² Pueden existir títulos bajos de isoanticuerpos en el paciente contra antígenos eritrocitarios del donador que pudieran no detectarse en las pruebas de compatibilidad, por lo que la transfusión de tales concentrados eritrocitarios produciría un rápido incremento en la síntesis de estos anticuerpos, generando una reacción hemolítica tardía,³ como sucede con los isoanticuerpos contra los sistemas Duffy y Kidd, donde puede presentarse hemólisis en el transcurso de las siguientes 72 horas.³

Desde 1980, la Sociedad Internacional de la Transfusión, a través de consensos internacionales, ha agrupado los diferentes antígenos eritrocitarios en sistemas, colecciones y series.⁴ Actualmente se conocen 35 sistemas y todos tienen alguna importancia tanto en las funciones del eritrocito como en la transfusión sanguínea.⁵

Desde el punto de vista de la isoimmunización eritrocitaria, los anticuerpos de importancia clínica son los IgM, IgG y, raras veces, IgA.⁶ Durante el estudio pretransfusional es necesario conocer los antecedentes del paciente al que se va a transfundir, ya que los embarazos o transfusiones previas son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de isoanticuerpos eritrocitarios. Otro antecedente muy importante en medicina transfusional son los pacientes con anemia hemolítica autoinmune, que es el grupo más difícil de estudiar porque es necesario separar, en el suero del paciente y en sus eritrocitos, los autoanticuerpos y los isoanticuerpos para determinar la especificidad a cada uno.^{7,8}

Antes de 1985 las muertes por transfusión eran producidas por incompatibilidad ABO y, en pocas

^aInstituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Centro Médico Toluca, Departamento de Medicina Transfusional. Metepec, Estado de México, México

^bSecretaría de Salud, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Hematología y Oncología. Ciudad de México, México

Comunicación con: Said Gabriel González Zenteno
Teléfono: (722) 2756 300, extensión 2126
Correo electrónico: saidgg@yahoo.com

Recibido: 01/03/2018

Aceptado: 16/04/2019

Introducción: la isoinmunización o aloinmunización eritrocitaria es una complicación tardía de la transfusión, en la cual se desarrollan anticuerpos contra antígenos eritrocitarios diferentes al sistema ABO. Su prevalencia es variable, se han descrito grupos de pacientes con baja prevalencia (2%) y otros de alto riesgo con más del 50%. Estos anticuerpos pueden tener repercusiones clínicas graves en los pacientes transfundidos.

Objetivo: conocer la prevalencia de la isoinmunización eritrocitaria, los factores de riesgo para su desarrollo y los tipos de anticuerpos desarrollados en la población usuaria de dos hospitales en México.

Métodos: estudio retrospectivo. Se analizó la base de datos del banco de sangre y del servicio de transfusión de dos hospitales para la búsqueda de pacientes transfundidos que desarrollaron isoanticuerpos del año 2012 al 2016, analizando sus

antecedentes para determinar los factores de riesgo, prevalencia y tipo de anticuerpos.

Resultados: se encontró una prevalencia de isoinmunización del 0.97% en 5 años; los principales anticuerpos encontrados fueron: *anti-E*, *anti-K*, *anti-C*, *anti-D^f*, *anti-c*, *anti-D* y *anti-Fy^b*. Los factores de riesgo asociados para el desarrollo de isoinmunización fueron: antecedentes transfusionales, embarazo y el sexo femenino, como hallazgo se encontró que el grupo O es un factor protector.

Conclusiones: la aloinmunización eritrocitaria en la población estudiada correspondió a una prevalencia baja. Los principales anticuerpos encontrados fueron contra antígenos del sistema Rh, Kell y Diego, con una distribución diferente a lo publicado en otras series internacionales. No se encontró reporte previo acerca del hallazgo sobre el grupo O como factor protector para isoinmunización

ocasiones, por anticuerpos contra antígenos eritrocitarios diferentes al sistema ABO. A partir del año 2005 la situación se invirtió, ahora, las muertes se deben a la incompatibilidad por antígenos diferentes al sistema ABO. Esto quiere decir que, actualmente, mueren más personas por incompatibilidad ocasionada por isoinmunización que por incompatibilidad al ABO.⁹ Las reacciones por estos isoanticuerpos no necesariamente son fatales, pero pueden causar morbilidad importante que comprometa la estabilidad del paciente.

En la literatura internacional se describen a los isoanticuerpos *anti-c*, *anti-E* y *anti-K*, como algunos de los principales causantes de reacciones severas, aunque otros anticuerpos también pueden causar complicaciones. A continuación, una breve descripción de los isoanticuerpos eritrocitarios y su capacidad de causar complicaciones:

Rh: la mayoría de estos anticuerpos son IgG, pueden causar reacciones hemolíticas significativas, como la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN). El *anti-D* del tipo IgG, lleva a la forma más grave de EHRN. *Anti-c* y *anti-e* son también causas frecuentes de EHRN, así como de reacciones hemolíticas tardías.¹⁰

Anti-C puede producir hemólisis y hemoglobinuria.¹¹

MNSs: *anti-M*, en general, no causa reacciones transfusionales, a menos que sea reactivo a la temperatura corporal. Tanto *anti-S* como *anti-s* pueden provocar reacciones hemolíticas transfusionales, la mayoría de ellas entre leves y moderadas. Son del tipo IgG, por lo que pueden atravesar la placenta y causar EHRN. El *anti-U* puede producir reacciones hemolíticas graves y EHRN.^{12,13}

Kell: *anti-K* puede generar reacciones hemolíticas graves y EHRN; es una de las principales causas de EHRN clínicamente significativa.¹³

Duffy: *anti-Fy^a* puede desencadenar reacciones hemolíticas transfusionales y EHRN. El *anti-Fy^b* es infrecuente, y cuando produce hemólisis es leve.¹³

Kidd: tanto *anti-Jk^a* como *anti-Jk^b* son responsables de reacciones hemolíticas tardías graves, dado que son anticuerpos IgG que pueden unir el complemento y

causar hemólisis; además, desaparecen rápidamente de la circulación y pueden no ser detectados en futuras transfusiones.^{13,14}

Diego: Es un antígeno muy raro en la población europea y africana, pero muy frecuente en Sudamérica, con una frecuencia de hasta 50%. El *anti-Di^a* puede causar EHRN severa.

Al realizar una transfusión eritrocitaria, el paciente recibe una carga de cerca de 400 antígenos eritrocitarios diferentes, de los cuales el paciente compartirá algunos y otros serán completamente desconocidos. Se ha descrito en estudios sobre isoinmunización eritrocitaria que, tomando en cuenta la compatibilidad de los antígenos de los sistemas Rh (D, C, E, c, e), Kell, Duffy, Diego, Kidd y MNS, implicados con mayor frecuencia en las reacciones transfusionales tardías, estas podrían prevenirse.¹⁵ Sin embargo, para poder hacer este tipo de recomendaciones, requerimos conocer el comportamiento de la población a la que se le brinda atención. Por lo tanto, los tres principales objetivos del presente estudio fueron: conocer la prevalencia de la isoinmunización eritrocitaria, los tipos de anticuerpos involucrados y su distribución, y por último, conocer los factores de riesgo para el desarrollo de isoanticuerpos.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo, de dos centros hospitalarios de tercer nivel de atención del Estado de México, estos dos centros son las principales unidades de referencia del Instituto del Seguro Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM): el Centro Médico ISSEMyM y el Centro Oncológico Estatal. Se incluyeron pacientes de ambas unidades con el objetivo de obtener una muestra poblacional más universal en la que se integraran pacientes de las especialidades de medicina interna, cirugía y oncología; así como del Banco de Sangre del Centro Médico ISSEMyM, ya que es el servicio de transfusión de referencia de los hospitales de segundo nivel de este sistema de seguridad social.

Se realizó una búsqueda en el archivo electrónico del Banco de Sangre del Centro Oncológico Estatal y del Centro Médico ISSEMyM, en cuanto a la presencia de isoanticuerpos eritrocitarios en pacientes atendidos y compatibilizados para transfusión eritrocitaria en un periodo de 5 años, comprendido entre enero de 2012 a diciembre de 2016. Se buscaron los registros de los pacientes con isoanticuerpos eritrocitarios identificados, quienes además presentaron, al momento de la realización de las pruebas, incompatibilidad a concentrados eritrocitarios del mismo Grupo ABO y Rh, y posteriormente se realizó el rastreo de anticuerpos eritrocitarios. El estudio de rastreo del isoanticuerpo involucrado se llevó a cabo mediante la determinación por panel de 10 células conocidas (panel aportado por el laboratorio del Banco de Sangre del Centro Médico Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social). Los pacientes que tuvieron identificación de uno o más isoanticuerpos eritrocitarios, fueron incluidos en una base de datos, registrando los siguientes datos: edad al diagnóstico, sexo, grupo ABO y Rh, diagnóstico de base, transfusiones previas a la detección del anticuerpo, número de embarazos, fecha de identificación del isoanticuerpo y tipo de isoanticuerpo.

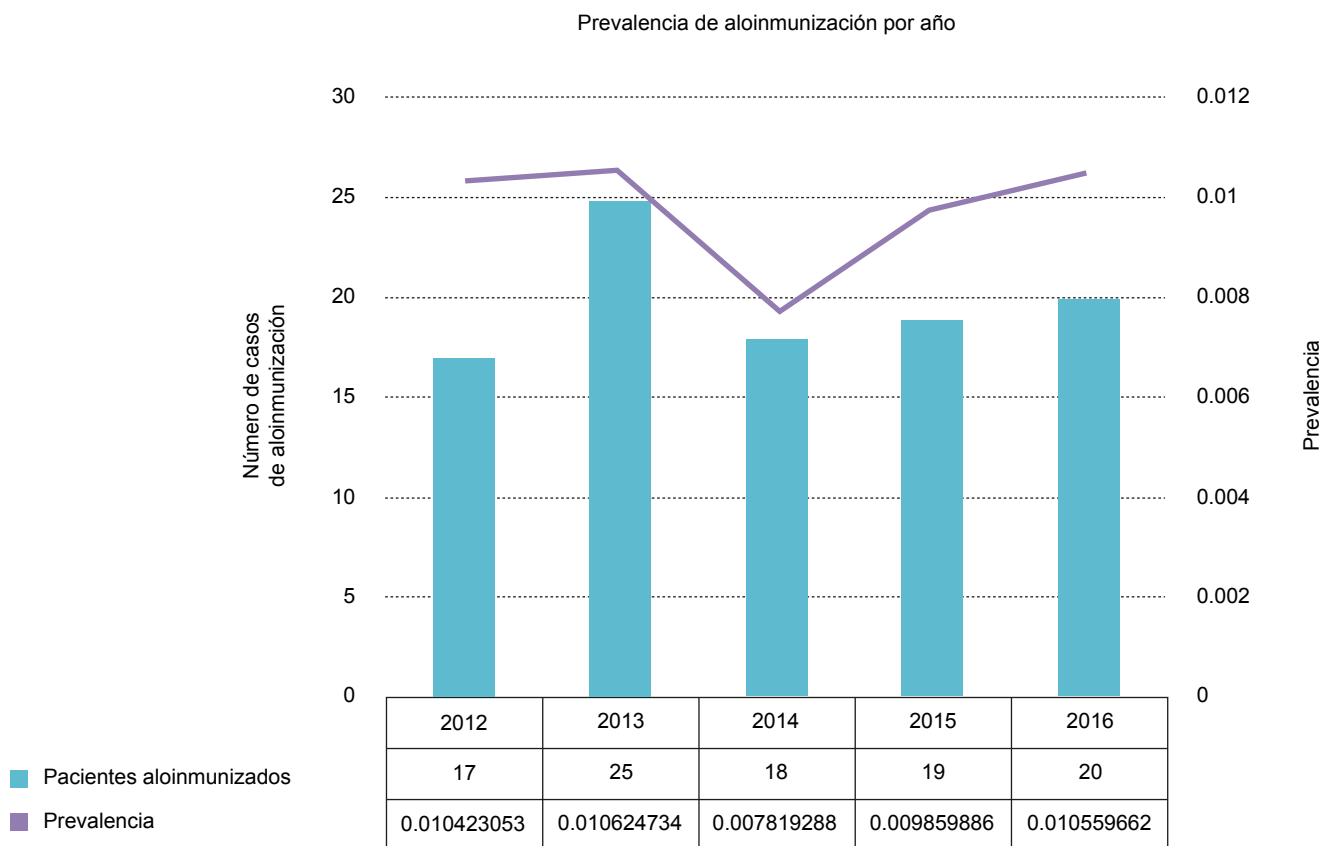
Además se registró el total de pacientes transfundidos durante el periodo de estudio, sexo de cada paciente transfundido y pacientes compatibilizados no transfundidos.

Los datos se analizaron mediante el programa Excel 365, se utilizaron medidas de tendencia central y desviación estándar; se calculó la prevalencia de isoinmunización eritrocitaria con base en el total de pacientes transfundidos con concentrados eritrocitarios durante el mismo periodo de tiempo. Para determinar el grado de riesgo de las variables estudiadas (sexo femenino, grupo ABO, grupo Rh, embarazo, transfusiones y número de transfusiones), se calculó su razón de momios (RM) con un intervalo de confianza de 95% y se aplicó prueba de Chi cuadrada para determinar la independencia entre variables, calculando una *p* estadísticamente significativa cuando esta fuera < 0.05 .

Resultados

Durante el periodo de estudio de 5 años en los 2 centros se realizaron 27 315 transfusiones de concentrados eritrocitarios en un total de 10 107 pacientes, encontrando una presencia de 126 aloanticuerpos eritrocitarios en 99 pacientes. Se obtuvo una prevalencia de desarrollo de aloanticuerpos eritrocitarios en la población estudiada de 0.97%. En la **figura 1** se observa el número de casos entre los años 2012 a 2016, porcentualmente: 1.04%, 1.06%, 0.78%, 0.98% y 1.05%, respectivamente.

Figura 1 Prevalencia y número de casos de aloinmunización, de 2012 a 2016



Las características demográficas de los pacientes que desarrollaron aloanticuerpos eritrocitarios, se presentan en el **cuadro I**. Con respecto al sexo, fue mayor la proporción de pacientes mujeres isoinmunizadas, 68% ($n = 67$); de ellas, la mayoría con antecedentes de embarazos previos al diagnóstico de la isoinmunización (73%), con un promedio de 3 embarazos previos. La edad promedio al diagnóstico de la isoinmunización de todos los pacientes fue de 50 años y solo 78% de los pacientes tuvo antecedentes de transfusión de concentrados eritrocitarios. Los principales diagnósticos causantes de la transfusión se refieren en el **cuadro I**, siendo la enfermedad renal crónica el motivo principal. El grupo O fue el más frecuente entre los pacientes isoinmunizados, mientras que con respecto al Rh la mayoría de los casos de aloinmunización se presentaron en pacientes con un Rh positivo. En cuanto a la isoinmunización

eritrocitaria, 22% de los pacientes presentaron 2 o más tipos de anticuerpos irregulares (**cuadro I**).

Los isoanticuerpos eritrocitarios más frecuentes fueron: anticuerpo Anti-E mayúscula (*Anti-E*), Anti-Kell (*Anti-K*), Anti-C mayúscula (*Anti-C*), Anti-Duffy a (*Anti-Fy^a*), Anti-Diego a (*Anti-Di^a*), Anti-D (*Anti-D*) y Anti-c minúscula (*Anti-c*); el sistema Rh representó solo 57% de los anticuerpos encontrados. En la **figura 2** se muestran todos los anticuerpos encontrados en la población de isoinmunización y las proporciones de cada uno de estos.

Se realizó un análisis de riesgo de las variables relacionadas a la isoinmunización, encontrando los antecedentes de: transfusiones previas de concentrados eritrocitarios, antecedente positivo de embarazo y sexo femenino como los principales factores de riesgo, siendo estos estadísticamente significativos ($p < 0.001$). Como

Cuadro I Características de los pacientes con isoinmunización

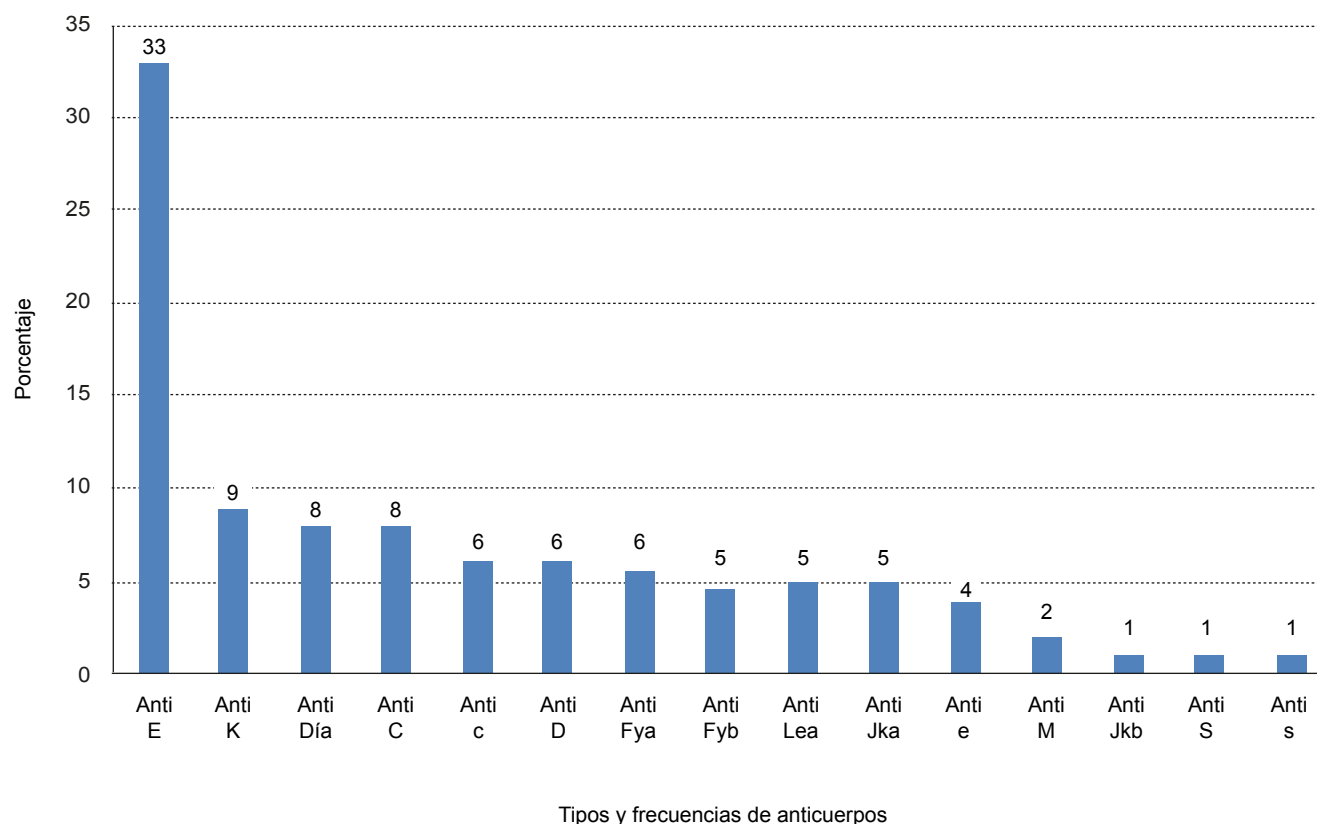
Característica	Número de pacientes	Porcentaje	Media	Desviación estándar (Rango)
Mujeres	67	67.7	-	-
Hombres	32	32.3	-	-
Edad (años)	-	-	50	± 18 (17 - 92)
Embarazo previo	50	74.6	-	-
Embarazos	-	-	3	± 2 (1 - 11)
Transfusión previa	77	77.8	-	-
Concentrados eritrocitarios transfundidos	-	-	5	(1 - 40)
Causa de la transfusión				
Enfermedad renal crónica	28	28.3	-	-
Sangrado agudo	26	26.3	-	-
Cáncer	18	18.2	-	-
Cirrosis hepática	15	15.1	-	-
Enfermedad autoinmune	7	7.1	-	-
Anemia por enfermedad crónica	4	4	-	-
Bomba extracorpórea	1	1	-	-
Grupo A B O				
O	56	56.6	-	-
A	34	34.3	-	-
B	9	9.1	-	-
Rh				
Positivo	93	93.9	-	-
Negativo	6	6.1	-	-
Isoinmunización				
Un anticuerpo	77	77.8	-	-
Dos anticuerpos	19	19.2	-	-
Tres anticuerpos	3	3	-	-

hallazgo, se encontró como un factor protector al Grupo O con RM = 0.31, IC 95%: (0.21 - 0.47); mientras que el resto de los grupos ABO y el Rh (D), no tuvieron relación con el desarrollo de los anticuerpos eritrocitarios. (**cuadro II**).

Por último, se analizó el riesgo para desarrollar uno o más anticuerpos eritrocitarios de acuerdo al número de concentrados eritrocitarios transfundidos, con intervalo de confianza de 95%. Una transfusión aumentó el riesgo para el

desarrollo de un anticuerpo, este riesgo se incrementó con la transfusión de dos o más concentrados eritrocitarios, observaciones estadísticamente significativas (**cuadro III**). También se demostró que más de una transfusión no solo aumentó riesgo de desarrollo de un anticuerpo, sino que con la transfusión de dos o más concentrados eritrocitarios aumentó el riesgo para el desarrollo de dos o hasta de tres isoanticuerpos, resultados estadísticamente significativos (**figura 3**).

Figura 2 Frecuencia de isoinmunización por tipo de anticuerpo



Cuadro II Factores de riesgo para el desarrollo de isoinmunización eritrocitaria

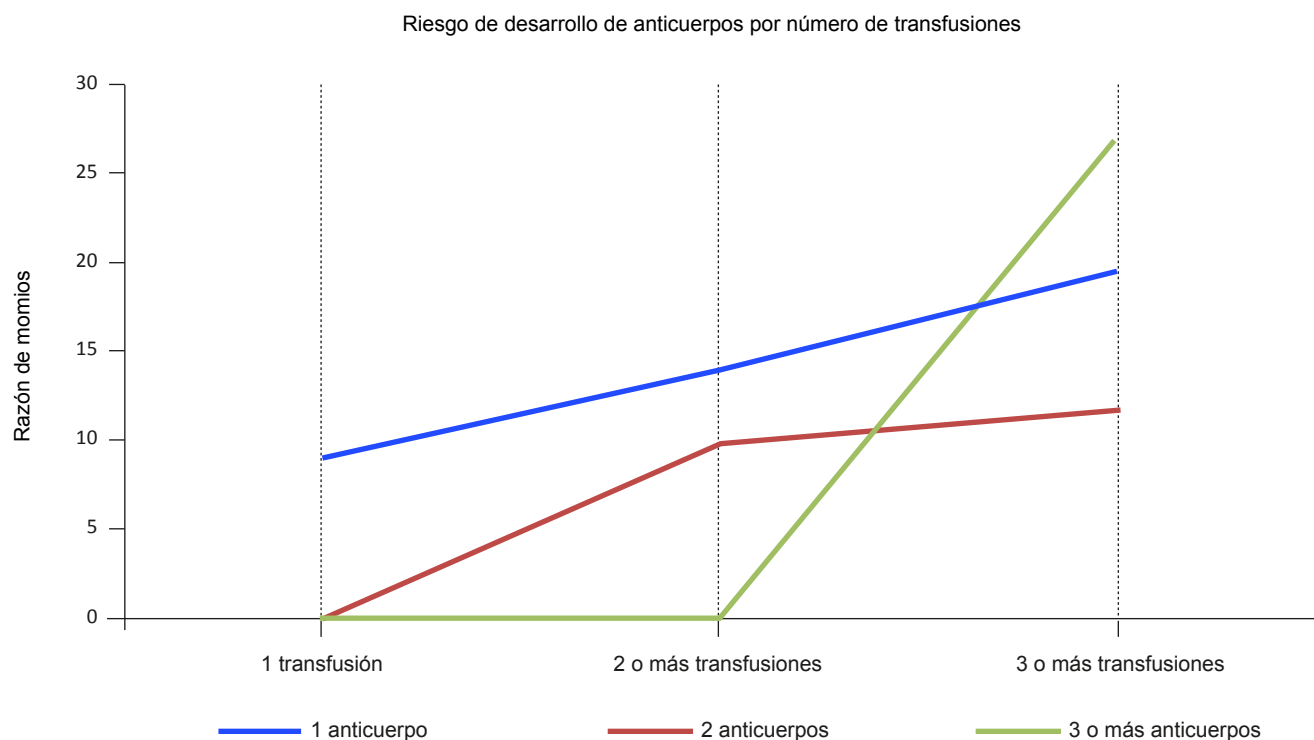
Variable	Razón de momios	Intervalo de confianza 95%	Valor de p
Transfusión previa	11.44	(7.12 - 18.38)	< 0.001
Embarazo previo	7.75	(2.82 - 21.16)	< 0.001
Sexo femenino	2.9	(1.9 - 4.4)	< 0.001
Rh negativo	2.11	(0.92 - 4.86)	0.13
Grupo A	1.42	(0.91 - 2.21)	0.16
Grupo B	1.32	(0.63 - 2.73)	0.59
Grupo O	0.31	(0.21 - 0.47)	< 0.001*

*Asociación estadísticamente significativa de protección para el desarrollo de isoinmunización

Cuadro III Riesgo de isoanticuerpos según el número de transfusiones

Isoinmunización	1 transfusión RM (IC 95%)	2 transfusiones RM (IC 95%)	3 o más transfusiones RM (IC 95%)
Un anticuerpo	9.19 (4.42 - 19.13)	13.85 (7.86 - 24.4)	19.38 (10.72 - 35.05)
Dos anticuerpos	NAR	9.99 (3.8 - 26.29)	11.8 (4.09 - 34.04)
Tres anticuerpos	NAR	NAR	26.54 (2.76 - 255.42)

RM = Razón de momios; NAR = No hay aumento de riesgo

Figura 3 Riesgo de isoinmunización según el número de transfusiones de concentrado eritrocitario. A partir de dos transfusiones o más, el riesgo para desarrollar isoinmunización para uno o más anticuerpos, aumenta

Discusión

La isoinmunización eritrocitaria tiene implicaciones clínicas delicadas: es una de las principales causas de retraso en la disponibilidad de sangre en situaciones de urgencias, sobre todo cuando el paciente tiene un anticuerpo dirigido contra un antígeno de alta incidencia en la población. Además, todos los anticuerpos por isoinmunización pueden desaparecer en el tiempo y al momento de realizar la transfusión volver a sintetizar el anticuerpo y producir una reacción transfusional temprana o tardía.¹⁶

La frecuencia de isoinmunización a antígenos eritrocitarios fuera del sistema ABO es variable, en México se han reportado

prevalencias desde 0.15% hasta 4%, cabe mencionar que son estudios en poblaciones específicas (de ginecología y oncología), durante periodos cortos de estudio. El presente estudio incluyó pacientes de varias especialidades y durante un periodo de 5 años, encontrando una prevalencia de 0.97%, que por las características de la población puede ser una frecuencia más precisa a lo reportado en otros estudios mexicanos. En series internacionales se han reportado prevalencias generales de 2.4%.^{1,4,17,18,19}

Es importante recalcar que esta prevalencia puede variar mucho dependiendo del tipo de población analizada, como se ha visto en pacientes hematológicos con una prevalencia de 3% a 59%, dependiendo del tipo de enfermedad hematológica, siendo el síndrome mielodisplásico el de mayor

incidencia de isoinmunización eritrocitaria.²⁰ Otro ejemplo son los pacientes con enfermedad de células falciformes que han recibido múltiples transfusiones, han mostrado tasas de isoinmunización sustancialmente mayores, en el rango de 19 a 43%. Esta diferencia se explica por la disparidad demográfica entre los donantes y receptores, las diferentes tasas de transfusión y las alteraciones inmunobiológicas debidas a la enfermedad de base. Aunque no fue parte de los objetivos del presente estudio, como dato interesante que no ha sido reportado en otros estudios mexicanos, se estimó una prevalencia de isoinmunización eritrocitaria de 11% en pacientes con cirrosis hepática y de 3.05% en pacientes con enfermedad renal crónica, con esto podemos confirmar que hay grupos con mayor riesgo de desarrollo de isoinmunización debido a su enfermedad de base.

En cuanto al tipo de anticuerpos desarrollados, Winters *et al.* publicaron la siguiente frecuencia de anticuerpos: *Anti-E*, 20.8%; *anti-Le^a*, 18.6%; *anti-K*, 14.7%; *anti-D*, 12.9%; *anti-Le^b*, 9.4%; *anti-M*, 7.2%; *anti-C*, 6.8%; *anti-P*, 6.7%; *anti-Fy^a*, 6.3%.²¹ En otras series los más frecuentes fueron *anti-E*, *anti-K*, *anti-c*, *anti-Jk*, *anti-Fy^a*.^{12,22} En un estudio mexicano en mujeres donadoras de sangre con antecedentes de 2 o más embarazos, realizado en el Hospital Infantil de México, se reportó una prevalencia de aloinmunización eritrocitaria de 0.88%, con la siguiente frecuencia de anticuerpos: *anti-E*, 54%; *anti-D*, 17%; *anti-Jk^a*, 6%; *anti-K*, 4%; *para anti-c*, *anti-Le^a* y *anti-P*, 2%; mientras que en 13% no se pudo identificar el tipo de aloanticuerpo.²³ En otro estudio realizado con pacientes del Hospital de Oncología del Centro Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, los principales anticuerpos encontrados fueron el *anti-E* en 38%, y en segundo lugar *anti-Fy^a* en 11%, seguidos por *anti-Le^a*, M, S, s y P.²⁴

Asimismo, en otro trabajo de revisión mexicano se mencionó que los isoanticuerpos más comunes en la población mexicana eran los que involucran a los sistemas MNSs, P1, Jk^a, Jk^b, Fy^a, Fy^b, Kell, Lewis y Diego, sin precisar la frecuencia específica de cada uno.² En el presente estudio los principales anticuerpos encontrados fueron: *anti-E*, 33%; *anti-K*, 9%; *anti-C* y *Di^a*, 8%; *anti-Fy^a*, *Anti-c* y *Anti-D*, 6%.

Los datos encontrados en este estudio en cuanto al tipo de anticuerpos son similares a lo reportado internacionalmente (*E*, *K*, *c* y *Fy^a*) pero diferentes con respecto a la distribución de estos (los 3 principales son *Anti-E*, *K* y *Di^a*), probablemente esta diferencia se deba al genotipo específico del mexicano, lo cual justifica la importancia de realizar estudios epidemiológicos propios.

En comparación con el estudio realizado en el Hospital Infantil de México y en el Hospital de Oncología (estudios mexicanos antes mencionados), el principal anticuerpo desarrollado fue el *anti-E*. Sin embargo, hay dos diferencias que llaman importantemente la atención: primero, el *anti-K* que en este estudio fue el segundo anticuerpo en importancia (9%), no se presentó en el estudio de pacientes con cáncer, y con mucha menor frecuencia en el estudio de donadoras con antecedentes de embarazos (2%), es muy probable que esta divergencia esté relacionada con el tipo de poblaciones estudiadas. La segunda diferencia fue la presencia de *anti-Di^a* en 8% (tercer anticuerpo en importancia en este estudio), no se presentó en ninguno de los estudios mexicanos; este hallazgo es importante ya que se sabe que este antígeno tiene una alta prevalencia en la población latinoamericana, como se presentó en un estudio en Guatemala,

donde se encontró una frecuencia de *anti-Di^a* de 3.5%.²⁵ Con los resultados obtenidos en el estudio, se puede asumir que este anticuerpo tiene una verdadera importancia epidemiológica.

Se ha observado que el antecedente de la transfusión eritrocitaria es el factor de riesgo más importante para la isoinmunización por anticuerpos,²⁶ dato que es concordante con el resultado de RM = 11.44, IC 95%: (7.12 - 18.38), fue el factor de riesgo con mayor fuerza estadística.

En pacientes que han recibido múltiples transfusiones, la frecuencia de isoanticuerpos puede ser hasta de 34%.²⁷ En el presente estudio, 19% de los pacientes inmunizados presentaron dos tipos de anticuerpos y 3% tres anticuerpos diferentes. En este estudio se observó que la politransfusión no solo aumenta el riesgo de desarrollo de anticuerpos, sino que también aumenta de manera importante el riesgo para desarrollar dos o hasta tres tipos diferentes de isoanticuerpos.

En cuanto al sexo, se ha reportado que las pacientes (sexo femenino) presentan un mayor riesgo para el desarrollo de aloanticuerpos eritrocitarios,²⁸ mientras que en otro estudio no se encontró tal relación.²⁹ En este estudio, el riesgo para el sexo femenino y el desarrollo de isoanticuerpos fue estadísticamente significativo (RM = 2.9, IC 95%: 1.9 - 4.4). Verduin *et al.* publicaron una revisión sistemática en 2012 para determinar si el sexo femenino era un factor de riesgo para la isoinmunización, analizaron un total de 30 estudios, donde encontraron que no había diferencia entre pacientes hombres y mujeres sin hemoglobinopatías en la incidencia de isoinmunización.²⁹ Es controversial la relación de riesgo con respecto al sexo, pero en la revisión sistemática previamente citada, se demuestra que no existe relación de riesgo y aunque en el estudio se encontró al sexo femenino como un factor de riesgo, es probable que esto sea por el riesgo que confiere el embarazo, factor de riesgo bien identificado y fuertemente asociado a la isoinmunización, como también se aprecia con este estudio (RM = 7.75, IC 95%: 2.82 - 21.16); por tal motivo para aclarar este punto se tendrá que comparar el riesgo de isoinmunización en mujeres sin antecedentes de embarazo, dato que no se pudo determinar en la investigación.

Tampoco se encontró relación de riesgo entre el grupo ABO y el Rh (D) con respecto a la isoinmunización; aunque como hallazgo se encontró que pertenecer al grupo O es un factor protector para el desarrollo de isoanticuerpos, dato que no se encontró referido en la literatura revisada. Será importante valorar esta variable en estudios prospectivos para corroborar si verdaderamente este grupo sanguíneo se comporta como un factor protector para el desarrollo de isoanticuerpos.

Conocer datos específicos de la población atendida en los hospitales incluidos nos permite hacernos la siguiente pregunta, ¿cómo disminuir la incidencia de isoinmunización? Algunas consideraciones importantes, teniendo en cuenta los resultados presentados, es identificar las características del paciente: presentan mayor riesgo aquellos pacientes que recibirán o recibieron dos o más transfusiones, con antecedente positivo de embarazos, con enfermedades crónicas, como la enfermedad renal crónica. Por lo tanto, es recomendable tener en cuenta este perfil antes de la transfusión de concentrado eritrocitario, y hacer la mejor selección del concentrado a transfundir.^{7,8} En algunas instituciones se les garantizan a los pacientes unidades coincidentes para los antígenos del sistema Rh y Kell, con tal de reducir la incidencia de inmunización.^{30,31} Sin embargo, existen obstáculos para llevar a cabo este protocolo en nuestro

medio, uno de ellos es la dificultad en la obtención de concentrados eritrocitarios suficientes por la falta de donadores altruistas y de bases de datos de donadores con fenotipos caracterizados, otro punto a considerar es el costo para llevar a cabo las pruebas de compatibilización de concentrados eritrocitarios con fenotipos coincidentes entre donadores y pacientes. Sin embargo, una experiencia en Hong Kong que permitió fenotipar a todos los pacientes y administrar paquetes globulares 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.³² En un estudio previo se demostró que respetando la compatibilidad Rh (C, c, E, e) y Kell, se evitó la sensibilización en 53.3% de estos pacientes.^{33,34}

Conclusiones

Este estudio retrospectivo en población mexicana de dos centros hospitalarios de concentración, en un lapso de

5 años, aporta información relevante con respecto a la isoinmunización eritrocitaria. Se encontró una prevalencia poblacional de aloinmunización eritrocitaria baja (0.97%). Los principales anticuerpos encontrados fueron del sistema Rh (*anti-E*, *anti-C*, *anti-c*, *anti-D*), *anti-K* y *anti-Di^a*, este último no referido en otros estudios mexicanos, aun siendo de importancia clínica y de alta prevalencia en la población latinoamericana. Los principales factores de riesgo fueron los antecedentes transfusionales, el embarazo y el sexo femenino. El grupo O del sistema ABO se comportó como factor protector para el desarrollo de isoanticuerpos y al ser el grupo más frecuente en México, probablemente sea una de las explicaciones respecto a tener una población con prevalencia baja, este dato de protección no se ha reportado en ningún otro estudio.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Rodríguez-Moyado H, Quintanar-García E, Mejía-Arregui MH. Medicina Transfusional. Respuesta inmunitaria en transfusión. En: El banco de sangre y la medicina transfusional. México, Editorial Médica Panamericana, 2004. pp. 159-60.
- Luna-González J. Anticuerpos irregulares, su importancia en medicina transfusional. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2005;43(Supl 1):17-20.
- Alcaraz-López JL. La reacción transfusional hemolítica inadvertida, detectada "*a posteriori*" por el laboratorio. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2006; 44 (Supl 2): 39-42.
- Alcaraz-López JL. Inmunohematología: estudios pretransfusionales en pacientes con anticuerpos irregulares. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2005;43(Supl 1):21-4.
- Radillo-González A. Sistema ABO. En: Medicina transfusional, México, Prado, 1999. pp. 95-125.
- Linares GJ. La reacción antígeno anticuerpo en inmunohematología. En: Inmunohematología y transfusión, principios y procedimientos. Venezuela, Cromotip, 1986. pp. 1-31.
- Klein HG, Anstee DJ. Red cell antigens. En: Mollison's Blood transfusion in clinical medicine. United Kingdom, Wiley-Blackwell, 2014. pp.214-258.
- Ambruso DR, Githens JH, Alcorn R, Dixon DJ, Brown LJ, Vaughn WM, et al. Experience with donors matched for minor blood group antigens in patients with sickle cell anemia who are receiving chronic transfusion therapy. Transfusion. 1987;27(1):94-8.
- 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(7):562-9.
- Tormey CA, Stack G. The persistence and evanescence of blood group alloantibodies in men. Transfusion. 2009; 49 (3):505-12. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.02014.x>
- Vamvakas EC, Blajchman MA. Blood Still Kills: six strategies to further reduce allogeneic blood transfusion-related mortality. Transfus Med Rev. 2010;24(2):77-124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2009.11.001>
- Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: a review. Blood. 2000;95(2):375-87.
- Westhoff CM. The Rh blood group system in review: a new face for the next decade. Transfusion. 2004;44(11): 1663-73. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.0041-1132.2004.04237.x>
- Schonewille H, van de Watering LM, Loomans DS, Brand A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. Transfusion. 2006;46(2):250-6. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2006.00764.x>
- Petz LD, Calhoun L. Erythrocyte antigens and antibodies. En: Beutler ELM. Ed. Williams's Hematology. New York, USA, Mc Graw-Hill, 2001. pp. 1843-58.
- 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(4): 630-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2006.01815.x>
- Tormey CA, Fisk J, Stack G. Red blood cell alloantibody frequency, specificity, and properties in a population of male military veterans. Transfusion. 2008;48(10):2069-76. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01815.x>
- Bonifaz-Gracias R, Rojo-Medina J. Reacciones transfusionales y medidas al respecto. En: Aspectos Clínicos en Medicina Transfusional. México, Intersistemas Editores, 2004. pp. 75-6.
- Terrazas-Rascón JA, Rivera-Abaid MM, Carrera-Hernández MM, Santana-Rodríguez VM, Moreno-Brito V, Leal-Berumen I, et al. Anticuerpos irregulares eritrocitarios detectados en el Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea del Estado de Chihuahua, México. Rev Hematol Mex. 2018;19(3):109-14.
- Hendrickson JE, Tormey CA. Red Blood Cell Antibodies in Hematology/Oncology Patients: Interpretation of Immunohematologic Tests and Clinical Significance of Detected Antibodies. Hematol Oncol Clin North Am. 2016; 30 (3):635-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.01.006>
- Winters JL, Pineda AA, Gorden LD, Bryant SC, Melton LJ 3rd, Vamvakas EC, et al. RBC alloantibody specificity and antigen potency in Olmsted County, Minnesota. Transfusion. 2001;41(11):1413-20. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2001.41111413.x>

22. Pineda AA, Vamvakas EC, Gorden LD, Winters JL, Moore SB. Trends in the incidence of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions. *Transfusion*. 1999;39(1):1097-103. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1999.39101097.x>
23. Rendón-Romero S, Castillo Acosta A, Morteo-Romero D, Mendoza-Zavala E, Juárez-Barreto V. Frecuencia de anticuerpos irregulares en donadoras con dos o más embarazos y donadores Rh negativos. *Rev Mex Med Tran*. 2014;7(1):33-4. Disponible en: <http://www.ammtac.org/data/images/fckeditor/vol7num1.pdf>
24. Torres-Padilla JC. Prevalencia de anticuerpos antieritrocitos en pacientes con cáncer. *Rev Mex Patol Clin*. 2008;55(Supl. I):S7.
25. Gutierrez J, Lanz K, Pérez M, Castellanos P, Moran J. Frecuencia del antígeno Dia en donadores y de anticuerpo anti-Dia en pacientes de Hospitales Públicos y del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. *Revista Argentina de Transfusión*. 2013;39(4):255-9.
26. Zalpuri S, Zwaginga JJ, van der Bom JG. Risk Factors for Alloimmunization after red blood Cell Transfusions (R-FACT): a case cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(3): e001150. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001150>
27. Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM. Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion*. 1999;39(7):763-71. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1999.39070763.x>
28. Bauer MP, Wiersum-Osselton J, Schipperus M, Vandenbroucke JP, Briët E. Clinical predictors of alloimmunization after red blood cell transfusion. *Transfusion*. 2007;47(11):2066-71. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01433.x>
29. Verduin EP, Brand A, Schonewille H. Is female sex a risk factor for red blood cell alloimmunization after transfusion? A systematic review. *Transfus Med Rev*. 2012;26(4):342-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2011.12.001>
30. Vichinsky EP, Luban NL, Wright E, Olivieri N, Driscoll C, Pegelow CH, et al. Prospective RBC phenotype matching in a stroke prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. *Transfusion*. 2001;41(9):1086-92. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2001.41091086.x>
31. Sakhalkar VS, Roberts K, Hawthorne LM, McCaskill DM, Veillon DM, Caldito GC, et al. Allosensitization in patients receiving multiple blood transfusions. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:495-9.
32. Lau FY, Wong R, Chan NP, Chui CH, Ng E, Cheng G. Provision of phenotype-matched blood units: no need for pre-transfusion antibody screening. *Haematologica*. 2001;86(7):742-8.
33. Castro O, Sandler SG, Houston-Yu P, Rana S. Predicting the effect of transfusion only phenotype-matched RBDs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. *Transfusion*. 2002;42(6):684-90. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2002.00126.x>
34. Muñoz-Díaz E. Indicaciones actuales para la transfusión de hematíes de fenotipo compatible. *Medicina Transfusional al día*. 2013;11(1):36-41.

Cómo citar este artículo: González-Zenteno SG, Vargas-Ruiz AG. Isoanticuerpos, prevalencia y factores de riesgo en dos hospitales de México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019;57(2):88-96.