

La transfusión de hematíes de fenotipo idéntico: ¿a quién y cuándo?

Muñiz-Díaz Eduardo*

La incidencia de aloinmunización en los pacientes transfundidos es baja (en torno a 1-1.5%), con la excepción de los pacientes politransfundidos donde la incidencia es mucho más elevada (8-76%). La variabilidad de esta incidencia se debe en parte a la enfermedad de base del paciente. Por ejemplo, en pacientes oncohematológicos la incidencia se estima en 9%, pero en pacientes afectados de drepanocitosis puede superar el 36%. Se estima que aproximadamente 20% de los pacientes con anemia hemolítica autoinmune producen aloAcs, y algunos autores han identificado la presencia de una enfermedad autoinmune subyacente (28%) como un factor determinante entre los pacientes que acaban desarrollando anticuerpos (Acs) frente a antígenos (Ags) raros, o bien múltiples Acs.

Se ha comprobado que la aparición de aloAcs clínicamente significativos tiene lugar durante las 10-15 primeras transfusiones y este fenómeno se correlaciona más con la capacidad de respuesta inmune de cada individuo que con el número de unidades transfundidas.

Históricamente, hemos empleado el término «respondedores» para referirnos a pacientes que producen Acs tras las primeras transfusiones y, a veces, tras una sola transfusión. Cuando ya han produ-

cido un primer anticuerpo en poco tiempo pueden producir otros. Por el contrario, se ha empleado el término de «no respondedores» para los pacientes que no son capaces de producir anticuerpos con las primeras transfusiones y que, probablemente, en la mayoría de casos, ya no lo harán.

Hoy en día, no disponemos de marcadores que nos permitan diferenciar un potencial «respondedor» de un «no respondedor», lo que impide establecer una estrategia para la prevención de la aloinmunización en los pacientes «respondedores». No obstante, los pacientes que, por razón de su enfermedad de base, van a tener que transfundirse repetidamente a lo largo de su vida, o durante un periodo de la misma, pueden beneficiarse de la transfusión de hematíes de fenotipo idéntico más allá de la compatibilidad habitual para los grupos ABO y Rh(D). Esta estrategia puede evitar la aloinmunización eritrocitaria y facilitar el manejo transfusional de estos pacientes que deben seleccionarse de forma rigurosa.

Por otro lado, se sabe que el título de los Acs eritrocitarios tiende a disminuir con el paso del tiempo: de 30-50% no son detectables al año de su aparición y 50% son indetectables por los métodos de detección de pruebas de compatibilidad de uso

* Jefe de la División de Inmunohematología, Banco de Sangre y Tejidos. Barcelona, España.



más habitual, después de 10 o más años, a pesar de que persiste la memoria inmunológica y, por tanto, la capacidad de respuesta inmediata cuando el paciente vuelve a entrar en contacto con el correspondiente antígeno (Ag) (respuesta anamnésica). Los Acs que con mayor frecuencia producen este fenómeno son los de especificidad anti-Jk^a, anti-C y anti-e, con el consiguiente riesgo de presentar una reacción hemolítica retardada ante una nueva transfusión si no son tenidos en cuenta.

La determinación del fenotipo eritrocitario del paciente, con el grado de extensión que corresponde según el diagnóstico del paciente, siempre debe realizarse antes de la primera transfusión. Si el paciente ha sido transfundido en los últimos tres meses habrá que valorar en cada caso la conveniencia de realizar un análisis del genotipo eritrocitario.

La disponibilidad del fenotipo del paciente es útil para la selección de los hematíes a transfundir, pero también puede ayudarnos a orientar la posible especificidad o especificidades desarrolladas por el paciente, en el caso de que éste llegue a sensibilizarse.

Pacientes sin antecedentes de aloinmunización candidatos a recibir hematíes fenotipados de forma profiláctica

La inmunogenicidad de los diferentes Acs de los eritrocitos no es homogénea, es decir, la probabilidad estadística de que un receptor genere aloAcs, frente a los Acs presentes en los hematíes transfundidos, varía en función del Ag que se considere. El Ag más inmunogénico es el RhD, seguido por el antígeno Kell. La inmunogenicidad del resto de antígenos se expresa respecto a la del antígeno Kell, que se considera de uno (*Tabla 1*).

Pacientes afectos de hemoglobinopatías estructurales (drepanocitosis, talasemia mayor), anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmune y síndromes mielodisplásicos (excepto anemia refractaria simple)

En este grupo de pacientes resulta especialmente importante determinar el fenotipo eritrocitario extensivo antes de la primera transfusión: ABO, Rh (D,

C, E, c, e), Kell, Kidd, Duffy y Ss. En los enfermos con drepanocitosis, talasemia mayor y anemia aplásica, puesto que son candidatos a múltiples transfusiones a lo largo de su vida y tienen mayor riesgo de aloinmunización (no inmunodeprimidos), en caso de no disponer del fenotipo, y si la transfusión previa se realizó en los últimos tres meses, cabe la posibilidad de determinar el genotipo eritrocitario.

Grado de compatibilidad a exigir en los hematíes a transfundir

1. En general, es suficiente respetar el fenotipo Rh (D, C, E, c, e) y Kell.
2. Si el stock de sangre fenotipada lo permite se aconseja respetar, además, la compatibilidad para los sistemas Kidd, Duffy y Ss.
3. En el momento que aparezca un primer anticuerpo (paciente «respondedor») habrá que intentar respetar sistemáticamente la compatibilidad para los sistemas ABO, Rh (D, C, E, c, e), Kell, Kidd, Duffy y Ss.
4. Cuando no se disponga de suficientes hematíes extensivamente fenotipados, se establecerá, si es posible, el siguiente orden de prioridad: RhD, Kell, Jk^a/RhE, Rhc, Rhe, Fy^a, RhC, S, s, Fy^b, Jk^b.

Tabla 1: Inmunogenicidad comparativa de los diferentes antígenos eritrocitarios.

Antígeno	Score
K	1.000
Cw	0.700
Lu ^a	0.400
Jk ^a	0.370
E	0.350
V	0.210
Le ^a	0.160
P ₁	0.120
c	0.097
M	0.090
Le ^b	0.089
e	0.071
Fy ^a	0.064
C	0.055
s	0.014
S	0.013
N	0.007
Fy ^b	0.005
Jk ^b	0.004

5. En pacientes no sensibilizados que requieren una transfusión urgente, debe valorarse muy rigurosamente si un retraso en la transfusión motivado por la búsqueda de hematíes de fenotipo compatible puede comprometer el estado del paciente, en cuyo caso es preferible transfundir lo antes posible con los hematíes disponibles en ese momento (ABO, RhD compatibles) con prueba cruzada negativa en fase de antiglobulina.
6. Las diferencias antigénicas existentes entre las personas pertenecientes a diferentes grupos étnicos (pacientes de origen africano, donantes de origen caucásico) pueden complicar el hallazgo de determinados fenotipos compatibles, por lo que se recomienda:
 - a. Transfundir Rh y Kell compatible. El fenotipo Rh puede ser rr si el paciente es de fenotipo R₀.
 - b. Si el stock de sangre fenotipada lo permite, respetar así mismo los fenotipos: Kidd y Ss.
 - c. El fenotipo Fy(a-b-) no se tendrá en cuenta mientras el paciente no haya producido algún aloAc contra los Ags de este sistema.

Pacientes afectos de otros procesos hematológicos como leucosis agudas o crónicas, o mieloma múltiple

La mayoría de estos pacientes cuando se sensibilizan producen anticuerpos con especificidades Rh y Kell.

Grado de compatibilidad a exigir en los hematíes a transfundir

1. Se respetará exclusivamente la compatibilidad para los Ags del sistema Rh (D, C, c, E, e) y el Ag Kell.

Pacientes de sexo femenino hasta los 50 años de edad

Aunque potencialmente cualquier anticuerpo puede producir enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN), en la práctica clínica son muy pocos los que en realidad pueden inducir un episodio grave. Los Acs de especificidad anti-D, anti-c y anti-K

continúan siendo los que más a menudo producen formas graves de esta enfermedad.

Se ha observado que un elevado porcentaje de las gestantes en las que se detectan las especificidades anti-c y anti-K presentan antecedentes transfusionales y, además, los fetos y/o recién nacidos de estas mujeres suelen presentar formas más graves de la enfermedad.

Ambas observaciones han llevado a establecer una estrategia transfusional para todas las mujeres hasta los 50 años de edad (periodo fértil).

Grado de compatibilidad a exigir en los hematíes a transfundir

Respetar la compatibilidad para los Ags del sistema Rh (D, C, c, E, e) y el Ag Kell.

Pacientes con anticuerpos irregulares o historia previa de aloinmunización

En los pacientes aloinmunizados la selección de hematíes de fenotipo compatible vendrá condicionada por el significado clínico de los aloAcs eritrocitarios implicados, es decir, por su capacidad de producir una reacción hemolítica transfusional (RTH).

Si se trata de un aloAc con capacidad hemolítica probada, habrá que seleccionar hematíes carentes del correspondiente Ag. Por el contrario, ante aloAcs que carecen de significado clínico se debe prescindir del fenotipo de los hematíes a transfundir. Igualmente, en el caso de aloAcs que no son activos a 37 °C se puede prescindir de la compatibilidad y transfundir si la prueba cruzada en fase de antiglobulina ha resultado negativa.

Pacientes con aloanticuerpos clínicamente significativos (Tabla 2).

Transfundir hematíes fenotipados (carentes del Ag) y con prueba cruzada negativa en fase de antiglobulina.

En pacientes que presentan múltiples aloAcs, el orden de prioridad de los aloAcs a respetar en situaciones en las que no es factible respetar el fenotipo completo es el siguiente: RhD, Kell, Jk^a/RhE, Rhc, Rhe, Fy^a, RhC, S, s, Fy^b, Jk^b.

Tabla 2: Criterios de selección de hematíes para pacientes con aloanticuerpos.

Sistema de grupo sanguíneo	Anticuerpo
Carentes del antígeno y prueba cruzada compatible en fase de antiglobulina (37 °C)	
Rh	Anti-D, -C, -c, -E, -e
Kell (KEL)	Anti-K, -k, -Kp ^b , -Ku, -Js ^a
Kidd (JK)	Anti-Jk ^a , -Jk ^b , -Jk3
Duffy (FY)	Anti-Fy ^a , -Fy ^b , -Fy3
MNS	Anti-M (activo a 37 °C), -S, -s, -U
Lutheran (LU)	Anti-Lu ^b , -Lu3
Diego (DI)	Anti-Di ^b , Wr ^b
Scianna (SC)	Anti-Sc1
Colton (CO)	Anti-Co ^a
H	Anti-H (en individuos Oh)
Kx (XK)	Anti-Kx
I	Anti I (activo a 37 °C)
Vel	Anti-Vel
P	Anti-P, -PP ₁ ^{Pk} (-Tja)
AnWj	Anti-AnWj
Prueba cruzada compatible en fase de antiglobulina (37 °C)	
ABO	Anti-A ₁
Rh	Anti-Cw
Kell (KEL)	Anti-Kp ^a , -Uj ^a , -K17
MNS	Anti-M (no activo a 37 °C), -N, -Mi ^a
P	Anti-P ₁ (activo a 37 °C)
Lewis (LE)	Ati-Le ^a , -Le ^b , -Le ^{a+b}
Lutheran (LU)	Anti-Lu ^a
Diego (DI)	Anti-Wr ^a
H	Auto anti-I, Anti-HI
Cartwright (YT)	Anti -Yt ^b
Xg (XG)	Anti-Xg ^a
Dombrock (DO)	Anti-Do ^a , -Do ^b
Colton (CO)	Anti-Co ^b
Indian (IN)	Anti-In ^a
Hematíes menos incompatibles (o carentes del antígeno si el anticuerpo es muy fuerte)	
Cromer (CROM)	Anti-Cr ^a
Cartwright (YT)	Anti-Yt ^a
Dombrock (DO)	Anti-Gy ^a , -Hy, -Jo ^a
Ags alta incidencia no asignados a grupos sanguíneos	Anti-Lan, -At ^a , -Jr ^a ,
Lutheran (LU) (no -Lu ^b , -Lu3)	Otros anti -Lu
Indian (IN)	Anti-In ^b
Hematíes menos incompatibles	
Gerbich (GE)	Anti-Ge
Knops (KN)	Anti-Kn
Landsteiner-Wiener (LW)	Anti-LW ^a , -LW ^{ab}
John Milton Hagen (JMH)	Anti-JMH
Ags alta incidencia no asignados a grupos sanguíneos	Anti-Emm, -PEL, -ABTI, -Sd ^a
Er	Anti-Er ^a
P	Anti-LKE
Chido/Rodgers (CH/RG)	Anti-Ch ^a , -Rg
Carentes del Ag, pero por su rareza pueden usarse los menos incompatibles ¡Precaución!	
Colton (CO)	Anti-Co3
Ok (OK)	Anti-Ok ^a
MAM	Anti-MAM
Scianna (SC)	Anti-Sc3

Pacientes con aloanticuerpos que no requieren hematíes carentes del antígeno (Tabla 2)

Transfundir hematíes con prueba cruzada negativa en fase de antiglobulina (37 °C).

Pacientes con aloanticuerpos que sólo requieren hematíes carentes del antígeno si la intensidad de la reacción es fuerte (3+, 4+) (Tabla 2)

Si la intensidad de la reacción es muy fuerte habrá que intentar seleccionar hematíes carentes del Ag, pero en caso contrario podemos seleccionar los que den la prueba cruzada menos incompatible.

Pacientes con aloanticuerpos que permiten transfundir los hematíes con la prueba cruzada en fase de antiglobulina (37 °C) menos incompatible (Tabla 2)

Se trata de Acs que, en general, carecen de significado clínico. Se recomienda seleccionar los hematíes que den en fase de antiglobulina (37 °C) la prueba cruzada menos incompatible.

Pacientes con aloanticuerpos que idealmente habría que transfundir con hematíes carentes del antígeno, pero que su rareza exige transfundir hematíes con la prueba cruzada en fase de antiglobulina (37 °C) menos incompatible (Tabla 2)

La imposibilidad de encontrar hematíes carentes de estos Acs obliga a transfundir hematíes con la prueba cruzada en fase de antiglobulina (37 °C) menos incompatible.

En estos casos hay que extremar la precaución y transfundir lentamente, especialmente durante los primeros minutos de la transfusión.

Es importante valorar la recuperación real de la transfusión, realizando una determinación de la hemoglobina del enfermo a partir de los 15 minutos de la finalización de la misma (se espera un incremento de 0.8 g/dL en un enfermo de 70 kg, sin pérdidas sanguíneas, por cada unidad de concentrado de hematíes transfundida).

Asimismo, se efectuará un seguimiento a los 7-10 días, a fin de detectar precozmente una probable reacción hemolítica retardada.

Pacientes con aloanticuerpos dirigidos contra antígenos de alta incidencia (Tabla 3)

Los Acs reconocidos por estos aloAcs están presentes en 99.99% de los individuos.

La estrategia va a depender de la especificidad en concreto y de la intensidad de reacción que muestre el aloAc en la prueba cruzada. En muchos casos se podrán seleccionar los «hematíes menos incompatibles», es decir, los que presenten una positividad menos intensa en las pruebas de compatibilidad, pero algunos aloAcs van a requerir necesariamente la selección de hematíes carentes del Ag correspondiente (Tabla 2).

Situaciones no urgentes

Si se trata de un aloAc de significado clínico incierto (resultados controvertidos en la literatura respecto al significado clínico del aloAc) o cuando no se haya podido precisar la especificidad del aloAc presente en el paciente, se debería realizar un estudio *in vitro* de la capacidad lítica del aloAc.

Si el estudio demuestra que el aloAc no es hemolítico se seleccionarán para transfusión los hematíes con la prueba cruzada menos incompatible. Si, por el contrario, se trata de un aloAc clínicamente significativo, y se dispone de tiempo suficiente, pueden plantearse distintas opciones:

1. Alternativas a la transfusión sanguínea alogénica: programas de autotransfusión, técnicas de ahorro de sangre (en cirugía), tratamiento farmacológico, etcétera.
2. Estudiar el fenotipo eritrocitario de familiares (fundamentalmente, hermanos) para buscar un donante de fenotipo idéntico.
3. Consultar paneles nacionales e internacionales.

Situaciones urgentes

Es imprescindible asegurarse de que no existen otros aloAcs ocultos por el Ac de alta incidencia.

Tabla 3: Antígenos de alta incidencia (presentes en el 90-99.9% de los individuos).

Grupo sanguíneo	Antígenos
Incluidos en sistemas de grupos sanguíneos	
MNS	U, Ena, ENKT, "N", ENEP, ENEH, ENAV, ENDA, ENEV
Rh	Hr ^a , Hr, hr ^s , Rh29, hr ^b , Hr ^B , Rh39, Nou, Sec, Dav, MAR
Lutheran (LU)	Lu ^b , Lu3, Lu4, Lu5, Lu6, Lu7, Lu8; Lu11, Lu12, Lu13, Lu16, Lu17, Lu20, Lu21
Kell (KEL)	k, Kp ^b , Ku, Js ^b , K11, K12, K13, K14, K16, K18, K19, Km, K22, Tou, RAZ, KALT, KTIM, KYO
Duffy (FY)	Fy3, Fy4, Fy5, Fy6
Kidd (JK)	Jk3
Diego (DI)	Di ^b , Wr ^b
Cartwright (YT)	Yt ^a
Xg (XG)	CD99
Scianna (SC)	Sc1, Sc3, STAR, SCER, SCAN
Dombrock (DO)	Gy ^a , Hy, Jo ^a
Colton (CO)	Co ^a , Co3
Landsteiner-Wiener (LW)	LW ^a , LW ^{ab}
Chido-Rodgers (CH/RG)	Ch1, Ch2, Ch3, Ch4, Ch5, Ch6
H	H
Kx (XK)	Kx
Gerbich (GE)	Ge2, Ge3, Ge4
Cromer (CROM)	Cr ^a , Tc ^a , Dr ^a , Es ^a , IFC, CROV, CRAM
Knops (KN)	Kn ^a , McC ^a , Sl ^a , Yk ^a , Sl3
Indian (IN)	In ^b , INFI, INJA
Ok (OK)	Ok ^a
John Milton Hagen (JMH)	JMH, JMHK, JMHL, JMHG, JMHM
I	I
P ₁ /P ^k	P
Gill (GIL)	GIL
Junior (JR)	Jr ^a
Langereis (LAN)	Lan
Vel	Vel
CD59	CD59
Augustine	AUG
Kanno	KANNO
SID	SID
CTL2	CTL2
PEL	PEL
MAM	MAM
EMM	EMM
ABCC1	ABCC1
Incluidos en colecciones	
Cost	Cs ^a
Er	Er ^a
Incluidos en la serie 901	
AnWj, ABTI, LKE	

Para ello se realizarán técnicas de adsorción. Siempre que sea posible se deben transfundir hemáties de fenotipo idéntico al paciente o lo más similar posible, excepto para el Ag problema.

En el momento de la transfusión: administrar 0.4 g/kg de IgG ev + 100 mg de hidrocortisona ev,

6-8 h antes de la transfusión, y repetir 24 h más tarde. Transfundir tan lentamente como el estado del paciente lo permita. Monitorizar estrictamente al paciente durante toda la transfusión.

En cualquier caso, es importante valorar la recuperación real de la transfusión, realizando

una determinación de la hemoglobina del enfermo a partir de los 15 minutos de la finalización de la misma (se espera un incremento de 0.8 g/dL en un enfermo de 70 kg, sin pérdidas sanguíneas, por cada unidad de concentrado de hematíes transfundida). Asimismo, se efectuará un seguimiento a los 7-10 días, a fin de detectar precozmente una probable reacción hemolítica retardada.

Bibliografía

1. Castro O, Sandler SG, Houston-Yu P, Rana S. Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. *Transfusion*. 2002; 42 (6): 684-90.
2. Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM. Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion*. 1999; 39 (7): 763-771.
3. Tatari-Calderone Z, Minniti CP, Kratovil T, Stojakovic M, Vollmer A, Barjaktarevic I et al.. rs660 polymorphism in Ro52 (SSA1; TRIM21) is a marker for age-dependent tolerance induction and efficiency of alloimmunization in sickle cell disease. *Mol Immunol*. 2009; 47 (1): 64-70.
4. Zimring JC, Welniak L, Semple JW, Ness PM, Slichter SJ, Spitalnik SL et al. Current problems and future directions of transfusion-induced alloimmunization: summary of an NHLBI working group. *Transfusion*. 2011; 51 (2): 435-441.
5. Chou ST, Jackson T, Vege S, Smith-Whitley K, Friedman DF, Westhoff CM. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. *Blood*. 2013; 122 (6): 1062-1071.
6. Sippert EA, Visentainer JE, Alves HV, Rodrigues C, Gilli SC, Addas-Carvalho M et al. Red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease: correlation with HLA and cytokine gene polymorphisms. *Transfusion*. 2017; 57 (2): 379-389.
7. Compornolle V, Chou ST, Tanael S, Savage W, Howard J, Josephson CD et al. Red blood cell specifications for patients with hemoglobinopathies: a systematic review and guideline. *Transfusion*. 2018; 58 (6): 1555-1566.
8. Fasano RM, Meyer EK, Branscomb J, White MS, Gibson RW, Eckman JR. Impact of red blood cell antigen matching on alloimmunization and transfusion complications in patients with sickle cell disease: a systematic review. *Transfus Med Rev*. 2019; 33 (1): 12-23.
9. Meinders SM, Gerritsma JJ, Sins JWR, de Boer M, van Leeuwen K, Biemond BJ et al. Identification of genetic biomarkers for alloimmunization in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2019; 186 (6): 887-899.
10. Trompeter S, Massey E, Robinson S; Transfusion Task Force of the British Society of Haematology Guidelines Committee. Position paper on International Collaboration for Transfusion Medicine (ICTM) Guideline 'Red blood cell specifications for patients with hemoglobinopathies: a systematic review and guideline'. *Br J Haematol*. 2020; 189 (3): 424-427.