



Detección de aloinmunización en pacientes con insuficiencia renal crónica y terapia con hemodiálisis

Núñez-Torres Daniela,* Chiriboga-Ponce Rosa*[‡]

Palabras claves:

Anticuerpos, aloanticuerpos, insuficiencia renal, transfusión sanguínea.

Key words:

Antibodies, alloantibodies, renal failure, blood transfusion.

* Facultad de Medicina-Carrera de Bioquímica Clínica. Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE).

[‡] Centro de Investigación para la Salud en América Latina (CISeA). PUCE.

Centro Médico Familiar Integral y Especialidades Diálisis «La Mariscal». Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM)-IESS-Quito. Ecuador.

Correspondencia: Rosa Chiriboga Ponce
 Avenida de la prensa 48-100 y Río Topo 2991680- 2991700 ext 1271
 E-mail: rchiriboga@puce.edu.ec

Recibido: 08/09/2018
 Aceptado: 27/09/2018

RESUMEN

Introducción: La aloinmunización es una condición que suele presentarse en pacientes que por su patología sufren de cuadros anémicos tratados mediante transfusiones sanguíneas. Ésta puede evitarse mediante el rastreo de anticuerpos irregulares y el uso de componentes sanguíneos compatibles. **Objetivo:** Determinar la frecuencia y tipo de aloanticuerpos circulantes en pacientes diagnosticados con insuficiencia renal crónica y terapia de hemodiálisis. **Materiales y métodos:** El estudio fue descriptivo, probabilístico y relacional. El rastreo de anticuerpos se realizó mediante el uso de células panel ID DiaPANEL en tarjeta de ID CARD LISS COOMBS. Para el análisis de resultados se utilizó la prueba estadística del χ^2 , significancia de la razón de verosimilitud y test exacto de Fisher, con un intervalo de confianza de 95%. **Resultados:** Se detectó un nivel de aloinmunización de 3.1%, determinándose la presencia de anti-E, anti-Lu(a), anti-A1 y 9.8% de autoanticuerpos en pacientes con transfusiones previas, siendo la relación estadísticamente significativa ($p = 0.001$). **Conclusiones:** Existe una aloinmunización en pacientes con insuficiencia renal crónica. La presencia de un anticuerpo relacionado con el sistema ABO, alerta a los servicios de medicina transfusional a realizar una identificación de subgrupos de A, además de incluir la fenotipificación del sistema Rh con la finalidad de obtener productos sanguíneos compatibles.

ABSTRACT

Introduction: Alloimmunization is a condition that usually occurs in patients whose pathology is affected by anemic conditions treated by blood transfusions, this condition can be avoid by the detection of irregular antibodies and the use of compatible blood components. **Objective:** Establish the frequency and type of circulating alloantibodies in patients diagnosed with chronic renal failure and hemodialysis therapy. **Materials and methods:** It was a descriptive study, probabilistic and relational. The screening of antibodies was carried out by using DiaPANEL ID panel cells on CARD LISS COOMBS ID card. For the analysis of results, we used the χ^2 statistical test, the significance of the likelihood ratio and Fisher's exact test, with a confidence interval of 95%. **Results:** A level of alloimmunization of 3.1% was detected, determining the presence of anti-E, anti-Lu (a), anti-A1 and 9.8% of autoantibodies in patients with previous transfusions, being the relationship statistically significant ($p = 0.001$). **Conclusions:** There is an alloimmunization in patients with chronic renal failure. The presence of an antibody related to the ABO system alerts the transfusion medicine services to make an identification of subgroups of A and included Rh phenotypes in order to obtain compatible blood products.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) suelen recibir transfusiones sanguíneas como medida compensatoria a la baja en sus niveles de hemoglobina; aunque esta terapia es beneficiosa, puede ocasionar reacciones postransfusionales que deterioran su estado de salud.^{1,2} Se ha demostrado ampliamente que la aloinmunización es una de las principales causas para la presencia de efectos adversos en los pacientes con IRC y en terapia con hemodiálisis después de la trasfusión con hemoderivados, especialmente concentrado de glóbulos rojos

(CGR). Estos concentrados están estrechamente relacionados con las reacciones hemolíticas en el receptor, situación que agudiza la problemática de encontrar sangre compatible para pacientes politransfundidos.³ La tasa de aloinmunización en pacientes sometidos a hemodiálisis y después de recibir varios concentrados de glóbulos rojos se encuentra entre aproximadamente 6 y 10%;⁴ ésta depende de factores como: grado de respuesta inmunológica del receptor, múltiples transfusiones y capacidad del inmunógeno sanguíneo para generar una reacción.^{3,4}

La aloinmunización ocurre frente a antígenos eritrocitarios extraños al receptor siendo los más

comunes los del sistema Rh (anti-D, E, C, e, c), Kell (anti-K), Duffy (anti Fya, Fyb) o frente antígenos leucocitarios humanos (HLA), los mismos que pueden estar presentes en el concentrado de glóbulos rojos del donante al momento de la transfusión. Según la Sociedad Latinoamericana de Nefrología en el consenso del año 2013, la frecuencia de pacientes con insuficiencia renal fue de 650 por millón de habitantes, con tendencia a seguir incrementando anualmente. En Ecuador, en el año 2014, el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos comunicó la existencia de 6,611 pacientes con IRC. Actualmente, se estima que existen más de 10,000 personas con esta patología, la mayoría de las cuales requieren terapia de reemplazo con hemodiálisis.⁵ La condición del paciente con IRC empeora al poseer aloanticuerpos, porque aumenta el riesgo de presentar reacciones adversas a la transfusión de sangre.⁶ Actualmente, el rastreo de aloanticuerpos se realiza mediante la microtécnica de aglutinación en tarjetas de gel poliespecíficas. El método se basa en la separación de los componentes en reacción por su tamaño, una ventaja es la disminución de la cantidad de volumen de muestra necesario para el escrutinio; además la interpretación de resultados resulta mucho más fácil de realizar, que la técnica manual.⁷

En Ecuador, se hizo un estudio en pacientes multitransfundidos determinándose 4,3% de prevalencia de aloinmunización, las principales patologías fueron leucemia linfoblástica aguda y anemias hemolíticas, refractarias, ferropénica, aplásica, drepanocitosis;⁸ sin embargo, no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal crónica. Por lo que los resultados de esta investigación serán un gran aporte al sistema de salud en especial al Programa Nacional de Sangre, impulsando la creación de nuevas normativas pretransfusionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Condiciones éticas: Para el estudio se obtuvo la Aprobación del Comité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador código 2017-08-MB-PUCE y del Ministerio de Salud Pública del Ecuador-MSPCURI000250-1. Luego de la firma del consentimiento informado se procedió a realizar una encuesta estructurada, la misma que fue codificada para mantener la confidencialidad de los datos del paciente. **Obtención de la muestra:** El requerimiento para el estudio fue de una muestra de suero y otra con anticoagulante EDTA K3, la misma que fue tomada por personal técnico especializado del centro de diálisis. **Validación preanalítica:** Se comprobó que las muestras de suero no tuvieran hemólisis, coágulos y lipemia, aquéllas que presentaban una de las tres características fueron eliminadas y se esperó la fecha de la próxima diálisis del paciente para recolectar una nueva muestra. **Control de calidad:** De los reactivos siguiendo los lineamientos de Asociación Americana de Bancos de Sangre, 2017.⁹ **Cálculo muestral:** Mediante la fórmula de población finita con un nivel de confianza de 95% obteniéndose un tamaño muestral de 128 pacientes. **Análisis de laboratorio:** Tipificación sanguínea del sistema ABO, se utilizaron sueros hemoclasificadores monoclonales SERACLONE Anti-A, B, AB y D BIORAD. **Fenotipificación del sistema Rh:** Sueros hemoclasificadores SERACLONE ANTI-D, Anti-C, Anti-c, Anti-E, Anti-e BIORAD y para el rastreo de anticuerpos irregulares se utilizó el ID-DiaPanel 3 y 11 células BIORAD-Suiza. **Análisis estadístico:** Se utilizó estadística descriptiva mediante la utilización del software informático IBM SPSS Statistics versión 20.0, y el estadístico χ^2 , razón de verosimilitud y test exacto de Fisher, con un error alfa de 5%.

Cuadro I. Distribución de los fenotipos del sistema Rh.

Fenotipo - Nomenclatura			
Fisher. Race	Wiener	Recuento	Porcentaje
CDE/CDe	RZ/R1	1	0.8
cde/cde	r/r	2	1.6
cDe/cDe	R0/RO	4	3.1
cDE/cDE	R2/R2	10	7.9
cDE/cDe	R2/R0	12	9.4
CDe/cDe	R1/R0	28	22.0
CDE/cDe	Rz/R0	28	22.0
CDe/CDe	R1/R1	42	33.1
Total	Total	127	100.0

RESULTADOS

Población: Se analizó un total de 128 pacientes con insuficiencia renal crónica y terapia con hemodiálisis, 68% varones y 32% mujeres, comprendidos entre 20 y 60 años que han recibido entre una y 10 unidades de concentrados de glóbulos rojos. **Tipificación sanguínea:** Se identificó que 20.4% de participantes presentaron el grupo sanguíneo A, de los cuales 17.3% tenían un subgrupo A1 y el 3.1% restante un subgrupo A2. El grupo A1B se distribuyó en 3.1% de participantes y no se encontraron subgrupos dentro de esta categoría; mientras que el grupo B obtuvo 10.2% de casos, finalmente y como grupo predominante fue el O con 66.1% de frecuencia. Se identificaron los antígenos más importantes del sistema Rh (CDE/cde) y se clasificaron en ocho fenotipos con base en la nomenclatura de Fisher-Race y Wiener, siendo el fenotipo de mayor frecuencia el CDe/CDe (R1/R1) con 33.1% (cuadro I). **Aloinmunización:** Se identificó una aloinmunización de 3.1% correspondiente a cinco tipos de aloanticuerpos pertenecientes a los sistemas sanguíneos ABO (anti-A1); Rh (anti-E); Lutheran (Lu^a) y dos inde-

terminados (cuadro II). También se estableció la presencia de autoanticuerpos en 9.8% (12) pacientes. El análisis de la relación entre variables mostró que no existe significancia estadística entre la presencia de aloanticuerpos con la edad, género y número de transfusiones (cuadro III) pudiendo presentarse únicamente un estímulo inmune frente a un antígeno extraño probablemente durante la transfusión sanguínea como en el caso del anti-A1 que está presente en un paciente tipificado como A2.

DISCUSIÓN

El nivel de aloinmunización de 3.1% encontrada en este estudio es consistente con la frecuencia de aloinmunización en pacientes transfundidos que, según el estudio de Pessoni y colaboradores en 2018, oscila de 1.4 a 4.24%.¹⁰ Además, la tasa de aloinmunización encontrada (3.1%) es superior al reportado por Villa y otros en 2012 que fue de 1.1%, estudio realizado en pacientes multitransfundidos¹¹ y a la tasa reportada por Olier y otros en 2012, que fue de 1%, en pacientes hemodializados.¹² En contraste al análisis retrospectivo realizado por Do Valle Neto y otros en 2018 que reportaron una aloinmunización de 11.11% en pacientes oncológicos, hematológicos y renales multitransfundidos.¹³

Paralelamente con la detección de aloanticuerpos, se puede identificar autoanticuerpos asociados al daño que sufre el sistema inmune del paciente al perder progresivamente su homeostasis a medida que avanza la enfermedad renal.¹⁴ En este estudio se identificó 28.3% de autoinmunización, similar a la frecuencia de 28% que expone Pessoni y otros en 2018.¹⁰ La presencia simultánea de autoanticuerpos enmascara al aloanticuerpo, dificultando su identificación. En esta investigación dos pacientes fueron clasificados con anticuerpos indeterminados. Una de las razones por las cuales se dificulta la

Cuadro II. Distribución de los tipos de aloanticuerpos encontrados en los pacientes con insuficiencia renal crónica.

Aloanticuerpos	Recuento	Porcentaje
Anti E	1	0.78
Anti- A1	1	0.78
Indeterminado	2	1.56
Lu(a)	1	0.78
Negativo	123	96.09
Total	128	100.00

Cuadro III. Relación entre aloinmunización y el número de transfusiones.

Aloinmunización	Transfusiones					Total
	0	1	2-4	5-10	>10	
Negativo	76	29	15	2	1	123
Positivo	0	2	2	0	0	4
Total	76	31	17	2	1	127
Porcentaje del total	59.8	24.4	13.4	1.6	0.8	100

p = 0.078.

identificación de aloanticuerpos es la presencia de títulos bajos, los cuales aumentan cuando existe un nuevo contacto con el antígeno correspondiente¹⁰ y la inexistencia de paneles de células pertenecientes al sistema Diego, cuya frecuencia de antígenos y aloanticuerpos es importante dentro de la población ecuatoriana debido al alto grado de mestizaje existente, como menciona el estudio realizado en el año 2018, que indica la necesidad de la detección de este sistema en el país.¹⁵

La prueba de Coombs directa se realizó a los pacientes con transfusiones previas y que presentaron un autocontrol positivo, mostrando 9.8% de sensibilización de los eritrocitos *in vivo*, dato que se asemeja a la proporción dada por Meulenbroek y colaboradores en 2015, que va de 7 a 8% en pacientes con DAT positivo, pero sin evidencia ni signos clínicos de hemólisis, señalando como posibles causas la presencia de fracciones del complemento C3d o IgG;¹⁶ aunque Hendrickson y Tormey en 2014, aportan información adicional sobre una falsa reactividad de la prueba DAT asociada a fármacos o sustancias que tienden a modificar la superficie de los eritrocitos o al fenómeno de rouleaux.¹⁷

En la investigación de Do Valle-Neto y colaboradores, en 2018, se reportó un nivel de autoinmunización de 6.54% cercana a la obtenida en este estudio que fue de 9.8%; también demuestran que la tasa de autoinmunización en pacientes con aloanticuerpos es superior a los no aloimmunizados que fue del 29.16 y 2.32%, respectivamente.¹³ Estos datos difieren con los del presente estudio en donde se encontró mayor porcentaje de autoinmunización en los pacientes no aloimmunizados.

Con respecto a la distribución de los fenotipos antigénicos del sistema Rh CcDdEe, en este estudio se identificaron ocho combinaciones fenotípicas, siendo el de mayor frecuencia CDe/CDe (R1/R1) con 33.1%, estos resultados son similares al estudio realizado por Rojas y su grupo en 2015, donde el fenotipo más frecuente fue también el CDe/CDe con 32.5%.¹⁸ El conocimiento de los fenotipos del Rh es de suma importancia en medicina transfusional en virtud que protege a los pacientes de inmunizaciones innecesarias y es característico de cada población y etnia.^{18,19} En el análisis retrospectivo realizado por Pessoni y asociados en 2018, el aloanticuerpo encontrado con mayor frecuencia fue el anti-E;¹⁰ datos similares a los de este estudio en donde se determinó un aloanticuerpo anti-E (0.8%).

Se identificó también la existencia de subgrupos sanguíneos del antígeno «A», detectándose un aloanticuerpo anti-A1, el mismo que pudo formarse posterior a una transfusión sanguínea de concentrado de glóbulos rojos «A» incompatible, lo cual denota la importancia de

identificar los subgrupos sanguíneos como lo determinó la investigación realizada en donantes de sangre ecuatorianos que informó la existencia de 13% de subgrupos A2 y 2% de A2B, así como la aloimmunización de 2% en personas A2 y el 25% en las A2B.²⁰

El análisis de las variables: género, edad, número de transfusiones sanguíneas, tiempo de terapia de hemodiálisis y la patología de base de la insuficiencia renal crónica, no incidieron significativamente en la presencia de aloimmunización, similar a lo señalado en el estudio de Villa del 2012, en el que tampoco encontraron diferencias significativas entre la frecuencia de aloimmunización y estas variables.¹¹

Si bien no fue estadísticamente significativo, se encontró mayor proporción de aloanticuerpos en varones (3/4) que en mujeres (1/4) de diferentes rangos de edad y no se identificó aloimmunización en pacientes menores de 30 años, resultados similares a los obtenidos en el estudio de Do Valle-Neto y colaboradores publicado en 2018, donde la tasa de aloimmunización (17.56%) también fue superior en varones que en mujeres.¹³ Esto contrasta con lo publicado en la literatura que tiende a señalar que las mujeres son más propensas a presentar aloimmunización asociada a los embarazos.

Tampoco se observó relación entre la presencia de aloanticuerpos y el número de transfusiones sanguíneas debido a que la mayoría de la población presentó entre una, dos y cuatro transfusiones sanguíneas (24.4 y 13.4%, respectivamente). El estudio de Dinardo y asociados (2018) tampoco determinó correlación significativa entre las variables planteadas aun cuando el número de transfusiones era mayor a 6 y 10, haciendo alusión a los factores que desencadenan una aloimmunización, como son la genética de la persona, el nivel de exposición antigénica, condiciones clínicas y la capacidad de reacción del organismo.²¹

También se analizó a la anemia como factor predisponente al recibir transfusiones sanguíneas en los pacientes con IRC, encontrando que 81.9% de la población había presentado anemia en el tiempo que fueron diagnosticados, dato que concuerda con lo publicado en la literatura que señala que alrededor de 90% de pacientes con IRC en fases avanzadas de la enfermedad presentan anemia por deficiencia de eritropoyetina. Sin embargo, se observó que únicamente 40.2% de pacientes que presentaron anemia recibieron transfusiones en algún momento y que 41.7% de pacientes con anemia no recibieron sangre, lo que puede estar asociado a los tratamientos que incluyen la administración de eritropoyetina para tratar de corregir el grado anémico del paciente sin acudir a transfusiones sanguíneas.²²

Ante estos resultados es necesaria la identificación y rastreo de aloanticuerpos, así como la fenotipificación del sistema Rh de forma rutinaria en pacientes que requieren transfusiones sanguíneas; además de que esta información va a constituir un aporte al sistema nacional de bancos de sangre para la creación de nuevas políticas de calidad.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimiento al personal de salud y pacientes del Centro Médico Familiar Integral y Especialidades Diálisis «La Mariscal» por permitir y aceptar la realización de este estudio. A la licenciada Martha Gabela y personal del Banco de Sangre del Hospital Carlos Andrade Marín por el apoyo técnico recibido en la interpretación y realización de las pruebas inmunohematológicas y al CISEAl por el apoyo técnico aportado a este estudio.

REFERENCIAS

1. Wetmore JB, Peng Y, Monda KL, Kats AM, Kim DH, Bradbury BD et al. Trends in anemia management practices in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis: a retrospective cohort analysis. *Am J Nephrol.* 2015; 41 (4-5): 354-361.
2. Yabu JM, Anderson MW, Kim D, Bradbury BD, Lou CD, Petersen J et al. Sensitization from transfusion in patients awaiting primary kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28 (11): 2908-2918.
3. Brand A. Immunological complications of blood transfusions. *Presse Med.* 2016; 45 (7-8 Pt 2): e313-e324.
4. Tanhehco YC, Berns JS. Red blood cell transfusion risks in patients with end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2012; 25 (5): 539-544.
5. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Estadísticas en Salud 2014. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/camasy-egresos-hospitalarios/>
6. Mishra MN, Baliga KV. Significance of panel reactive antibodies in patients requiring kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013; 24 (3): 495-499.
7. Golffed J. Microtécnica de aglutinación en gel 2014. Disponible en: http://donasangre.uy/wp-content/uploads/2014/07/Microtecnica_de_Aglutinacion_en_Gel.pdf
8. Checa-Torres JA. Determinación de la frecuencia de aloanticuerpos en pacientes hematológicos multitransfundidos que acuden a dos centros de salud en Quito, en el año 2012 [Tesis]. Quito, Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2013. pp. 48-57.
9. American Association of Blood Banks. Manual Técnico de la AABB. [aut. libro] Chaou S, Westhoff C. Control de calidad-métodos. USA: s.n.; 2012. pp. 1-8.
10. Pessoni LL, Ferreira MA, Rodrigues da Silva JC & Correia de Alcântara KC. Red blood cell alloimmunization among hospitalized patients: transfusion reactions and low alloantibody identification rate. *J Hematol Thromb.* Available online 22 May 2018.
11. Villa PMI, Pérez ER, Cardona AJ. Detección de anticuerpos irregulares en pacientes transfundidos en una clínica de Medellín, Colombia entre 2007-2010. *Hechos Microbiológicos.* 2012; 3 (2): 17-24
12. Olier-Castillo D, Osorio R, Lever T, Delgado G, Jiménez M, Primera AS et al. Frecuencia de anticuerpos irregulares en pacientes dializados que asisten a una unidad renal de la ciudad de Cartagena y su relación con factores de riesgo. *Ciencia y Salud Virtual.* 2012; 4 (1): 12-20.
13. Valle Neto OGD, Alves VM, Pereira GA, Moraes-Souza H, Martins PRJ. Clinical and epidemiological profile of alloimmunized and autoimmunized multi-transfused patients against red blood cell antigens in a blood center of Minas Gerais. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2018; 40 (2): 107-111.
14. Tecklenborg J, Clayton D, Siebert S, Coley SM. The role of the immune system in kidney disease. *Clin Exp Immunol.* 2018; 192 (2): 142-150.
15. Góngora FB, Chiriboga-Ponce RF. Frecuencia del antígeno y aloanticuerpos del sistema Diego en donantes de sangre. *Gac Med Mex.* 2018; 154 (1): 16-21.
16. Meulendroek EM, Wouters D, Zeerleder SS. Lyse or not to lyse: Clinical significance of red blood cell autoantibodies. *Blood Rev.* 2015; 29 (6): 369-376.
17. Hendrickson JE, Tormey CA, Shaz BH. Red blood cell alloimmunization mitigation strategies. *Transfus Med Rev.* 2014; 28 (3): 137-144.
18. Vásquez-Rojas M, Castillo-Espinosa D, Pavez-Espinoza Y, Maldonado-Rojas M, Mena-Leiva A. Frecuencia de antígenos del sistema sanguíneo Rh y del sistema Kell en donantes de sangre. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2015; 31 (2): 160-171.
19. Muñoz-Díaz E, Cotorruelo C, Noguez N. Inmunohematología básica y aplicada. Santiago de Cali: Feriva; 2014. ISBN: 978-958-46-4106-9.
20. Parra-Jaramillo K, Chiriboga-Ponce RF. Frecuencia de subgrupos del antígeno A en donantes voluntarios de sangre. *Gac Med Mex.* 2018; 154 (1): 22-25.
21. Dinardo CL. Red blood cell alloantibodies and autoantibodies: different presentation, same physiopathology. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2018; 40 (2): 99-100.
22. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojedaa R, Górriz JL, Portolé JM. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *Aten Primaria.* 2018; 50 (1): 60-64.