



Aloinmunización por múltiples anticuerpos y la importancia del sistema Rh: reporte de casos y revisión de la literatura

Joel Sánchez-Garduño*

Palabras clave:

Aloinmunización,
sistema Rh,
casos clínicos,
transfusiones,
transfusión masiva,
multitransfundido.

Key words:

Alloimmunization,
Rh system,
clinical cases,
transfusions,
massive transfusion,
multitransfused.

* Patólogo Clínico.
Subdirector Médico del
Hospital Pediátrico La
Villa de la Secretaría
de Salud del Distrito
Federal.

Unidad Médica de Alta
Especialidad, Hospital
de Cardiología. Centro
Médico Nacional
Siglo XXI. Instituto
Mexicano del Seguro
Social.

Correspondencia:
Joel Sánchez
Garduño
Monumento a la
Raza Núm. 233,
Col. Metropolitana,
2^a Sección,
Nezahualcóyotl,
57740, Estado de
México.
E-mail: joel1982@
prodigy.net.mx

Recibido:
29/11/2015
Aceptado:
08/01/2016

RESUMEN

Antecedentes: La transfusión sanguínea como procedimiento médico no está exenta de complicaciones, siendo la aloinmunización una de ellas debido a las múltiples variables que intervienen en el acto transfusional y a las inherentes en el tejido sanguíneo. **Objetivos:** Realizar una revisión bibliográfica con base en casos clínicos de aloinmunización por múltiples anticuerpos en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Material y métodos:** Se revisaron tres casos de pacientes atendidos en el Hospital de Cardiología, destacando la importancia del sistema sanguíneo Rh en la frecuencia de aloanticuerpos detectados como responsables de la aloinmunización. **Resultados:** La aloinmunización es un fenómeno que se presenta frecuentemente entre los pacientes multitransfundidos o transfundidos de forma masiva. El sistema Rh y sus antígenos son los responsables de al menos 50% en las casuísticas de los estudios de aloinmunización y su presencia está también asociada a muchos de los casos de aloinmunización por múltiples anticuerpos. **Conclusiones:** Es necesario contar con el conocimiento teórico y las capacidades humanas y estructurales ante la presencia de aloinmunización por múltiples anticuerpos con el fin de brindar un tratamiento eficiente y los componentes sanguíneos compatibles con los pacientes en esta situación.

ABSTRACT

Background: Blood transfusion as a medical procedure is not free of complications, being alloimmunization one of them, this is because of the many variables involved in blood transfusion and those inherent to this tissue.

Objectives: To conduct a literature review based on clinical cases of multiple antibodies alloimmunization at the Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Material and methods:** Three cases of patients treated at the Hospital de Cardiología are reviewed; highlighting the importance of the Rh blood system in the frequency of alloantibodies detected as responsible of the alloimmunization. **Results:** Alloimmunization is a phenomenon that occurs frequently among multitransfused or massively transfused patients. The Rh antigens and their system are responsible for at least 50% in the case series studies about alloimmunization; and its presence is also associated with many cases of multiple antibodies alloimmunization.

Conclusions: It is necessary to have theoretical knowledge and human and structural capacities in the case of multiple antibodies alloimmunization in order to provide an efficient treatment and compatible blood components to patients in this situation.

INTRODUCCIÓN

Si bien la transfusión sanguínea con el pasar de los años se ha convertido en un procedimiento médico que se realiza en la gran mayoría de las ocasiones sin contratiempos ni complicaciones, es reciente el hecho de que, gracias al surgimiento del término hemovigilancia y sus acciones inherentes, seamos capaces de reconocer los riesgos que persisten al suministrar «sangre segura» con el fin de garantizar la «seguridad transfusional». En términos simples, la hemovigilancia consiste en la detección, re-

colección y análisis de la información obtenida de los efectos inesperados de una transfusión, que contribuya a mejorar la seguridad de la transfusión sanguínea.¹

De forma práctica y generalizada, las complicaciones de una transfusión, y particularmente de una transfusión masiva, se engloban en uno de los tres grupos siguientes:

- 1) Errores humanos en la identificación y preparación del componente sanguíneo.
- 2) Complicaciones relacionadas con la contaminación de los productos sanguíneos; y

- 3) Consecuencias de la transfusión individual, o de la transfusión masiva en su caso *per se* y de la composición de los productos sanguíneos.²

Los riesgos asociados a la transfusión alogénica, en particular de eritrocitos, difieren significativamente entre países con bajos y altos índices de desarrollo humano. Se sabe que en países con bajo índice de desarrollo humano el riesgo de infección (hepatitis B, hepatitis C, VIH-SIDA y malaria) es elevado. En contraste, en países con alto índice de desarrollo humano, las reacciones inmunológicas (reacciones transfusionales hemolíticas, aloinmunización e inmunosupresión) son predominantes. En países con alto índice de desarrollo se calcula que el riesgo de aloinmunización es de 1:1,600, pero se desconoce su precisión.³

Eder y Chambers⁴ reportan como complicaciones tardías aquéllas que se presentan días o meses posteriores a la transfusión, la formación de anticuerpos eritrocitarios (aloinmunización) en 12% de los pacientes y un anticuerpo por cada 210 concentrados eritrocitarios transfundidos y en pacientes que recibieron seis o más concentrados eritrocitarios, 9% de los pacientes con desarrollo de aloinmunización y 0.5 por cada 100 concentrados eritrocitarios transfundidos.

SIGNIFICADO CLÍNICO DE LOS ANTICUERPOS IRREGULARES

El significado clínico radica en su capacidad de causar la destrucción acelerada de los eritrocitos. Los correspondientes al sistema AB0 siempre son relevantes. Con algunas excepciones, los anticuerpos irregulares que son potencialmente significativos desde el punto de vista clínico son aquellos reactivos en el test indirecto a la antiglobulina humana y estrictamente, los realizados a 37 °C. Los anticuerpos a los sistemas Rh, Kell, Duffy, Kidd y anti-S-s son siempre significativos y la selección de unidades debe ser con base en su propiedad antígeno negativa.⁵ Para dicho análisis, en ocasiones es necesario el uso de técnicas de laboratorio modificadas y de sustancias-potenciadoras que no siempre están disponibles en todos los servicios de sangre.⁶⁻⁸

A continuación se resumen tres casos clínicos documentados en pacientes cardiópatas atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el Instituto Mexicano del Seguro Social con desarrollo de aloinmunización.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Femenina de 52 años de edad con antecedente de cardiopatía reumática inactiva con implante de prótesis

mitral tipo jaula/bola desde hace 36 años, así como marcapasos endocárdico hace cuatro años, manteniéndose en clase funcional I de la NYHA (New York Heart Association) hasta que hace tres años presentó ataque al estado general, astenia, adinamia y documentándose anemia severa (hemoglobina 6.1 g/dL y hematocrito 18.9), por lo que se le transfunden concentrados eritrocitarios en siete ocasiones. La valoración del Servicio de Hematología determina que cursa con hemólisis debido a la prótesis, motivo actual de hospitalización para recambio valvular. A la exploración física se encuentra neurológicamente estable, cuello sin datos de ingurgitación yugular, cardiopulmonar con ruidos cardíacos rítmicos con adecuada intensidad y frecuencia, ruidos protésicos normales, sin datos de falla de bomba, abdomen sin alteraciones, sin visceromegalias y extremidades sin edema. Se solicitaron pruebas de compatibilidad al Servicio de Transfusiones para probable transfusión de componentes sanguíneos (concentrado eritrocitario y plasma fresco congelado) reportándose incompatibilidad a múltiples concentrados eritrocitarios, por lo que se solicitó el rastreo de anticuerpos irregulares encontrándose presencia de anti-c y anti-Le^a, motivo por el cual se solicitó al Servicio de Inmunohematología concentrados eritrocitarios fenotipados para transfusión compatible para evento quirúrgico programado, el cual se lleva a cabo sin eventualidades inmunohematológicas a comentar (cuadros I y II).

Caso 2. Femenina de 68 años quien se encuentra hospitalizada en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios, cursando con diagnósticos de insuficiencia cardíaca estadio IV de la NYHA + neumonía nosocomial asociada a ventilador + epistaxis con taponamiento + choque séptico. Tiene antecedente de cardiopatía reumática que requiere tratamiento con implante valvular mitro-aórtico, motivo por el que se encuentra recibiendo tratamiento anticoagulante oral. Ingresó por hemorragia nasal probablemente secundaria a sobreanticoagulación ameritando taponamiento nasal anterior y posterior, así como protección de la vía aérea con intubación orotraqueal. Durante su estancia hospitalaria se complica con neumonía asociada a ventilador. Se solicita apoyo al Servicio de Transfusiones hospitalario con hemocomponentes (concentrados eritrocitarios) en el contexto de hemorragia activa, sobreanticoagulación pese al manejo con plasma fresco congelado y suspensión de anticoagulantes como parte del apoyo para la adecuada perfusión tisular del paciente séptico. El Servicio de Transfusiones reporta incompatibilidad al cruce con múltiples componentes (concentrados eritrocitarios), por lo que se solicita rastreo de anticuerpos irregulares encontrando positividad a anti-E y anti-K. Se solicita fenotipar componentes

sanguíneos compatibles y transfundir los negativos a los antígenos antes mencionados. La resolución quirúrgica y eventual transfusión de componentes sanguíneos cursa sin incidentes relacionados con la transfusión actual (*cuadros III a V*).

Caso 3. Femenina de 65 años de edad, originaria de Saltillo, Coahuila y residente desde hace 35 años en la

Ciudad de México. Antecedente de fiebre reumática durante la infancia, valvulopatía secundaria con implante valvular mitral hace 13 años y en tratamiento con acenocumarina; antecedente de fibrilación auricular de 10 años de diagnóstico y en tratamiento con verapamilo, propranolol y digoxina; antecedentes transfusionales positivos en una ocasión 14 años antes sin reacciones

Cuadro I. Resultado caso 1, rastreo de anticuerpos irregulares.

	Células panel mestizo mexicano										Testigo
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Salina rápida	-	2+	+	-	2+	2+	-	2+	-	2+	-
Salina 37°C	-	2+	2+	-	2+	2+	+	2+	-	2+	-
Salina/Coombs	3+	3+	2+	-	3+	4+	3+	4+	-	3+	-
Control Coombs				2+					2+		2+

Cuadro II. Carta panel referencia caso 1.

	Rh-Hr				MNSs				P		Duffy		Kell		Kidd		Lewis		Diego
	C	D	E	c	e	M	N	S	s	P	Fy ^a	Fy ^b	K	k	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	Di ^a
1	R ₁ R ₁	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-
2	R ₂ R ₂	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	+	-
3	r r	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-
4	R ₁ R ₁	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	+
5	R ₁ r	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-
6	R ₂ R ₂	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-
7	Rr	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+	-
8	R ₁ R ₂	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-
9	R ₁ R ₁	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	+
10	R ₂ R ₂	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-

Cuadro III. Resultado caso 2, rastreo de anticuerpos irregulares.

	Células panel mestizo mexicano										Testigo
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Salina rápida	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salina 37°C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salina/Coombs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Control Coombs	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+	1+

aparentes posteriores a dicha transfusión. La paciente se refiere asintomática asistiendo a su consulta de control en la que se le encontraron datos sugestivos de disfunción valvular, por lo que se inició protocolo de estudio para recambio valvular mitral. A la exploración física se encuentra consciente, tranquila, con buena coloración e hidratación de mucosas y tegumentos, cuello sin ingurgitación yugular, pulsos carotídeos de buena intensidad, campos pulmonares bien ventilados, sin estertores ni sibilancias, ruidos cardíacos rítmicos de buena intensidad, con frecuencia de 68 latidos por minuto con soplo mitral sistólico grado II/IV, clic valvular, abdomen blando, depresible, sin visceromegalias, peristalsis normal, miembros sin edema, con presencia de várices tortuosas y telangiectasias en los 2/3 inferiores de ambas piernas, pulsos de buena intensidad y llenado capilar inmediato. Se integran diagnósticos de cardiopatía reumática inactiva + disfunción perivalvular mitral. Se solicitan concentrados eritrocitarios y plasma fresco congelado

para apoyo transfusional para evento quirúrgico programado, paciente grupo sanguíneo B, factor Rh positivo. El servicio de transfusiones reporta incompatibilidad en el cruce de cuatro concentrados eritrocitarios, motivo por el que se solicita iniciar protocolo de búsqueda de concentrados eritrocitarios compatibles. El rastreo de anticuerpos irregulares demuestra la existencia en el receptor de anticuerpos anti-E y anti-M. En el evento quirúrgico programado se utilizan hemocomponentes compatibles sin eventualidades inmunohematológicas a comentar (cuadros V y VI).

DISCUSIÓN

La importancia de la aloinmunización y su frecuencia particularmente asociada al sistema Rh queda de manifiesto en múltiples estudios tales como el reportado por Coles et al. quienes en la década de los 80 reportaron el predominio de anticuerpos asociados al sistema Rh

Cuadro IV. Resultado caso 2 rastreo de anticuerpos irregulares (albúmina-Coombs).

Células panel mestizo mexicano												Testigo
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Salina/albúmina 22%	3+	2+	3+	-	3+	3+	-	-	3+	-	-	-
Salina/albúmina 22% 37º C	4+	4+	4+	-	4+	4+	-	-	4+	-	-	-
Salina/albúmina 22% Coombs	2+	3+	3+	-	2+	3+	-	-	3+	-	-	-
Control Coombs				1+			1+	1+		1+		1+

Cuadro V. Carta panel referencia casos 2 y 3.

	Rh-Hr					MNSs				P	Duffy		Kell		Kidd		Lewis		Diego
	C	D	E	c	E	M	N	S	s		Fy ^a	Fy ^b	K	k	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	Di ^a
1	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-
2	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	-
3	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
4	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-
5	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+
6	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-
7	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-
8	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-
9	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-
10	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-

entre dos poblaciones de pacientes multitransfundidos al encontrarse 75 y 50% de los anticuerpos identificados como pertenecientes al sistema Rh.⁹ Ahrens y colaboradores en su estudio publicado en el año 2007, respecto a la trascendencia del sistema Rh en los fenómenos de

aloinmunización, reportaron que de 717 pacientes autoinmunizados con aloinmunización se encontraron 200 (28%), de los cuales 94 pacientes (47%) desarrollaron aloinmunización relacionada directamente con alguno de los antígenos del sistema Rh.¹⁰ Siendo el sistema Rh

Cuadro VI. Resultado caso 3, rastreo de anticuerpos irregulares.

	Células panel mestizo mexicano										Testigo
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Salina rápida	g	2+	3+	2+	1+	2+	-	g	2+	2+	-
Salina 37 °C	-	2+	1+	-	2+	2+	-	-	1+	-	-
Salina/Coombs	-	2+	2+	-	1+	2+	-	-	1+	-	-
Control Coombs	1+			1+			1+	1+		1+	1+
Crioaglutinación 4 °C	-	2+	2+	-	2+	2+	-	-	2+	2+	-

Cuadro VII. Resumen de estudios asociados a aloinmunización y sistema Rh.

Autores	Año de publicación	Población estudiada	Hallazgos
Galil et al. ¹⁵	2008	68 pacientes multitransfundidos 38 con talasemia 30 con anemia de células falciformes	68 pacientes multitransfundidos, de los cuales 9 desarrollaron aloanticuerpos (13.2%) En 5 de 9 pacientes aloinmunizados (55.5%), el aloanticuerpo detectado correspondió al sistema Rh En 2 de 9 pacientes aloinmunizados hubo múltiples anticuerpos involucrados, en los cuales al menos uno de los aloanticuerpos correspondió al sistema Rh
Schonewille et al. ¹⁶	2006	1,778 pacientes	Se detectaron 2,177 aloanticuerpos en 1,778 pacientes. 740 aloanticuerpos (34%) se identificaron como anti-E. 1,092 aloanticuerpos (50.1%) correspondieron al sistema Rh Anti-D y E coexistieron en 14 pacientes, y anti-C y D en 52 pacientes
Fluit et al. ¹⁷	1990	186 pacientes	186 pacientes, de los cuales 22 desarrollaron un total de 33 aloanticuerpos De los 22 pacientes: <ul style="list-style-type: none">• 15 desarrollaron un aloanticuerpo• 3 desarrollaron dos aloanticuerpos• 4 desarrollaron tres aloanticuerpos Los aloanticuerpos correspondientes al sistema Rh fueron 17 en total (51.5%), con predominio de anti-E (12 de los 17)

uno de los sistemas sanguíneos con mayor inmunogenicidad, el cribado específico de este sistema se muestra como una alternativa en las poblaciones que requieren apoyo transfusional continuo. Como se aprecia en los casos clínicos anteriormente mencionados, es la terapia transfusional previa al antecedente que orienta hacia la etiología de la incompatibilidad presente en múltiples componentes sanguíneos.

En la investigación de laboratorio encaminada a la identificación de anticuerpos irregulares ha habido avances significativos a lo largo de los años. Se reconoce, por ejemplo, al anti-E como el más común de los anticuerpos asociados a las reacciones hemolíticas transfusionales retardadas; asimismo, se sabe que los anticuerpos inesperados clínicamente significativos tales como los anticuerpos contra los antígenos Rhesus, Kidd, Duffy y Diego principalmente no pueden ser detectados por la fase salina del cruce sanguíneo por sí sola.¹¹ Por lo anterior, para prevenir las reacciones hemolíticas tardías debidas a anticuerpos inesperados, la fase de antíglobulina en el cruce sanguíneo o el rastreo de anticuerpos debe ser conducida en todos los pacientes que reciben transfusión, principalmente cuando existe el antecedente de transfusiones previas como en los tres casos descritos.

Es importante también considerar los factores que afectan la reacción antígeno-anticuerpo y que determinan las posibilidades reales de identificación de los anticuerpos responsables de la incompatibilidad; entre ellos encontramos la temperatura, el pH, la fuerza iónica, el tratamiento con enzimas y el uso de polímeros en las pruebas, las concentraciones propias de antígeno y de anticuerpo, la relación suero/células, la cigosidad del antígeno y hasta la duración de las incubaciones.¹² Por tanto, la existencia de protocolos como el desarrollado por Alcaraz-López y colaboradores en el Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI¹³ son necesarios para el estudio inmunohematológico adecuado, considerando que de acuerdo con lo reportado por este grupo, hasta en 4% de los pacientes que solicitan transfusiones, se detecta algún anticuerpo inesperado.

Después de definir la especificidad de los aloanticuerpos, sólo deben examinarse unidades de sangre antígeno-negativas por cruce directo con el suero del receptor. Si tales unidades no pueden identificarse debido a la rareza de los donadores antígeno-negativos, podrían utilizarse los bioensayos para anticipar el significado clínico de los aloanticuerpos con el fin de seleccionar las unidades que muestren la menor incompatibilidad, considerando siempre el mismo origen étnico.^{14,15}

Existen múltiples reportes sobre la frecuencia del sistema Rh como causante de aloinmunización, aunque constituye la mayoría, como bien se sabe, otros sistemas como el MNS, Kidd, Diego, Duffy y el mismo AB0 pueden existir por sí mismos, e inclusive, coexistir con aquéllos del sistema Rh como causantes de aloinmunización por múltiples anticuerpos, lo cual dificulta el hallazgo de unidades compatibles para su uso terapéutico en estos pacientes. El cuadro VII muestra algunos de los estudios y estadísticas representativas a este respecto.

CONCLUSIONES

La aloinmunización por múltiples anticuerpos y su relación con el sistema Rh es un fenómeno claramente relacionado. La importancia de conocer la existencia de este problema en pacientes con antecedentes de terapia transfusional, en específico con el uso de concentrados eritrocitarios, es una obligación del médico tratante y del servicio de transfusiones. Conocer la frecuencia, importancia y establecer protocolos de acción para el estudio inmunohematológico de estas situaciones constituye la mejor herramienta para la atención apropiada de estas situaciones. Nunca debe subestimarse la importancia de la aloinmunización debida a anticuerpos del sistema Rh, ya que como se ha mencionado reiteradamente, es el sistema que más con mayor frecuencia se verá relacionado con este problema.

REFERENCIAS

1. Sánchez-Garduño J, García-Escamilla RM, Rosiles-Martínez R. Procedimiento de hemovigilancia en la práctica clínica complementaria de médicos residentes en Patología Clínica. *Rev Latinoamer Patol Clin.* 2012; 59 (4): 212-221.
2. Hardcastle TC. Complications of massive transfusion in trauma patients. *ISBT Science Series.* 2006; 1: 180-184.
3. Marcucci C, Madjdpori C, Spahn DR. Allogeneic blood transfusions: benefit, risks and clinical indications in countries with a low or high human development index. *Br Med Bull.* 2004; 70: 15-28.
4. Eder AF, Chambers LA. Noninfectious complications of blood transfusion. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131: 708-718.
5. Chapman JF, Forman K, Knowles SM et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfusion Medicine.* 1996; 6: 273-283.
6. Leger RM, Garratty G. Evaluation of methods for detecting alloantibodies underlying warm autoantibodies. *Transfusion.* 1999; 39: 11-16.
7. Sung T, Uk K, Jin W, et al. Acute hemolytic transfusion reactions due to multiple alloantibodies including anti-E, anti-c and Anti-Jkb. *J Korean Med Sci.* 2003; 18: 894-896.
8. Nance SJ. The utilization of rare blood donors. *ISBT Science Series.* 2007; 2: 59-63.
9. Coles SM, Klein HG, Holland PV. Alloimmunization in two multi-transfused patient populations. *Transfusion.* 1981; 21 (4): 462-466.

10. Ahrens N, Pruss A, Kähne A, Kiesewetter H, Salama A. Coexistence of autoantibodies and alloantibodies to red blood cells due to blood transfusion. *Transfusion*. 2007; 47: 813-816.
11. Sung T, Hwan S, Cheol J et al. The Clinical Significance of Antibody Screening Test Including Dia+ Panel Cell in Asian-Mongoloid Populations. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 669-672.
12. Reverberi R, Reverberi L. Factors affecting the antigen-antibody reaction. *Blood Transfus* 2007; 5: 227-240.
13. Alcaraz-López JL, Bonilla-Zavala R, Luna-González J, et al. Investigación en el trabajo diario de inmunohematología. Fenotipos eritrocitarios y protocolo para encontrar sangre compatible en pacientes con aloanticuerpos antieritrocitos. *Gac Méd Méx*. 2007; 143 (Suppl 2): 23-27.
14. Mayr WR. Hazards due to erythrocyte alloantibodies. *ISBT Science Series*. 2008; 3: 164-165.
15. Abdel AG, Al Ghumlas A, Al-Momen AK. Transfusion medicine in a developing country – Alloantibodies to red blood cells in multi-transfused patients in Saudi Arabia. *Transfusion and Apheresis Science*. 2008; 39: 199-204.
16. Schonewille H, van de Watering LMG, Loomans DSE, Brand A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion*. 46: 250-256.
17. Fluit CRMG, Kunst VAJM, Drenthe-Schonk AM. Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusion. *Transfusion*. 1990; 30(6): 532-535.