

Interferencias de los anticuerpos monoclonales en las pruebas de compatibilidad transfusional. Posibles soluciones

Muñiz Díaz Eduardo*

El empleo de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de diferentes hemopatías malignas está en auge. El ejemplo más paradigmático es el monoclonal anti-CD-38, inicialmente concebido para el rescate de los pacientes refractarios a las diferentes líneas de tratamiento del mieloma que, en poco tiempo, se ha situado en la primera línea de tratamiento. Anti-CD-38 es un anticuerpo monoclonal (Ac Mo) de clase IgG1_k que reacciona con la glicoproteína transmembrana CD38 que se encuentra altamente expresada en las células tumorales del mieloma. Esta misma proteína también se expresa débilmente en la membrana del hematíe, pero lo suficiente como para generar diversas interferencias en las pruebas pretransfusionales. La reactividad del Ac Mo presente en el plasma del paciente se hace patente en el escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI), en la identificación (IAI) y en las pruebas cruzadas (panaglutinina); por el contrario, la determinación del grupo ABO/Rh(D) no suele verse afectada. La prueba directa de la antiglobulina (PDATG), gene-

ralmente, es negativa, así como el autocontrol. La aglutinación se produce independientemente de la solución en la que estén diluidos los hematíes (solución salina, soluciones de baja fuerza iónica), del uso de potenciadores de la reacción antígeno/anticuerpo como el PEG, o del soporte empleado para la realización de las pruebas de compatibilidad (tubo de hemólisis, columna, microplacas). Estas interferencias pueden observarse hasta seis meses después de finalizado el tratamiento.

Los métodos que se han venido empleando para mitigar estas interferencias son fundamentalmente de dos tipos: los que desnaturalizan o bloquean a la proteína CD38 expresada en la membrana del hematíe y los que intentan neutralizar el Ac Mo presente en el plasma del paciente. Entre los primeros, se ha impuesto el tratamiento de los hematíes con ditiotritol (DTT) (0.2 mol/L) que, si bien no consigue unos resultados totalmente satisfactorios, la sencillez del procedimiento y su bajo coste lo han convertido en el procedimiento más extendido en los servicios

* Consultor Senior en Transfusión e Inmunohematología. Barcelona. España.

Citar como: Muñiz DE. Interferencias de los anticuerpos monoclonales en las pruebas de compatibilidad transfusional. Posibles soluciones. Rev Mex Med Transfus. 2025; 17 (s1): s51-s53. <https://dx.doi.org/10.35366/121326>



de transfusión. Uno de los inconvenientes del DTT es que la desnaturalización de la proteína CD38 se acompaña de la de otras proteínas en las que se encuentran diversos polimorfismos de grupos sanguíneos eritrocitarios, de manera que, si el paciente es portador de un aloanticuerpo frente a algunos de los antígenos eritrocitarios afectados, no es posible su identificación. Por su importancia clínica destaca el caso de la proteína Kell que, una vez desnaturalizada, no permite la identificación de anticuerpos frente a los antígenos expresados en la misma, incluyendo los anticuerpos anti-K. Este problema se soslaya seleccionando y transfundiendo hematíes de fenotipo K- que podemos encontrar hasta en 91% de individuos caucásicos y 98% de los de origen africano. En este caso, el problema se compensa, en parte, por el hecho de que estos anticuerpos son poco habituales, pero sin duda es uno de los inconvenientes del uso de DTT, especialmente en pacientes con antecedentes obstétricos y/o transfusionales. Se han ensayado diferentes procedimientos en los que la proporción de DTT varía en función del volumen de hematíes a tratar, con el objetivo de conseguir la máxima desnaturalización posible de CD38 con el menor grado posible de hemólisis, que habitualmente dificulta la lectura y la interpretación de los resultados obtenidos tras el tratamiento. Una de estas fórmulas está diseñada para el tratamiento de un vial completo de hematíes (25 μ L de DTT 0.2 M por 30 μ L de hematíes concentrados), lo que permite disponer de los correspondientes viales de hematíes de cribado, o del panel completo, previamente tratados con DTT, sin tener que improvisar la preparación de la solución de DTT en el momento en que aparece la muestra del paciente tratado con anti-CD38.

El Dara-Ex (fragmento Fab contra la proteína CD38) es un reactivo comercial que actúa bloqueando a la proteína CD38, lo que impide la reacción del anticuerpo anti-CD38 cuando el plasma del paciente se enfrenta a hematíes previamente tratados. La ventaja de este método es

que no se ve comprometida la identificación de otros antígenos eritrocitarios, ni tampoco produce hemólisis. En sentido opuesto está el hecho de su mayor coste, y que en algunos casos en los que el bloqueo no resulta suficiente, hay que recurrir al tratamiento con DTT. Globalmente se trata de un buen método, sencillo de emplear y con resultados, mayoritariamente, satisfactorios.

Para la neutralización de anti-CD38 en el plasma del paciente se proponen dos posibles tipos de reactivos: la proteína recombinante soluble (PRs) CD38 y los anticuerpos anti-idiotipo. La mezcla de cualquiera de los dos reactivos con el plasma del paciente supone la neutralización del Ac Mo, y la eliminación de la interferencia inicial. Después de un largo proceso de producción y de evaluación, la PRs CD38 ha sido comercializada. En la literatura reciente existen diferentes publicaciones en formato de comunicaciones a congresos en las que se evalúa la eficacia de esta propuesta comparada con la de otros métodos. En general, la neutralización es exitosa (> 98% de casos), y técnicamente muy sencilla de realizar. El mayor inconveniente, más allá del coste, es la dificultad para identificar algunas especificidades anti-Fy, lo que puede soslayarse seleccionando hematíes de fenotipo Fy idéntico al del paciente, o Fy(a-), si éste se desconoce.

Todavía en fase de evaluación clínica está un anticuerpo anti-idiotipo, próximo a comercializarse, que se presenta como una herramienta muy prometedora por su sencillez técnica y por los excelentes resultados obtenidos hasta el momento, sin pérdida de anticuerpos. La neutralización es posible con diferentes tipos de anti-CD38 (daratumumab, isatuximab), pero cada nueva clona de anti-CD38 va a exigir la producción un anticuerpo anti-idiotipo específico. Queda por definir el coste.

Anti-CD47 (Hu5F9-G4 o magrolimab) fue el siguiente anticuerpo incorporado al arsenal terapéutico para su uso en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA), el linfoma no Hódgkin y algunos tumores sólidos. En este caso, se trata de una inmunoglobulina IgG₄, dirigida contra la

molécula CD47, presente en las plaquetas y, de forma muy intensa, en los hematíes. Esto hace que las interferencias generadas en las pruebas de compatibilidad sean superiores a las generadas por anti-CD38, afectando al EAI y la IAI, pero también al tipaje ABO, a la PDATG y al autocontrol. En este caso, el tratamiento de los hematíes con DTT no resultó efectivo. En una primera fase, se encontró una solución muy efectiva, como era el uso de una antiglobulina humana carente de IgG₄, con la que desaparecían las diferentes interferencias mencionadas. Más tarde, esta eficaz estrategia dejó de funcionar cuando, sin ninguna advertencia previa, se comercializa un nuevo anti-CD47 modificado (proteína de fusión ALX148) en el que el fragmento Fc correspondía a una subclase IgG₁, sembrando el desconcierto entre los usuarios que creían haber superado todos los problemas generados por anti-CD47. Actualmente, coexisten los dos tipos de anticuerpos anti-CD47, y es fundamental conocer la subclase de IgG para escoger el método de mitigación más adecuado. En el caso del anti-CD47 modificado, sólo disponemos de las adsorciones diferenciales para intentar revertir las interferencias. Una PRS CD47 está siendo evaluada, y los primeros resultados indican que esta es capaz de neutralizar al Ac Mo sin pérdida de aloanticuerpos, si bien el número de muestras empleadas hasta el momento es limitado.

Por el momento, el desarrollo del anti-CD47 ha sido interrumpido. La aparición de efectos secundarios graves, así como un aumento del riesgo de mortalidad por infecciones y fallo respiratorio, llevó a la FDA (*Food and Drug Administration*) a cancelar temporalmente los ensayos clínicos para el tratamiento de la LMA y los síndromes mielodisplásicos. Posteriormente, el fabricante decidió abandonar la producción de Magrolimab (2024). En enero de 2025, todos los ensayos, incluidos los de tumores sólidos, fueron cancelados, así como el proceso de producción de este Ac Mo. Actual-

mente, el foco se ha desplazado hacia el desarrollo de anticuerpos monoclonales de estructura diferente, del tipo de los anticuerpos biespecíficos o de proteínas de fusión SIRP α /CD20, con los que se espera conseguir un mayor nivel de seguridad y eficacia potencial.

Uno de los puntos más críticos para la seguridad de los pacientes bajo tratamiento es la buena y permanente comunicación entre los médicos prescriptores y el servicio de transfusión. Este último debe conocer que el paciente a transfundir está recibiendo anti-CD38 para poder llevar a cabo las pruebas de compatibilidad específicas que requieren estos pacientes. De no ser así, los resultados obtenidos en las pruebas pretransfusionales estándar conducirán a un diagnóstico inmunohematológico erróneo, a la realización de múltiples pruebas complementarias innecesarias y a una demora en la transfusión. Para evitar esta situación es fundamental la realización de un estudio basal en el paciente que va a ser tratado con anti-CD38 consistente en: 1) la determinación del grupo ABO/Rh(D), el EAI y, si procede, la IAI; 2) un fenotipo extendido que abarque los antígenos clínicamente significativos más comunes de los sistemas Rh (C, c, E, e), Kell (K, k), Duffy (Fy^a, Fy^b), Kidd (Jk^a, Jk^b) y MNSs (S, s); 3) si el paciente ha sido transfundido en los últimos tres meses, o si los resultados del fenotipo no son satisfactorios, debe realizarse un genotipo eritrocitario. Posteriormente, cuando se requiera transfundir, las pruebas de compatibilidad a realizar (el número de pruebas y el grado de complejidad) dependerán de la existencia o no de antecedentes transfusionales y/o de antecedentes obstétricos en los pacientes, y de que se detecten o no aloanticuerpos eritrocitarios en el EAI. A menos que la información sea veraz e inequívoca, es preferible actuar como si estos antecedentes hubieran podido existir, y proceder con la estrategia más completa y segura para el paciente.