



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIAPAS
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CAMPUS IV**



**RASTREO DE ANTICUERPOS IRREGULARES DE PACIENTES
POLITRANSFUNDIDOS QUE ACUDEN AL HOSPITAL GENERAL DE ZONA 1 DEL
IMSS.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS EN BIOQUÍMICA
CLÍNICA**

PRESENTA

JANETH ALICIA CITALÁN AGUILAR PS1826.

DIRECTOR DE TESIS

M. en C. ABRAHAM CUAUHEMOC GÓMEZ CHOEL.

CO-ASESOR DE TESIS :

Dr. en C. RODRIGO DE LA CRUZ CALDERÓN.

Tapachula De Córdoba y Ordóñez, Chiapas; Noviembre del 2024.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIAPAS

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, CAMPUS IV
DIRECCIÓN**



Tapachula, Chis., a
15 de agosto del 2024
Oficio No. FCQ/D/0451/2024

Q.F.B. JANETH ALICIA CITALÁN AGUILAR
PASANTE DE LA MAESTRIA EN CIENCIAS EN BIOQUIMICA CLINICA.
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS CAMPUS IV; UNACH.
P R E S E N T E.-

DE ACUERDO CON LA RESPUESTA QUE EMITIERON LOS SINODALES QUE REVISARON EL PROYECTO DE TESIS PROFESIONAL TITULADO: **“RASTREO DE ANTICUERPOS IRREGULARES DE PACIENTES POLITRANSFUNDIDOS QUE ACUDEN AL HOSPITAL GENERAL DE ZONA 1 DEL IMSS”**, ME ES GRATO INFORMARLE QUE SE LE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE LA MISMA.

ASI COMO TAMBIEN, ME PERMITO INFORMAR A USTED QUE DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 346 DEL ESTATUTO INTEGRAL DE ESTA UNIVERSIDAD EL JURADO ASIGNADO PARA SU EXAMEN PROFESIONAL QUEDA INTEGRADO DE LA SIGUIENTE MANERA:

DR. MIGUEL ÁNGEL HERNÁNDEZ BALBOA	PRESIDENTE
M.C. ELEAZAR SERRANO GUZMÁN	SECRETARIO
M.C. ABRAHAM CUAUHEMOC GOMEZ CHOEL	VOCAL

ATENTAMENTE
“POR LA CONCIENCIA DE LA NECESIDAD DE SERVIR”

DR. LUIS MIGUEL CANSECO AVILA
DIRECTOR



CAMPUS IV
Facultad de Ciencias Químicas
Tapachula de Córdova
Ordóñez, Chiapas.

C.c.p. Archivo/minutario.



Código: FO-113-05-05

Revisión: 0

CARTA DE AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DE LA TESIS DE TÍTULO Y/O GRADO.

La alumna (s) o él alumno (s) Janeth Alicia Citalán Aguilar, autora (s) o autor (es) de la tesis bajo el título de Rastreo de Anticuerpos Irregulares de Pacientes Politransfundidos que acuden al Hospital General de Zona 1 del IMSS presentada y aprobada en el año 2024 como requisito para obtener el título o grado de Maestra En Ciencias En Bioquímica Clínica, autorizo licencia a la Dirección del Sistema de Bibliotecas Universidad Autónoma de Chiapas (SIBI-UNACH), para que realice la difusión de la creación intelectual mencionada, con fines académicos para su consulta, reproducción parcial y/o total, citando la fuente, que contribuya a la divulgación del conocimiento humanístico, científico, tecnológico y de innovación que se produce en la Universidad, mediante la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Consulta del trabajo de título o de grado a través de la Biblioteca Digital de Tesis (BIDITE) del Sistema de Bibliotecas de la Universidad Autónoma de Chiapas (SIBI-UNACH) que incluye tesis de pregrado de todos los programas educativos de la Universidad, así como de los posgrados no registrados ni reconocidos en el Programa Nacional de Posgrados de Calidad del CONACYT.
- En el caso de tratarse de tesis de maestría y/o doctorado de programas educativos que sí se encuentren registrados y reconocidos en el Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT), podrán consultarse en el Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma de Chiapas (RIUNACH).

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas; a los 11 días del mes de Noviembre del año 2024.

Janeth Alicia Citalán Aguilar

Nombre y firma de la alumna (s) o él alumno (s)

DEDICO ESTE TRABAJO

A Díos

Creador, proveedor, sustentador y soberano de toda la creación, por la vida y salud; y por darme la oportunidad de cumplir una meta más en mi formación académica.

A mi hijo

Por su paciencia y apoyo incondicional y por su interés en ir aprendiendo a mi par en este camino llamado vida.

A mis padres y hermana

Por su apoyo incondicional y por alentarme a superarme cada día.

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis

M.C Abraham Cuauhtémoc Gómez Choel, por la confianza, el apoyo y los consejos durante la realización de este trabajo.

A mi asesor

DR. Rodrigo De La Cruz Calderón. Por su colaboración, apoyo y orientación en la revisión de este trabajo.

A mis sinodales

MC. Eleazar Serrano Guzmán, DR. Miguel Ángel Hernández Balboa y MC. Manuel Elorza Claros, por su apoyo en la revisión de este trabajo.

ATENTAMENTE

Q.F.B. Janeth Alicia Citalán Aguilar.

ÍNDICE

Índice de tablas	7
Índice de figuras	8
Índice de gráficas	8
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1 Reacciones postransfusionales	11
1.1.1 Principio inmunológico de la transfusión	12
1.1.1.2 Antígenos	12
1.1.1.3 Anticuerpos	12
1.1.2 Regulación de la respuesta inmune	14
1.1.3 Hipersensibilidad	14
1.2 Naturaleza de los anticuerpos	16
1.3 Rastreo de anticuerpos irregulares	19
1.4 Métodos de identificación	20
1.4.1 Test de Antiglobulina Directa (PAD)	20
1.4.2 Técnicas en columna de gel	22
2. MARCO TEÓRICO	24
2.1 Sistemas sanguíneos	24
2.1.1 Sistema AB0 y Anticuerpos Anti AB0	27
2.1.2 Sistema Rh y Anticuerpos del sistema Rh	31
2.2 Sistema Lewis	36
2.2.1 Anticuerpos del sistema Lewis	38
2.3 Sistema MNS	39
2.3.1 Anticuerpos del sistema MNS	39
2.4 Sistema Diego	40
2.4.1 Anticuerpos del sistema Diego	41
2.5 Sistema Kell	42
2.5.1 Anticuerpos del Sistema Kell	43
2.6 Sistema Duffy	43

7.6.2.1 Reactivos	56
7.6.2.2 Muestras	57
7.6.2.3 Procedimiento de la prueba	57
7.6.3 Prueba Indirecta de antiglobulina (PAI)/ Identificación de anticuerpos.	57
7.6.3.1 Reactivos	57
7.6.3.2 Muestras	57
7.6.3.3 Procedimiento de la prueba	57
7.6.3.4 Interpretación de resultados escrutinio e identificación de anticuerpos.	58
7.6.3.4.1 Principio	58
7.6.3.4.2 Reacciones para detección de anticuerpos	58
7.7 Variables de estudio y análisis estadístico	59
7.7.1 Variables dependientes	59
7.7.2 Variables independientes	59
7.7.2.1 Numéricas	59
7.7.2.2 Categóricas	59
7.7.3 Análisis estadístico	60
8. RESULTADOS	61
9. DISCUSIÓN	69
10. CONCLUSIONES	73
11. BIBLIOGRAFÍA	75
12 ANEXOS	79
12.1 Carta de consentimiento informado	79
12.2 Cuestionario aplicado	80

ÍNDICE DE TABLAS

		Página
Tabla 1	Sistemas de grupos sanguíneos eritrocitarios.	26
Tabla 2	Sistema AB0 y sus anticuerpos.	30
Tabla 3	Sistema Rh y sus antígenos.	32
Tabla 4	Fenotipos y genotipos del Sistema Lewis.	37
Tabla 5	Porcentaje de aloanticuerpos en pacientes aloinmunizados de acuerdo a su patología.	63
Tabla 6	Porcentaje de aloanticuerpos en pacientes aloinmunizados de acuerdo al sexo.	64
Tabla 7	Porcentaje de aloanticuerpos en pacientes aloinmunizados de acuerdo al grupo etario.	65
Tabla 8	Porcentaje de aloanticuerpos en pacientes aloinmunizados de acuerdo al número de transfusiones recibidas.	66
Tabla 9	Porcentaje de aloanticuerpos en pacientes aloinmunizados de acuerdo al grupo sanguíneo.	67
Tabla 10	Porcentaje de aloanticuerpos en pacientes aloinmunizados de acuerdo al tiempo de tratamiento.	67
Tabla 11	Porcentaje de aloanticuerpos en pacientes aloinmunizados de acuerdo a la unidad médica de procedencia.	68

ÍNDICE DE FIGURAS

		Página
Figura 1	Representación esquemática de las inmunoglobulinas G y M.	13
Figura 2	Representación esquemática de la interacción antígeno-anticuerpo	18
Figura 3	Representación esquemática de la prueba directa de antiglobulina humana (PAD).	22
Figura 4	Representación gráfica del principio de las tarjetas de gel.	23
Figura 5	Sistemas de grupos sanguíneos dispuestos en la membrana del eritrocito.	24
Figura 6	Representación esquemática de las moléculas de los antígenos A, B y H.	29
Figura 7	Representación del antígeno Lea y su precursor tipo 1H y del antígeno Leb y su precursor tipo 1H.	38

ÍNDICE DE GRÁFICAS

		Página
Gráfica 1	Frecuencia de aloinmunización en pacientes politransfundidos	61
Gráfica 2	Aloanticuerpos eritrocitarios identificados en pacientes politransfundidos.	62

1. INTRODUCCIÓN

La terapia transfusional es un procedimiento de vital importancia en áreas de la medicina, como ejemplo, la hemodinamia pues los diversos hemocomponentes funcionan como un mecanismo auxiliar en el proceso respiratorio de pacientes a quienes por alguna condición patológica no pueden elaborar sus propias células sanguíneas o en pacientes que han cursado con alguna pérdida sanguínea grave, y la hemoterapia es su único recurso para recuperar o mantener el equilibrio perdido del cuerpo. No obstante, su utilidad se reconocen efectos nocivos ocasionados por reacciones transfusionales, cuya aparición puede ser inmediata o tardía (Luna, 2005).

Sin embargo, como todo procedimiento médico, la transfusión sanguínea puede llegar a desencadenar efectos no deseados, siendo los más comunes el contagio de enfermedades infecciosas transmisibles como el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Virus de la Hepatitis B, Virus de la Hepatitis C, Sífilis, Brucella Sp, Chagas, Plasmodium, reacciones metabólicas, hemodinámicas y reacciones hemolíticas inmunes. Con el propósito de minimizar esos riesgos se recomiendan algunas pruebas diagnósticas pretransfusionales como: la serología contra enfermedades infecciosas, la hemoclasificación ABO y Rh del paciente y la unidad, pruebas cruzadas y la detección e identificación de anticuerpos irregulares (Higueta, 2019).

A estos efectos no deseados se les conoce clínicamente como reacciones adversas a la transfusión y pueden presentarse de forma leve a grave, manifestándose como urticaria, fiebre o choque anafiláctico, entre otros. Se adjudica a factores como la contaminación bacteriana del hemocomponente transfundido o la propia respuesta inmune desencadenada por la presencia de un antígeno o un anticuerpo desconocido

para el organismo del paciente. Esta respuesta se debe a una reacción antígeno-anticuerpo contra las diferentes células sanguíneas del paciente, de tal forma que se identifican anticuerpos contra antígenos, componentes leucocitarios, plaquetarios, eritrocitarios o del sistema Antígeno Leucocitario Humano (HLA), (Luna, 2005).

En el entorno de la medicina transfusional, el proceso en el cual se forman anticuerpos distintos del sistema ABO (anticuerpos irregulares), es llamado aloinmunización. Estos anticuerpos también se conocen como adquiridos o inmunes, y son el resultado de la exposición a antígenos desconocidos por el organismo del paciente, al momento de la transfusión, trasplante y en las mujeres por el embarazo (Mejía, 2018).

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 (Núñez et al, 2018).

Una transfusión sanguínea puede exponer al paciente a incontables antígenos extraños; los cuales tienen una alta capacidad para inducir la respuesta inmune y promover el desarrollo de anticuerpos en el receptor. El desarrollo de estos anticuerpos puede tener repercusiones médicas y clínicas significativas, en especial a pacientes que ocupan transfusiones constantemente. Los anticuerpos mencionados denotan relevancia clínica, pues podrían llegar a que el paciente desarrolle enfermedad hemolítica del recién nacido (EHR) o una reacción hemolítica transfusional (RHT), entre otras. Puesto que la incidencia de aloinmunización por transfusión en la

población de pacientes es baja, entre 1 y 1.5%, siendo mucho más variable en pacientes politransfundidos de 8 a 76% (Mejía, 2018).

1.1.-Reacciones postransfusionales.

En cuanto a las reacciones postransfusionales, las que más interesan son las de tipo inmunológico, como las siguientes (AABB, 2018):

- Inmunológicas inmediatas

Se las denomina inmediatas porque ocurren en menos de 24 horas, en este grupo se encuentran las reacciones hemolíticas inmediata, febril no hemolítica, alérgicas (urticaria y anafiláctica), daño pulmonar agudo asociado a la transfusión, entre otras (AABB, 2018).

- Inmunológicas tardías

Se las denomina tardías porque ocurren pasado las 24 horas, en este grupo se encuentran las reacciones hemolíticas tardías, enfermedad injerto versus huésped, púrpura postransfusional, inmunomodulación por transfusión y aloinmunización contra antígenos eritrocitarios, leucocitarios, plaquetarios y a proteínas plasmáticas (AABB, 2018).

Las reacciones adversas a la transfusión pueden ser diversas dependiendo de su tipo, con respecto al riesgo que corre el paciente al manifestar alguna reacción que puede ser desde una leve urticaria, la cual no requerirá tratamiento, reacciones alérgicas y de tipo anafiláctico, en las cuales será necesario medicar con antihistamínicos para controlar los efectos ocasionados, y siendo de las más graves la hemólisis intravascular; que origina hemoglobinuria, coagulación intravascular diseminada e hipotensión entre otros síntomas, los cuales de no ser controlados,

podrían generar daño renal lo que sería fatal para el paciente. Y sin dejar de mencionar las infecciones transmitidas directamente en las transfusiones como las del VIH, HTLV-I y II, hepatitis, sífilis, chagas y malaria (Rodillo, 2017).

1.1.1.- Principio inmunológico de la transfusión.

1.1.1.2.-Antígenos.

Por definición, un antígeno es aquella sustancia que al ingresar al organismo este mismo la reconoce como extraña, provocando el desarrollo de la respuesta inmune, la cual podría facilitar que se produzcan anticuerpos específicos que determinaran una reacción visible. Los antígenos de los grupos sanguíneos pueden ser proteínas o glicoproteínas dispuestas en la estructura de la membrana del eritrocito, y los anticuerpos reconocen las cadenas polipeptídicas o de carbohidratos y los glicolípidos. En su mayoría las proteínas de superficie son glicosiladas con excepción de las proteínas Rh y Kx. Los antígenos de los eritrocitos se pueden expresar exclusivamente en los eritrocitos (como en el caso de los antígenos Rh) o simultáneamente en otras células sanguíneas (como el antígeno P1) y en los tejidos (antígenos ABO) (Arbeláez, 2009).

1.1.1.3.- Anticuerpos.

Los anticuerpos también llamados inmunoglobulinas (Ig) son proteínas plasmáticas que se ubican en la fracción de las gammaglobulinas, siendo el producto de la respuesta inmune en la cual reacciona con el antígeno correspondiente de manera visible. Hay cinco tipos de inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Los

anticuerpos estructuralmente se conforman por cadenas de aminoácidos unidas mediante puentes peptídicos. Los anticuerpos IgG poseen en su estructura cuatro cadenas, dos pequeñas o livianas y dos más grandes o pesadas. A su vez, la IgM se compone estructuralmente de 10 cadenas livianas y 10 pesadas. **Fig.1.** (Arbeláez, 2009)

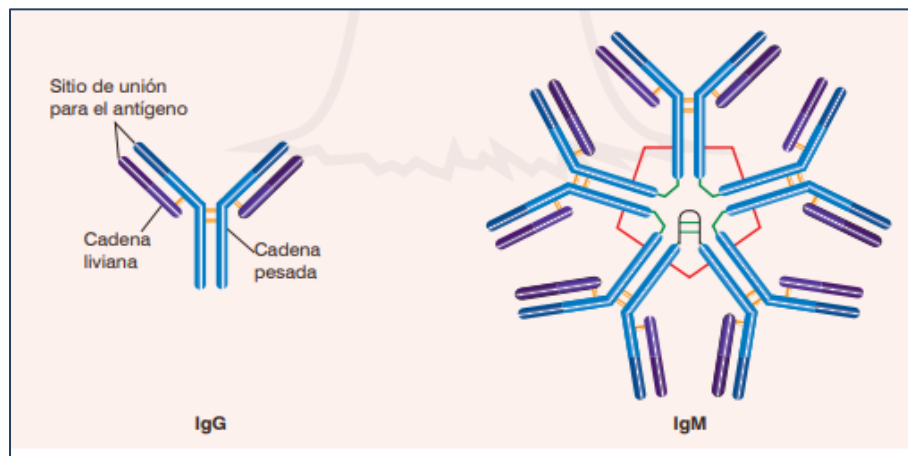


Fig. 1. Representación esquemática de las inmunoglobulinas G y M (Arbeláez, 2009).

Los elementos celulares de la sangre (hematíes, leucocitos y plaquetas), poseen en su membrana proteínas o polisacáridos que pueden actuar como antígeno y provocar la formación de anticuerpos en las personas que carecen de ellos, esta respuesta inmune a los antígenos extraños está mediada por linfocitos; en la terapia transfusional es de relevancia la respuesta humoral, ya que los antígenos son reconocidos por receptores en las células T, las cuales estimulan a los linfocitos B, lo que lleva a la producción celular y algunas permanecen como células de memoria, las

cuales con un segundo contacto o estimulo responden de forma rápida con la producción de anticuerpos, siendo esta respuesta más potente y específica (AABB, 2018).

En este contexto, las consecuencias clínicas de la aloinmunización van a depender del tipo de anticuerpo para estos casos sea de tipo (IgG o IgM), y su capacidad para estimular a la fracción del complemento derivando una hemólisis intravascular o extravascular. Los anticuerpos eritrocitarios pueden producir reacción hemolítica inmediata grave (anticuerpos ABO), menos grave o retardada (anticuerpos frente a otros antígenos) y la enfermedad hemolítica del recién nacido (AABB, 2018).

1.1.2.- Regulación de la respuesta inmune.

El sistema inmune requiere de un estricto control y autorregulación al objeto de que su funcionamiento sea lo más eficiente y ajustado a las necesidades defensivas de cada momento, pero sí estos fallan, se pueden producir una serie de alteraciones muy diversas que oscilan entre: un exceso de respuesta, que puede producir un proceso inflamatorio llamado hipersensibilidad, una deficiente regulación de lo que son antígenos propios y extraños, que puede conducir a un proceso de autoinmunidad, y un defecto de activación de la vigilancia inmunológica, que puede conducir a un déficit inmunitario caracterizado por la infección por gérmenes, aparición de tumores (AABB, 2018).

1.1.3.- Hipersensibilidad.

Las reacciones alérgicas son el resultado de las funciones óptimas del sistema inmunitario de cada individuo, mediante la formación de complejos inmunes entre

antígenos (Ag) y anticuerpos (Ac) o linfocitos sensibilizados. Dichas reacciones de hipersensibilidad se encuentran divididas en 4 tipos de las cuales las dos primeras son de importancia dentro de la medicina transfusional (AABB, 2018).

- **Hipersensibilidad tipo I.**

Conocida también como inmediata o anafiláctica, se observa principalmente en los padecimientos alérgicos que pueden ser producido por partículas como rinitis o asma, incluso picaduras de insectos, medicamentos entre otras sustancias que pueden ser dañinas para el ser humano. Este tipo de hipersensibilidad son reacciones en las que los antígenos se combinan con Inmunoglobulinas (IgE) específicos que se hallan fijados por su extremo (Fracción cristalizable) a receptores de la membrana de mastocitos y basófilos de sangre periférica, quedando sensibilizándolos y tras un segundo contacto al antígeno activa a estas células liberándose mediadores fisiológicos como histaminas, leucotrienos, heparina, provocando una contracción del músculo liso, vasodilatación, secreción de moco (anafilaxia), (AABB, 2018).

- **Hipersensibilidad tipo II.**

También conocida como reacción citotóxica o citolítica, y es mediada por anticuerpos de tipo IgG o IgM que, tras adherirse a la superficie celular, estimulan las rutas del sistema complemento provocando daños selectivos a las células o tejidos que disponen estos antígenos. Cuando se transfunden glóbulos rojos, las reacciones transfusionales son causadas por anticuerpos dirigidos a los antígenos de grupos sanguíneos. Dichos anticuerpos pueden ser naturales o resultantes de estímulos antigénicos anteriores por transfusiones sanguíneas, embarazos o trasplantes de órganos (Cortés et al, 2014).

- **Hipersensibilidad tipo III.**

Implica la formación de inmunocomplejos (por IgG) que no son eliminados de forma normal, acaban acumulándose y produciendo daños en los vasos sanguíneos, riñón y/o articulaciones (AABB, 2018).

- **Hipersensibilidad tipo IV.**

También se denomina hipersensibilidad de tipo retardada por ser más lenta que las demás (hasta varios días), este tipo de hipersensibilidad se encuentra mediada por Linfocitos Th1 (AABB, 2018).

1.2.- Naturaleza de los anticuerpos.

Para conocer la naturaleza de los anticuerpos presentes en una reacción transfusional es muy importante disponer de todos los antecedentes que de alguna manera afectan o provocan la producción de los mismos, tales como los transfusionales y, cuando se habla de mujeres, los gineco-obstétricos, para indagar respecto a una probable enfermedad hemolítica del recién nacido (Luna, 2005).

A los anticuerpos que definen los antígenos de los grupos sanguíneos, se les puede clasificar en tres tipos: aloanticuerpos, autoanticuerpos y anticuerpos heterólogos. Los aloanticuerpos, producidos por un individuo contra epítomos de antígenos presentes en otro individuo de la misma especie pueden ser naturales o inmunes, estimulados por transfusión o por embarazo (Luna, 2005).

Se nombran autoanticuerpos debido a que reaccionan contra epítomos de antígenos propios de la persona que formó el anticuerpo y habitualmente, van dirigidos

contra antígenos de alta frecuencia. Los anticuerpos heterólogos reaccionan contra determinantes antigénicos presentes en una especie diferente. (Arbeláez, 2009).

En el contexto de la medicina transfusional, los anticuerpos contra antígenos sanguíneos son clasificados de la siguiente forma:

- Anticuerpos contra aloantígenos: los que se producen contra antígenos de eritrocitos, leucocitos y plaquetas (AABB, 2018).
- Anticuerpos contra los propios antígenos del individuo: autoanticuerpos contra antígenos, eritrocitos y plaquetas, y los producidos en enfermedades autoinmunes, como las de la colágena (AABB, 2018).

En base a lo descrito anteriormente se puede contemplar a los anticuerpos de tipo autoinmune (aloanticuerpos), como anticuerpos irregulares o adquiridos, y dividirlos de la siguiente forma:

- Regulares naturales: los producidos contra el sistema ABO (Anti-A y Anti-B), (AABB, 2018).
- Irregulares naturales: Anti- A1, Anti- M, Anti- N, Anti- P1, Anti- E, entre otros. (AABB, 2018).
- Irregulares adquiridos o inmunes: antisisistema Rh-Hr (Anti-D. Anti-c, Anti-C, y otros), Anti-Kell, Anti-Duffy (AABB, 2018).

En una reacción antígeno- anticuerpo, el primero estimula la creación de un anticuerpo específico, este a su vez es competente al unirse con el antígeno, a este fragmento que se une con el anticuerpo se le llama determinante antigénica o sitio de unión. Los determinantes antigénicos pueden ser polipéptidos y polisacáridos lineares o también pueden ser proteínas (Luna, 2005).

El carácter específico de esta reacción es dependiente de la estructura química del antígeno, la cual permite la interacción estereoquímica entre el antígeno y el anticuerpo. El determinante antigénico es la porción inmunodominante la que se encuentra más expuesta que se combina con el anticuerpo. **Fig. 2.** El número y la localización de los determinantes antigénicos varían ampliamente de sistema a sistema y se correlaciona con la fuerza con la cual diferentes antígenos reaccionan con sus anticuerpos (Arbeláez, 2009).

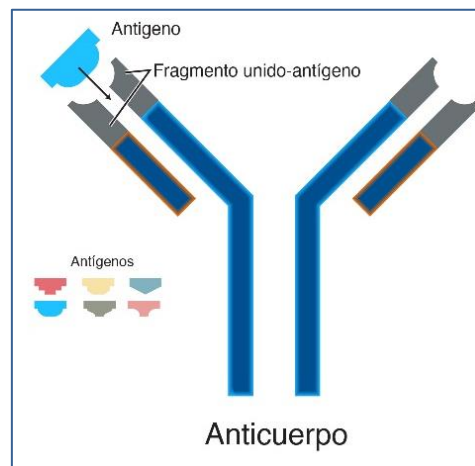


Fig. 2. Representación esquemática de la interacción antígeno-anticuerpo. (Arbeláez, 2009).

Los anticuerpos estimulados por un antígeno específico no están exentos de manifestar reacciones cruzadas con otros antígenos, puesto que un antígeno comúnmente tiene más de una porción inmunodominante o sitio de unión, que también se puede encontrar en antígenos que no estén relacionados. Esta reacción cruzada acontece cuando los determinantes antigénicos compartidos son similares (Arbeláez, 2009).

Esto debido a que la capacidad de un antígeno para activar la respuesta inmune se debe a su capacidad para generar anticuerpos. La inmunogenicidad no está dada para todos los antígenos y puede ser relativa. (Arbeláez, 2009) afirma que: “se puede estimar calculando el número de personas negativas para un antígeno específico, las cuales podrían desarrollar el correspondiente anticuerpo, comparado con la probabilidad de recibir sangre positiva para un antígeno”. De los anticuerpos, los Rh son los más inmunogénicos, seguidos por los que pertenecen a los sistemas de grupo sanguíneo Kell, Kidd y Duffy.

1.3.- Rastreo de anticuerpos irregulares.

La Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB), tiene como norma que todos aquellos donantes con historia de embarazos o transfusiones deben ser investigados para la presencia de anticuerpos irregulares clínicamente significativos. El escrutinio de anticuerpos irregulares se realiza con la finalidad de proporcionar mayor seguridad en el proceso de una transfusión sanguínea. Aparte de lo mencionado, la investigación de anticuerpos irregulares se usa en los siguientes casos (Dueñas, 2003).:

- A). - Para determinar anticuerpos en mujeres embarazadas que pueden ocasionar enfermedad hemolítica del recién nacido (Dueñas, 2003).
- B). - Para el estudio de las reacciones transfusionales (Dueñas, 2003).
- C). - Para el estudio de las anemias hemolíticas autoinmunes (Dueñas, 2003).
- D). - Para resolver discrepancias entre clasificación hemática ABO y la sérica o prueba inversa (Dueñas, 2003).

Una vez se ha determinado que en el suero del individuo existe un anticuerpo inesperado, se pasa a la identificación de dicho anticuerpo, es decir, a determinar su especificidad e importancia clínica (Dueñas, 2003).

1.4.- Métodos de identificación.

El rastreo de anticuerpos irregulares es aplicable a aquellos anticuerpos que son relativamente simples hasta los que son complejos y necesitan de técnicas complementarias para conocer su especificidad tales como; elución, absorción, neutralización, entre otros. Antes de realizar una transfusión, estas técnicas son parte del procedimiento para seleccionar hemocomponentes de calidad, compatibles o también para identificar aquellos que puedan tener una repercusión clínica principalmente en pacientes inmunocomprometidos, con historial clínico de transfusiones de sangre frecuentes o embarazo. El objetivo de las pruebas de identificación de anticuerpos es determinar, en un período de tiempo idóneo, la causa de pruebas positivas para anticuerpos y conocer la posibilidad de conseguir sangre compatible para garantizar la seguridad de las transfusiones de sangre (AABB, 2018).

1.4.1.- Test de antiglobulina Directa (PAD).

Esta técnica fue descrita en 1945 por Coombs, Mourant y Race, es utilizada de primera instancia y es la más importante para detectar anticuerpos anti-eritrocitarios. Puesto que en su mayoría los anticuerpos son de tipo IgG y la antiglobulina humana (AGH) monoespecífica contiene anti-IgG; aunque como algunos anticuerpos de tipo IgG y muchos de tipo IgM pueden provocar que el factor 3 del complemento (C3)

también se adhiera a los eritrocitos y éstos aglutinen, el suero poli específico de AGH, también contiene anti-C3. Esta prueba puede detectar, como mínimo, entre 200 y 500 moléculas de IgG, 120 moléculas de IgA y 30 moléculas de IgM por eritrocito. El máximo grado de aglutinación se alcanza cuando los eritrocitos se ven recubiertos por más de 700 moléculas de IgA o más de 100 moléculas de IgM, **Fig. 3.** (AABB, 2018).

El resultado de la prueba de antiglobulina directa (PAD) es un tema de estudio en cuanto a su consecuencia clínica, debido a que se han encontrado casos clínicos con prueba de antiglobulina directa positiva y con hemólisis ligera, así como de otros con prueba de antiglobulina directa débilmente positiva e incluso negativa con anemia grave. Esto suele ser multifactorial relacionado con la intensidad de la hemólisis, tales como: la detección de autoanticuerpos de varios isotipos, las subclases de IgG presentes y la función del sistema mononuclear fagocítico de los pacientes, entre otros. En donantes aparentemente sanos un resultado de prueba de antiglobulina directa positiva puede estar asociado con la presencia de autoanticuerpos sin ninguna evidencia de que exista hemólisis de tipo inmune. Por lo cual, podremos observar de forma ocasional una prueba positiva de antiglobulina directa en donadores normales, y en algunos casos nos daremos cuenta hasta realizar las pruebas de compatibilidad con los eritrocitos empacados del donador y esta tenga como resultado incompatible. En la mayoría de los casos, el seguimiento por largos períodos no ha revelado condición clínica relacionada con la prueba de antiglobulina directa positiva (Cortés et al, 2014).

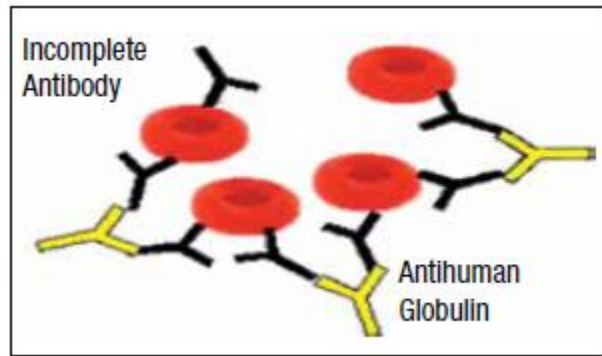


Fig. 3. Representación esquemática de la prueba de Antiglobulina Humana (PAD),
(Cortés et al, 2014).

1.4.2.- Técnicas en columna de gel.

La técnica de aglutinación en columna de gel ha sido una gran innovación y ha marcado un avance significativo en la ciencia, este método patentado por el Dr. Yves Lapiere en 1984, consiste de seis u ocho micro columnas incorporadas en una pieza integral de 70 milímetros de largo por 53 milímetros de alto, la cual se denomina “tarjeta”. La parte superior de los mismos es ancha (4 milímetros de diámetro) de manera tal de permitir en él la incubación de los reactantes. Al extremo superior se lo conoce también como “cámara de reacción”, (Dueñas, 2003).

La parte intermedia o “columna”, es elongado y angosta, lo cual permite en la fase de centrifugación un contacto amplio de los eritrocitos con el gel, por lo que cada una de ellas incorpora en su interior un reactivo de aglutinación sanguínea diferente suspendido en gel. La sangre se pipetea en los pocillos en la parte superior de cada micro columna y tras someter las muestras al proceso de incubación y centrifugación, se leen y analizan los resultados (Dueñas, 2003).

Los bancos de sangre emplean esta técnica en la actualidad en por su sencillez y fiabilidad, pues requiere de un equipamiento sencillo pero especial, en el que destaca la velocidad y el tiempo de centrifugación el cual debe ser constante, permitiendo realizar la lectura de la reacción en una sola etapa, con esta técnica se puede detectar tanto anticuerpos de tipo IgG como de tipo IgM la cual presenta un amplio rango térmico (AABB, 2018).

La técnica de columna de gel puede ser de forma automatizada o semiautomatizada y tiene como fundamento la exclusión por tamaño de los eritrocitos aglutinados en una matriz inerte. Los eritrocitos sensibilizados reaccionan con el antisuero específico durante la centrifugación dejando los líquidos reactantes (incluyendo cualquier globulina no fijada) en la cámara de reacción (Dueñas, 2003).

Los eritrocitos que no fueron sensibilizados en la fase de centrifugación de la prueba, forman un “botón” en la base del microtubo y los que si aglutinaron se observarán dispuestos a lo largo de la columna de gel. Según sea la intensidad de la reacción, los eritrocitos podrán ocupar la parte superior de la columna de gel o dispersarse a lo largo de la misma, **Fig. 4.** (Dueñas, 2003).

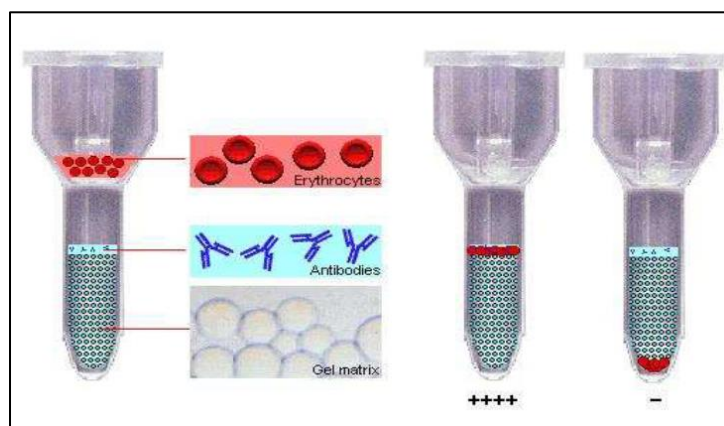


Fig. 4. Representación gráfica del principio de las tarjetas de gel. (Dueñas, 2003).

2. MARCO TEÓRICO

2.1.- Sistemas sanguíneos.

Los grupos sanguíneos son caracteres heredados, los cuales se sitúan en las estructuras polimórficas membranales del eritrocito, reconocidos por anticuerpos específicos, **Fig. 5**. Nos referimos a polimorfismo cuando en una población determinada existen al menos dos variantes alélicas de un mismo gen. Los alelos son más que versiones alternativas de una secuencia de ADN, que difieren entre ellos por su secuencia nucleotídica. Estas diferencias estructurales en la secuencia nucleotídica original de los alelos son derivadas de mutaciones, las cuales van a manifestar también diferencias en la estructura de los productos que codifican. Un gen constituido por múltiples alelos es un gen polimorfo o alelomorfo (Cortés et al, 2014).

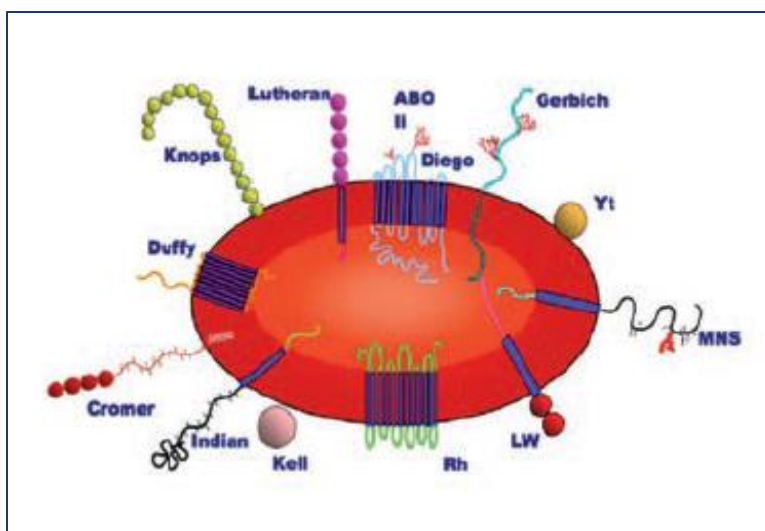


Fig. 5. Sistemas de grupos sanguíneos dispuestos en la membrana del eritrocito (Cortés et al, 2014).

Actualmente se han definido treinta y tres sistemas de grupos sanguíneos eritrocitarios, **(Tabla 1)**. La importancia clínica en inmunohematología se debe a la probabilidad de que los aloanticuerpos puedan estimular la destrucción de los eritrocitos transfundidos, o atravesar la placenta y originar una hemólisis en el feto o el recién nacido. Esto dependerá de la periodicidad con la que se produce cada aloanticuerpo, de sus características funcionales como: amplitud térmica, tipo de inmunoglobulina, su capacidad de fijar el complemento, y de la frecuencia con que el aloantígeno esté presente en la población. En relación con el antígeno también van a influir factores como la densidad antigénica y la presencia del mismo en forma soluble (Cortés et al, 2014).

Los anticuerpos regulares (naturales) son inmunoglobulinas de tipo IgM, las cuales fijan de forma muy eficaz el complemento y pueden originar lisis intravascular ocasionando insuficiencia renal o inclusive la muerte del paciente. Los anticuerpos adquiridos o inmunes son generalmente inmunoglobulinas G, las cuales producen hemólisis extravascular en el bazo o en el hígado mediante fagocitosis del complejo eritrocito más anticuerpo (Luna, 2005).

Se ha estimado que aproximadamente un 1 a 2% de los pacientes que requieren una transfusión de sangre poseen aloanticuerpos clínicamente significativos dirigidos contra grupos sanguíneos diferentes del Sistema AB0 (AABB, 2018).

Para nuestra población, los aloanticuerpos irregulares (adquiridos) más comunes y clínicamente significativos son los que comprenden a los sistemas: MNSs, P1, Kidd (Jka, Jkb), Duffy (Fya, Fyb), Kell, Lewis y Diego (Luna, 2005).

Tabla 1. Sistemas de grupos sanguíneos eritrocitarios. (Cortés et al, 2014).

Nº	Nombre del sistema	Símbolo	Nombre del gen	Localización cromosómica
001	ABO	ABO	<i>ABO</i>	9q34.2
002	MNS	MNS	<i>GYPA, GYPB, GYPE</i>	4q31.21
003	P1PK	P1PK	<i>A4GALT</i>	22q11.2-qter
004	Rh	RH	<i>RHD, RHCE</i>	1p36.11
005	Lutheran	LU	<i>LU</i>	19q13.32
006	Kell	KEL	<i>KEL</i>	7q34
007	Lewis	LE	<i>FUT3</i>	19p13.3
008	Duffy	FY	<i>DARC</i>	1q23.2
009	Kidd	JK	<i>SLC14A1</i>	18q12.3
010	Diego	DI	<i>SLC4A1</i>	17q21.31
011	Yt	YT	<i>ACHE</i>	7q22.1
012	Xg	XG	<i>XG, MIC2</i>	Kp22.33
013	Scianna	SC	<i>ERMAP</i>	1p34.2
014	Dombrock	DO	<i>ART4</i>	12p12.3
015	Colton	CO	<i>AQP1</i>	7p14.3
016	Landsteiner-Weiner	LW	<i>ICAM4</i>	19p13.2
017	Chido/Rodgers	CH/RG	<i>C4A, C4B</i>	6p21.3
018	H	H	<i>FUT1</i>	19q13.33
019	XK	XK	<i>XK</i>	Xp21.1
020	Gerbich	GE	<i>GYPC</i>	2q14.3
021	Cromer	CROM	<i>CD55</i>	1q32.2
022	Knops	KN	<i>CR1</i>	1q32.2
023	Indian	IN	<i>CD44</i>	11p13
024	Ok	OK	<i>BSG</i>	19p13.3
025	Raph	RAPH	<i>CD151</i>	11p15.5
026	John Milton Hagen	JMH	<i>SEMA7A</i>	15q24.1
027	I	I	<i>GCNT2</i>	6p24.2
028	Globoside	GLOB	<i>B3GALT3</i>	3q26.1
029	Gill	GIL	<i>AQP3</i>	9p13.3
030	Rh-associated glyco-protein	RHAG	<i>RHAG</i>	6
031	Forsman	FORS	<i>GBGT1</i>	9q34.13
032	Junior	JR	<i>ABCG2</i>	4q22
033	Langerels	LAN	<i>ABCB6</i>	2q36

Estos anticuerpos se clasifican en anticuerpos fríos y anticuerpos calientes dependiendo de la temperatura óptima a la cual reaccionan. Los anticuerpos fríos van dirigidos contra los sistemas MN, Lewis y P1, con temperaturas óptimas de reacción de 4 y 22 °C; estos anticuerpos son generalmente inmunoglobulinas tipo IgM y ocasionalmente tipo IgG, y debido a esa temperatura de reacción carecen de

importancia clínica salvo que su reacción ocurra también a 37 °C, es decir, que actúen como anticuerpos calientes (Luna, 2005).

Dentro de los anticuerpos poco asociados con enfermedad hemolítica del recién nacido sólo se han reconocido a los del sistema M y N, cuya severidad va de leve a moderada, siendo esta de tipo aguda retardada. Los llamados anticuerpos calientes reaccionan a una temperatura de 37 °C, a veces visible, pero en otras ocasiones sólo es evidente hasta agregar antiglobulina humana poliespecífica. Los anticuerpos del sistema S y s, son de tipo IgG activos a 37° C y tienen una relevante importancia clínica ya que se les asocia con reacciones transfusionales de intensidad moderada a severa, que pueden ocasionar la muerte; además, son causantes de enfermedad hemolítica en el recién nacido, quien en ocasiones requiere exsanguinotransfusión (Luna, 2005).

2.1.1- Sistema AB0 y anticuerpos anti AB0.

El sistema sanguíneo AB0 fue descrito en 1900 por el científico austríaco Karl Landsteiner clasificándolos en tres tipos de sangre (A, B y 0). En 1902 De Castello y Adriano Sturli descubrieron el cuarto tipo sanguíneo (AB). El grupo sanguíneo AB0 está determinado por la presencia o ausencia de los antígenos A y B en la superficie de los glóbulos rojos, de manera que el grupo A contiene antígenos A en los glóbulos rojos y anticuerpos anti-B en el suero, el grupo B tiene antígenos B y anticuerpos anti-A, para el caso del grupo AB contiene ambos antígenos A y B, pero sin anticuerpos y para el grupo O no tiene antígenos, pero contiene anticuerpos anti-A y anti-B (Delores, 2004).

Este sistema sanguíneo, continúa siendo el de mayor relevancia clínica en la transfusión sanguínea y en trasplante de células, tejidos y órganos; debido a la existencia de anticuerpos regulares que son reactivos a 37 °C, los cuales fijan el complemento y se dirigen contra los antígenos de los que carece el portador de los anticuerpos. Estos anticuerpos pueden ocasionar reacciones hemolíticas muy graves de tipo intravascular cuando se transfunden hematíes AB0 incompatibles, puesto que sus antígenos se encuentran en la membrana de otros tipos de células, como lo son: epidermis, bazo, endotelio, mucosas gástricas y secreciones de saliva denominándose “grupo histo-sanguíneo” (Delores, 2004).

Cortés et al (2014) cita que: “ a diferencia de otros sistemas de grupo sanguíneo en que los genes codifican directamente para los correspondientes antígenos, en el sistema AB0 los genes A y B codifican para las enzimas que catalizan la reacción que permitirá la unión de determinados carbohidratos a precursores glicoproteicos o glicolipídicos para configurar la estructura antigénica propia de lo que conocemos como antígenos A y B, la unión de una molécula de N-acetilgalactosamina a la cadena precursora H por acción de la enzima transferasa A, conlleva a la aparición del antígeno A. La adición de una molécula de galactosa por acción de la enzima transferasa B, conlleva a la aparición del antígeno B” (Fig.6).

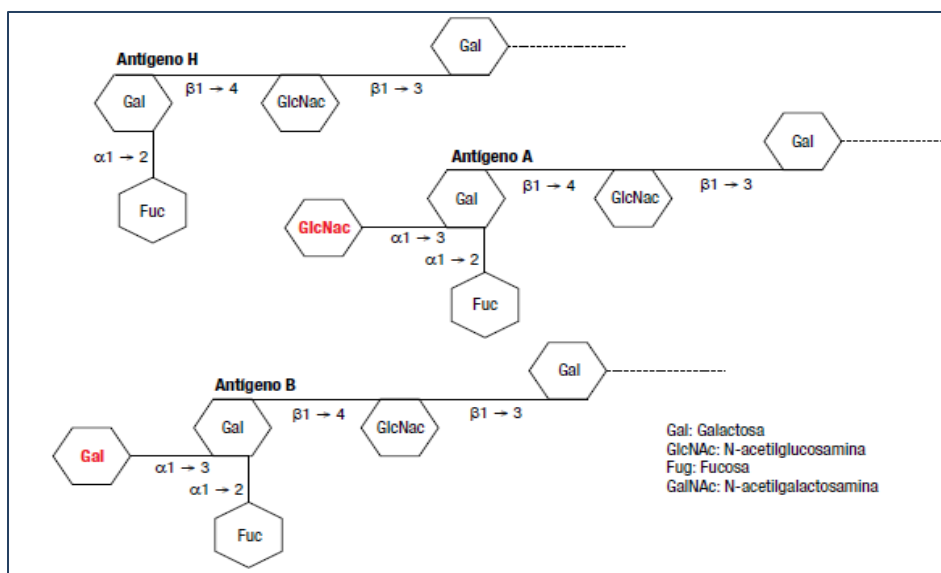


Fig. 6. Representación esquemática de las moléculas de los antígenos A, B y H, (Cortés et al, 2014).

En nuestro organismo, se encuentran ampliamente distribuidos los antígenos A y B, los cuales podemos hallar en los eritrocitos, linfocitos, y en plaquetas (adsorbidos del plasma), así como en una variedad de tejidos endoteliales, epiteliales, y en algunos órganos como los riñones. Por este motivo, en el trasplante de órganos sólidos ABO incompatibles puede producirse una grave reacción hiperaguda del injerto (Cortés et al, 2014).

Los anticuerpos ABO aparecen en los primeros meses de vida tras el contacto con diversas sustancias presentes en la dieta o en el medio ambiente (bacterias, plantas, polen) que presentan una estructura similar a los antígenos ABH (Cortés et al, 2014).

Aunque su presencia se relaciona con una manifestación antigénica, su condición prematura hace que se les contemple como anticuerpos “naturales”, (**Tabla**

2). Habitualmente son una combinación de moléculas IgM e IgG y, a menudo, fijan complemento (Cortés et al, 2014).

Como ya hemos descrito, debemos identificar como anticuerpos regulares a aquellos que se pueden manifestar en todos los individuos y que permanecerán durante toda su vida. A diferencia de los anticuerpos irregulares que no se encuentran de esta forma si no que son adquiridos en algún momento de la vida de cada individuo, sin embargo, no se conoce a ciencia cierta cómo se induce la producción de anticuerpos naturales. Los adquiridos o irregulares entonces, se conocen también como inmunes y son el resultado de la exposición a antígenos desconocidos por el individuo al momento de la transfusión o en las mujeres por el embarazo; estos anticuerpos son dirigidos contra antígenos de sistemas diferentes al ABO, (AABB, 2018).

Tabla 2. Sistema ABO y sus anticuerpos (Cortés et al, 2014).

Fenotipo	Antígenos	Anticuerpos	Gen	Genotipos
O	Ninguno	Anti-A	O	O^1O^1
		Anti-A ₁		O^2O^2
		Anti-B		O^1O^2
		Anti-A,B		
A ₁	A+A ₁	Anti-B	A ¹	A^1A^1
				A^1A^2
				A^1O^1
				A^1O^2
A ₂	A	Anti-B	A ²	A^2A^2
		Anti-A ₁ (a veces)		A^2O^1
				A^2O^2
B	B	Anti-A	B	BB
				BO ¹
				BO ² •
A ₁ B	A+A ₁ +B	Ninguno	A ¹ B	A ¹ B
A ₂ B	A+B	A menudo anti-A ₁	A ² B	A ² B

Una nueva inmunización puede producirse como resultado de una transfusión de eritrocitos incompatibles, de plasma que contiene antígenos solubles A o B incompatibles, de un embarazo de un feto ABO incompatible con la madre, o por inoculación de vacunas que contienen antígenos A o B. Esta reinmunización va a incrementar el contenido del componente IgG y su capacidad para reaccionar a 37 °C (Cortés et al, 2014).

El anticuerpo anti-A que generan los individuos de los grupos O y B puede disgregarse en dos componentes mediante técnicas inmunohematológicas de adsorción y elución, como lo son: anti-A y anti-A1. Anti-A1 es específico para el antígeno A1 y no aglutina con los eritrocitos A2. La temperatura a la cual reaccionan suele ser por debajo de los 37 °C, razón por la cual no se considera significativo clínicamente. Sin embargo, puede ser causa de discordancias hematológicas y séricas al momento de realizar la tipificación AB0. El anticuerpo anti-A2 no existe, puesto que los individuos con fenotipo A2 poseen el mismo antígeno A que quienes tienen el fenotipo A1, aunque en mínima proporción. Esto explica por qué los individuos de fenotipo A1 no responden inmunológicamente tras la exposición a hematíes de fenotipo A2 (Cortés et al, 2014).

2.1.2.- Sistema Rh y Anticuerpos del Sistema Rh.

Actualmente en medicina transfusional, el sistema Rh continúa siendo el sistema sanguíneo de mayor importancia posterior al sistema AB0. Se trata de un sistema muy complejo y extraordinariamente polimórfico que actualmente incluye un total de 52 antígenos (**Tabla 3**).

Tabla 3. Sistema Rh y sus antígenos. (Cortés et al, 2014).

Designación numérica	Antígeno o Símbolo(s)	Prevalencia	Designación numérica	Antígeno o Símbolo(s)	Prevalencia
Rh1	D	Caucásicos: 85% Negros: 92%	Rh32 ^{&}		Negros: 1% R ^N
Rh2	C	Caucásicos: 68% Negros: 27%	Rh33	R ₀ ^{Har} , D ^{HAR}	0.01% Alemanes
Rh3	E	Caucásicos: 29% Negros: 22%	Rh34 ^{&&}	Hr ^B	Alta
Rh4	C	Caucásicos: 80% Negros: 96%	Rh35		Baja
Rh5	e	98%	Rh36	Be ^a	Baja
Rh6	ce o f	Caucásicos: 65% Negros: 92%	Rh37	Evans	Baja (numerosos híbridos D/CE o CE/D)
Rh7	Ce o rh	Caucásicos: 68% Negros: 27%	Rh39	C-like	Alta
Rh8	C ^w	Caucásicos: 2%	Rh40	Tar	Baja (DVII)
Rh9	C ^x	1,8% en finlandeses	Rh41	Ce-like	Blancos: 70%
Rh10	V	Negros: 30%	Rh42	Ce ^S , Cc ^S	Negros: 2%
Rh11	E ^w	Baja	Rh43	Crawford	Negros: 0,1%
Rh12 ⁺	G	Caucásicos: 84% Negros: 92%	Rh44	Nou	Alta
Rh17 ^{**}	Hr ₀	Alta	Rh45	Riv	Baja
Rh18 ^{***}	Hr, Hr ^S	Alta	Rh46	Sec	Alta
Rh19 ^{****}	Hr ^S	98%	Rh47	Dav	Alta
Rh20	VS	Negros: 32%	Rh48	JAL	Baja
Rh21	C ^G	Caucásicos: 68%	Rh49 ^{&&&}	STEM	Negros: 6%
Rh22	CE	<1% (DCE, CE)	Rh50	FPTT	Baja (DFR, R ₀ ^{Har})
Rh23 ⁺	D ^w	Baja (DVa)	Rh51	MAR	Alta
Rh26	c-like	Alta (la mayoría c+)	Rh52 ⁺	BARC	Baja (DVI)
Rh27	cE	Caucásicos: 28% Negros: 22% (DcE, cE)	Rh53	JAHK	Baja
Rh28	hr ^H	Baja	Rh54 ⁺	DAK	Baja (DIII ^a , DOL, R ^N)
Rh29 ⁺⁺	Rh total	100%	Rh55	LOCR	Baja
Rh30 ⁺	Go ^a	Baja (DIVa)	Rh56	CENR	Baja (híbrido CE/D)
Rh31 ^{****}	hr ^B	98%	Rh57	CEST	Alta
			Rh58	CELO	Alta
			Rh59	CEAG	Alta
			Rh60	PARG	
			Rh61	CEVF	

Nota: Los antígenos Rh13, Rh16, Rh24, Rh25 y Rh38 están obsoletos.

*Presente en los hematíes que expresan C o D.

**Anticuerpo producido por los individuos con delección de D y fenotipos D⁻, Dc⁻, y DCW⁻.

***Anticuerpo producido por individuos con fenotipo e y/o D alterados prevalentes en grupos étnicos de África.

****Ausente de los hematíes de fenotipo Dce/DcE (R2R2), o hematíes con variante e detectada en grupos étnicos de África.

+Antígeno de baja incidencia asociada a la variante D parcial indicada.

++Anticuerpo producido por los individuos con fenotipo Rhnull

&Antígeno de baja frecuencia expresado por los hematíes RN o la variante DBT.

&&Anticuerpo producido por los individuos con fenotipos C, E y/o D alteradas prevalente en grupos étnicos de África.

&&&Asociado con el 65% de los hematíes hrs-Hr- y 30% de hrB-HrB.

La complejidad de este sistema también se evidencia en su estructura genómica, en la que hasta el momento se han definido más de 200 alelos con importancia clínica (Cortés et al, 2014).

En 1939 fue descubierto el antígeno Rho (d) por Levine y Stetson, los cuales identificaron dicho anticuerpo en el suero de una madre y su niño presentó Enfermedad hemolítica del recién nacido. Recibió su nombre en 1940 cuando Landsteiner y Weiner inmunizaron conejos con eritrocitos del mono Rhesus y dicho antisuero aglutinaba los eritrocitos del 85% de la población (Rho positivo), (Cortés et al, 2014).

Sin embargo, hace algún tiempo se observó que hubo una confusión ya que en realidad Landsteiner y Weiner no habían descubierto otro anticuerpo que fue denominado posteriormente LW y no el anticuerpo Rh, pues este anticuerpo reacciona con los eritrocitos D positivo y D negativo. Posteriormente se observó que los pacientes Rh negativo desarrollaban Anti Rh solamente al ser inmunizados (Transfusión, embarazo, etc.) (Cortés et al, 2014).

Así fue como se conocieron los términos “Rh positivo” y “Rh negativo” el cual, solo indica que el antígeno D esté presente o no en un individuo. El antígeno al ser tipado con Anti-D, tipean como Rh negativo o dan reacción débil y tardada Por lo tanto de rutina, a todo paciente Rho (D) negativo se debe determinar la variante Du, (Cortés et al, 2014).

Si al realizar la prueba para la variante Du esta es negativa, el paciente sería Rho (D) negativo y variante (Du) negativo, por el contrario, si es positiva, el paciente es Rho (D) negativo y variante (Du) positivo. Este último tendría que ser considerado Rho (D) positivo y, por lo tanto, si se trata de un probable donador, no deberá

transfundirse ese concentrado eritrocitario a un individuo Rho (D) negativo (Du) negativo, puesto que podría generar un anticuerpo de tipo Anti-D. Al realizar las pruebas para la variante Du es importante asegurarnos que el paciente también tiene negativo la prueba de Coombs Directo y que no se trata de un paciente que recientemente haya recibido sangre de diferente tipo Rh, ya que esto causaría discrepancias. También el que las madres Rho (D) negativo y variante (Du) negativo tengan hijos Rho (D) negativo y variante (Du) positivo puede ser causal de Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido por un anticuerpo Anti D. Es decir, la madre Rho (D) negativa y (Du) negativo puede producir un Anti-D y si el hijo es Rho (D) positivo, causando Enfermedad Hemolítica del R.N. En cambio, madre Rho (D) negativo y variante Du positivo no produce Anti-D (Cortés et al, 2014).

Fisher-Race propuso una nomenclatura que denomina a los antígenos por separado, y los haplotipos resultantes se expresan por la combinación de tres letras. Es la nomenclatura D C c E e, esta nomenclatura proviene de la existencia de tres genes Rh. El antígeno D, es con diferencia el más inmunogénico seguido de c y E. Al referirnos al grupo Rh, en realidad nos referimos al antígeno D, habitualmente el único antígeno tomado en cuenta en la tipificación de rutina. No obstante, en los últimos años los países más desarrollados han comenzado a incluir el tipaje de los antígenos Rh principales (D, C, c, E, e) con el objetivo de respetar la compatibilidad entre donantes y receptores en un grupo cada vez más numeroso de pacientes (Cortés et al, 2014).

Los anticuerpos Anti Rh son habitualmente de tipo IgG (IgG1 y/o IgG3) y en gran parte no fijan el complemento. En un 30% de los casos el Anti-D se combina con un Anti-C, y en un 2% con un Anti-e. La inmunización inicial de una persona Rho (D)

negativo, después de una transfusión Rho (D) positivo, conlleva a la aparición de un aloanticuerpo de especificidad Anti-D hasta en un 20% de individuos, en un tiempo aproximado de veinte semanas posterior a la transfusión. En ocasiones, la exposición a una pequeña cantidad de hematíes D positivo no es suficiente para que el anticuerpo sea detectable, como puede suceder durante la gestación o en el posparto inmediato; sin embargo, una nueva exposición a hematíes D incompatibles provocará una rápida e intensa respuesta anamnética (Cortés et al, 2014).

El anticuerpo anti-D, puede llegar a desencadenar reacciones transfusionales de tipo hemolítico, siendo en algunos casos de forma grave, y enfermedad hemolítica del recién nacido. En este contexto, las gestantes que tengan una variante de D y sean sensibilizadas pueden producir EHRN cuando el feto es quien tiene el antígeno D completo. Si se tiene el conocimiento que la gestante es quien porta una de estas variantes, y su recién nacido es D positivo, la gestante será candidata a recibir la dosis respectiva de gammaglobulina anti-D, para evitar la formación de anticuerpos contra los eritrocitos Rh positivos del feto. De los restantes anticuerpos Rh, el segundo más frecuente es Anti-c, seguido de Anti- E, sin embargo, en los últimos años y coincidiendo con la aplicación de técnicas más sensibles para la detección de anticuerpos irregulares, los anticuerpos Anti-E suelen ser detectados con más frecuencia que los Anti- c, aunque suelen ser mayormente de origen “natural”. La presencia aislada de la especificidad anti-C es muy rara en ausencia de anti-D. Clínicamente, anti-c es el más importante, ya que es capaz de producir EHRN grave; por el contrario, anti-C, anti-E y anti-e raramente la producen, y cuando lo hacen, los recién nacidos presentan una afección moderada (Cortés et al, 2014).

2.2.- Sistema Lewis.

El sistema Lewis se considera más que un sistema de grupo sanguíneo, puesto que los antígenos que lo componen, no son propios de los eritrocitos, sino que también se encuentran en el plasma y en distintos tipos de secreciones corporales y células tisulares, a estos antígenos se les denomina (Lea y Leb), se localizan en los glucoesfingolípidos solubles presentes en saliva y en plasma, de donde son adsorbidos por la membrana de los eritrocitos; se derivan de las mismas sustancias precursoras de los antígenos ABH, y son codificados por el gen Le (FUT3), y de la misma forma que los antígenos A, B y H, son resultado de la acción de la enzima fucosil-transferasa. Los individuos que manifiestan los genes Le y Se, poseen eritrocitos que manifiestan el antígeno Le^b mas no el Le^a; en cambio los que presentan el gen Le, pero no el Se, expresan el Le^a. Existen cuatro posibles fenotipos (**tabla 4**), (AABB, 2018).

Le (a + b-) sólo se detecta en los individuos ABH de tipo no secretore, el gen FUT2 es inactivo, por lo que únicamente existe el precursor tipo 1H y sólo el antígeno Le^a terminará uniéndose a la membrana del eritrocito. Le (a -b +), sólo en individuos ABH secretores, por lo que se detectará Le^b y muy poco Le^a, y solo Le^b se detectará sobre los eritrocitos (Cortés et al, 2014).

Tabla 4. Fenotipos y genotipos del sistema Lewis. (Cortés et al, 2014).

Fenotipo	Genotipo		Frecuencias aproximadas (%)		
	Lewis (FUT3)	Secretor (FUT2)	Caucásicos	Afro-amer.	Chinos
Le(a+b-)	<i>Le/Le Le/le</i>	<i>se/se</i>	22	20	0
Le(a-b+)	<i>Le/Le Le/le</i>	<i>Se/Se Se/se</i>	72	55	62
Le(a+b+)	<i>Le/Le Le/le</i>	<i>Sew/Sew Sew/se</i>	0	0	27
Le(a-b-)	<i>le/le</i>	Ninguno	6	25	11

La estructura que corresponde al precursor de tipo 1H en su mayoría es convertido en el tipo 1H en las secreciones por medio de la enzima fucosiltransferasa que es codificada por el gen FUT2. Debido a esto detectaremos Le^b y muy poca cantidad de Le^a, y sólo Le^b se detectará sobre los eritrocitos. Le (a+ b+), sólo es detectable en individuos ABH secretores con un gen FUT2 débil. La cantidad de precursor tipo 1H convertido a tipo 1H es menor que en el caso anterior, por lo que la presencia de ambos antígenos en dichas secreciones es abundante y pueden detectarse sobre los eritrocitos, Le (a- b-), Independientemente del tipo ABH secretor, los eritrocitos Le (a- b-) carecen de antígenos Lewis debido a la homocigocidad de las mutaciones que inactivan el gen FUT3 que comporta la no producción de transferasas (fig.7), (Cortés et al, 2014).

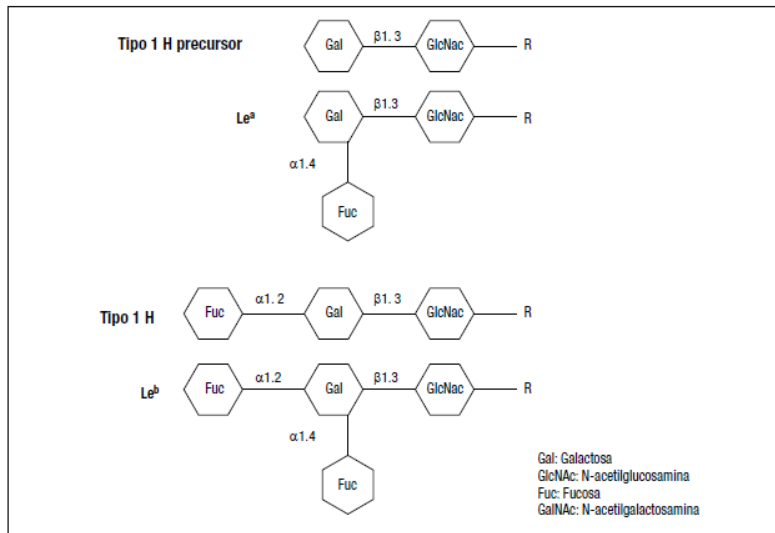


Fig. 7. Representación del antígeno Lea y su precursor tipo 1H, y de Leb y su precursor tipo 1H (Cortés et al, 2014).

2.2.1.- Anticuerpos del sistema Lewis.

Los anticuerpos del sistema Lewis, se contemplan como clínicamente no significativos; pues son producidos de forma natural, generalmente son de tipo IgM y fijan el complemento. Sin embargo, ante la detección de un Anti-Le^a, Anti-Le^b y/o Anti-Le^{a+b}, las unidades de concentrados eritrocitarios que son compatibles a 37° C en fase de antiglobulina, deben ser seleccionadas para su transfusión. Los anticuerpos frente al sistema Lewis no han sido visto implicados en casos de EHRN, ya que su especificidad es de tipo IgM, por lo que no atraviesan la placenta, además que estos antígenos no se encuentran completamente desarrollados en el neonato, pues sus niveles de fucosil-transferasa son mínimos. El anti-Le^a es un anticuerpo natural habitualmente encontrado en el suero de individuos Le (ab-), aunque no son significativos clínicamente, no obstante, se han detectado casos raros que tiene

actividad a 37° C, y puede ocasionar una reacción transfusional hemolítica si se es administrado eritrocitos Le (a+). Sin embargo, ante la presencia de Anti-Lewis de tipo Le^a y Le^b es primordial transfundir sangre compatible, que carezca de los antígenos correspondientes. El anti-Le^b es un anticuerpo natural frecuentemente encontrado en personas de raza negra, pero dicho anticuerpo tiene poca importancia dentro de la medicina transfusional ya que no causa ningún tipo de reacción (AABB, 2018).

2.3.- Sistema MNS.

Este sistema sanguíneo se basa en la codificación genética para las (Glicoforina A y Glicoforina B), actualmente dentro de su clasificación lo constituyen 46 antígenos, siendo los más importantes los denominados: M, N, S, s y U. Este sistema se clasifica en dos grupos: el primero por los antígenos M, N y el segundo por el antígeno S, ambos antitéticos y polimórficos, si bien todos ellos se localizan en el cromosoma 4 y se heredan como un solo haplotipo, lo cual lo hace complejo, pues dichos genes son homólogos y favorece el fenómeno de recombinación, y como resultado la formación de numerosos alelos híbridos. Estos antígenos fueron descritos por Karl Landsteiner y Philip Levine en 1927 después del sistema AB0. Los anticuerpos Anti-M y Anti-N son generalmente IgM y raramente se asocian con reacciones por transfusión, tienen baja incidencia, pero se consideran significativos clínicamente (Geoff, 2013).

2.3.1.- Anticuerpos del sistema MNS.

El Anti-M se considera un aloanticuerpo de predominio IgM y puede ser un anticuerpo natural. Es detectado habitualmente a temperatura ambiente y en fase

salina, no obstante, existen casos donde el anticuerpo es de tipo IgG. Los que reaccionan fuertemente a 37° C y/o en fase de Coombs, deben considerarse de forma potencial clínicamente significativos; aunque inusualmente causa enfermedad hemolítica del recién nacido, pues se han encontrado desde casos leves a casos severos. Las pruebas cruzadas para un paciente que posee un anti-M, se deben realizar obligatoriamente a 37° C (AABB, 2018).

El Anti-N es poco común con una reactividad similar al Anti-M, conduciéndose como una crioaglutinina débil, siendo de mínima trascendencia clínica. El Anti-s, y Anti-S, se presentan después de una inmunización eritrocitaria debida a transfusiones previas o embarazos, comúnmente son de tipo IgG activos a 37° C y en fase de Coombs. Son capaces de provocar reacciones transfusionales hemolíticas retardadas y enfermedad hemolítica del recién nacido. El Anti-S es comúnmente destruido por acción enzimática, el Anti-s en menor proporción. El Anti-U es poco común, pero en pacientes previamente transfundidos o en mujeres de raza negra en periodo de gestación que tienen anticuerpos frente a antígenos de alta frecuencia, debe ser considerado. El anti-U descubre un antígeno de alta frecuencia y causa RHT inmediata y tardía, así como casos graves de EHRN. (AABB, 2018).

2.4.- Sistema Diego.

Se encuentra constituido por dos pares de antígenos independientes: Dia/Dib y Wra/Wrb, que son de baja frecuencia y con determinantes antigénicos de alta incidencia. (AABB, 2018).

El sistema Diego se encuentra en el décimo lugar de descubrimiento entre los antígenos eritrocitarios dentro de la clasificación de los grupos sanguíneos. Este hallazgo, realizado por Miguel Layrisse y Tuli Arends, tuvo relevancia para la identificación de este antígeno, realizándose así distintos estudios principalmente en grupos indígenas de población venezolana y caribeña y hallando una frecuencia del 35.54%, lo cual alertó a la población médica latinoamericana comprobando la existencia de un nuevo antígeno eritrocitario, el cual es capaz de generar la producción de anticuerpos ocasionando enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN). Estudios posteriores demostraron que el antígeno Diego Di^a, a pesar de tener una baja incidencia en la población caucásica, puede generar aloinmunización y el desarrollo de anticuerpos Anti-Di^a que producen reacciones hemolíticas postransfusionales. Una de las características particulares de este anticuerpo es que puede estar presente como una respuesta inmunitaria o de forma natural y ocasionar una reacción hemolítica inmediata (Góngora et al, 2018).

Muchas veces la aloinmunización por antígenos eritrocitarios del sistema Diego pasa desapercibida, y no es hasta que se presenten reacciones transfusionales o hemólisis fatales en neonatos cuando se determina su existencia en los pacientes involucrados, abriendo así la duda sobre qué porcentaje de la población se encuentra expuesta a estos antígenos de manera desconocida (Góngora et al, 2018).

2.4.1.- Anticuerpos del sistema Diego.

El Anti-Di^a es un anticuerpo inusual, no se ha visto comprometido en casos de reacción hemolítica transfusional, aunque tiene gran capacidad de ser un anticuerpo

hemolítico; sin embargo, si ha sido vinculado a casos severos de EHRN. El Anti-Di^b es un anticuerpo raro frente a un antígeno de alta frecuencia, que no se ha visto involucrado en casos de RHT; en cambio sí se ha implicado en casos de EHRN (Góngora et al, 2018).

2.5.- Sistema Kell.

El sistema Kell esta provisto de 35 antígenos, de ellos seis conjuntos de antígenos poseen relaciones antitéticas. Entre los más importantes se encuentran los antígenos Kell (K+ o K1) y Cellano (k o K2), aunque otros anticuerpos del sistema Kell también tienen importancia clínica. Se encuentran situados en una proteína integral de la membrana del eritrocito y se desarrollan desde el nacimiento. Los antígenos de este sistema son en gran manera inmunogénicos. Anti-K (KEL1) puede ocasionar graves reacciones transfusionales hemolíticas y la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido. La expresión de la metaloendopeptidasa, la glicoproteína (CD238) codificada por KEL es la que procesa la endotelina-3; se extiende por la membrana de los eritrocitos y tiene un dominio grande unido a través de un enlace disulfuro a la proteína Xk del sistema Kx. La ausencia de la proteína Xk es el resultado de mutaciones o deleción de XK, un gen ligado al cromosoma X, provoca la expresión debilitada del antígeno K+ y el síndrome de McLeod, una forma de neuroacantocitosis. Los aloanticuerpos Kell son conocidos por que inhiben la eritropoyesis en el embarazo, lo cual puede ocasionar una enfermedad grave como lo es la anemia aplásica, la cual supera al componente hemolítico de la anemia fetal, aunque las concentraciones de bilirrubina y los títulos de anticuerpos sean bajos en el líquido amniótico, se cree que

la anemia de inicio tardío con reticulocitopenia se atribuye a la disminución continua de la eritropoyesis de aloanticuerpos residual en el lactante. Estos sistemas de grupos sanguíneos comparten una relación integral en la medicina de transfusión, neurología y biología musculoesquelética (Chargoy et al, 2016).

2.5.1.- Anticuerpos del Sistema Kell.

El anticuerpo Anti-K es de tipo IgG y es considerado el anticuerpo con mayor significancia clínica dentro de este sistema, ocasionalmente fija el complemento provocando reacciones hemolíticas, el 90% de los donantes son K-, por lo que es fácil encontrar unidades de sangre que sean compatibles. En raras ocasiones el anti-Kpa, anti-Kpb, anti-Jsb están involucrados en reacciones transfusionales (AABB, 2018).

2.6.- Sistema Duffy.

El sistema Duffy cuenta con dos antígenos, Fya y Fyb los cuales fueron descritos en 1950 y 1951 respectivamente. Su nomenclatura proviene de un paciente politransfundido diagnosticado con hemofilia y fue el primer caso reconocido con producción de anticuerpos Anti-Duffy (Fya). Un año más tarde se reportó el anticuerpo anti-Fyb en una paciente múltipara y 20 años después se describió el resto de los antígenos Duffy (Fy3, Fy4, Fy5 y Fy6), de los que solo Fy3 suele ser clínicamente significativo. Estos antígenos se ven expresados en diferentes células y los anticuerpos Anti-Fya, Fyb, Fy3 y Fy5 se vinculan con reacciones transfusionales y origen de enfermedad hemolítica perinatal. Anti-Fya es identificado con más frecuencia, especialmente en personas con descendencia africana, puesto que en

ellos habitualmente se presenta el fenotipo Duffy nulo, en contraste con la población caucásica y pacientes que cursan con anemia de células falciformes, ya que debido a esta condición medica demandan de transfusiones sanguíneas multiples. Los anticuerpos anti-Duffy relacionados con la inmunización materno-fetal y subsiguiente enfermedad hemolítica son: Fya, Fyb y Fy3 (Castillo et al, 2018).

2.6.1.- Anticuerpos del sistema Duffy.

Los anticuerpos que se generan son inusuales, Anti-Fya es más común que Anti-Fyb, en su mayoría son de tipo IgG y se vinculan con reacciones adversas a la transfusión de tipo hemolítico inmediato y tardío. Los anticuerpos de éste grupo se encuentran frecuentemente en individuos de raza negra y en pacientes politransfundidos, la diferencia entre los dos aloanticuerpos es que el primero produce reacciones transfusionales inmediatas y tardías y el segundo únicamente reacciones tardías (AABB, 2018).

2.7.- Sistema Kidd (Jk).

La denominación de este sistema data del año 1951, cuando se encontró una paciente, la Sra. Kidd quien había desarrollado anticuerpos desconocidos mientras se encontraba en etapa de gestación, los anticuerpos maternos tenían especificidad directa contra algún antígeno presente en los eritrocitos del feto, lo que provocó enfermedad hemolítica del recién nacido para el feto. La proteína se denominó Jka o Jk (a+b-) siendo el primer antígeno descubierto del sistema Kidd, posteriormente Gertrude en 1953, encontró el antígeno, Jkb o Jk(a-b+) y en 1959 J. Pinkerton encontró

el primer caso de fenotipo nulo Jk o Jk (a-b-). Los antígenos Jka y Jkb son productos heredados de los alelos codominantes. La expresión de los antígenos Jka y/o Jkb se ve determinada por el polimorfismo del único nucleótido dentro del gen SLC14A1 (Gen HUT 11 cromosoma 18) lo que le atribuye una diferencia de aminoácidos entre alelos, donde Jkb tiene un nucleótido de adenina en el nucleótido 838, la cual origina el cambio del aminoácido asparagina 280 y para Jka un nucleótido de guanina originando el cambio a un aspartato en la misma posición. La diferencia de aminoácidos se sitúa en el cuarto bucle extracelular de la proteína Jk, así es como los dos antígenos son responsables de los 4 fenotipos: Jk (a+b-), Jk (a-b+), Jk (a+b+) Jk (a-b) (Lawicki, 2016).

El fenotipo Kidd nulo o Jk (a-b-) es poco frecuente y los eritrocitos Jk (a-b-) tienen resistencia a la lisis celular estimulada por la urea, por lo cual, al ser una glicoproteína transportadora de urea, denota un defecto selectivo en el transporte de la misma. Fue detallado al identificar una paciente filipina de ascendencia china y española con dos gestas, la cual enfermó de ictericia posterior a una transfusión sanguínea. Se encontró que el suero de la paciente respondió con todas las células excepto las suyas, después se realizaron técnicas de adsorción con su suero y células Jk (a+b-) dejando cierta actividad para las células Jk (a-b+) aunque la adsorción con células Jk (a-b+) eliminó todos los anticuerpos. Los eluidos de las células adsorbentes respondieron con células Jk (a+b-) y Jk (a-b+). El suero de la paciente contenía una mezcla de Anti-Jk3 o anti-Jk. El fenotipo nulo se debe a dos situaciones, la primera es la presencia homocigota del alelo Jk y la segunda por un dominante inhibidor Jk (In Jk). Las personas con In (Jk) no producen Anti-Jk3 y la presencia de antígenos Jk puede ser detectada por absorción y elución (Geoff, 2013).

Como ya vimos anteriormente la glicoproteína Kidd (Jk) es un transportador de urea y esta atraviesa la membrana aproximadamente 1000 veces más lento en células Jk (a-b-). El antígeno Kidd se ve expresado en el riñón favoreciendo en la orina la concentración de urea. A las células Jk (a-b-) les hace falta un transportador funcional de urea, por lo tanto, no absorben en forma rápida la urea siendo así resistentes a la lisis, sin embargo, estos eritrocitos ocasionalmente se lisan debido a un intercambio lento de urea a través de la membrana celular. Los antígenos y anticuerpos Jk son de importancia clínica en la medicina transfusional ya que han sido involucrados en los casos de EHRN y anti-Jka puede causar graves y fatales reacciones hemolíticas transfusionales, este tipo de anticuerpos Kidd a menudo son difíciles de detectar lo que los convierte en un peligro durante las transfusiones (Dean, 2005).

2.7.1.-Anticuerpos del sistema Kidd.

Los anticuerpos Anti Kidd están vinculados con reacciones hemolíticas póstumas a la transfusión, especialmente anti-Jka como el anti-Jkb, estos anticuerpos son de tipo IgG, tienen mejor reacción a 37° C y en fase de antiglobulina por lo que son difíciles de identificar ya que se expresan débilmente, por lo que son considerados en gran manera peligrosos, pueden causar con mayor frecuencia reacción hemolítica transfusional tardías, Anti-Jka es considerado un anticuerpo de significancia clínica. El Anti-Jkb es menos frecuente solo reacciona con los hematíes de los pacientes si poseen el fenotipo Jk (a-b-); puede causar RHT tanto aguda como retardada (AABB, 2018).

3. ANTECEDENTES

En 2016, Chiriboga Urquiza et al, realizaron una investigación descriptiva en 1342 pacientes en un rango de edad de 0 a 17 años y que fueron politransfundidos durante el año 2012-2015, buscando la presencia de anticuerpos irregulares. Por medio de la información obtenida de fichas electrónicas en una base de datos del Sistema para Bancos de Sangre e-Delphyn del Hospital Pediátrico “Baca Ortiz”. Los resultados demostraron en 17 pacientes existía la presencia de anticuerpos irregulares, se observaron 8 tipos de anticuerpos, predominando los del sistema Rh, donde Anti-E se perfiló como el anticuerpo predominante en los pacientes politransfundidos. No obstante, se vinculó la presencia de estos anticuerpos irregulares con la cantidad de transfusiones recibidas, sin observar alguna asociación. Por lo cual se llegó a la conclusión que la seroprevalencia de anticuerpos irregulares en los pacientes politransfundidos del Hospital Pediátrico Baca Ortiz fue de 1,3% (17/1342), siendo más frecuente en los pacientes con anemia falciforme, en los cuales se observó la mezcla de más de un anticuerpo irregular.

En 2017, Mercado Del Ángel et al, analizaron un caso médico en el cual un paciente femenino con neoplasia maligna, datos clínicos de hemólisis, síndrome anémico y dependiente de transfusiones, mostró un rastreo de anticuerpos irregulares positivo. Se emplearon pruebas inmunohematológicas básicas para la identificación de la especificidad de estos anticuerpos comprobando así la existencia de una mezcla de anticuerpos dentro de los cuales se identificaron Anti-E, Anti-Jkb, Anti-Fya. Por medio de un panel dirigido con células triple negativo se identificó un Anti-Jsb el cual tiene una significancia clínica incierta y los casos en la literatura son pocos. Se exhibió

la dificultad que presentan los servicios de inmunohematología para diagnosticar y dar terapia a este tipo de pacientes que requieren inevitablemente transfusiones y la necesidad de que México cuente con reactivos disponibles para la identificación de los mismos en la población latina, así como el desarrollo de técnicas moleculares para diagnóstico en áreas de inmunohematología.

En 2018, Góngora Fernando et al, establecieron la frecuencia del antígeno Di^a y la identificación de este aloanticuerpo en una población de donantes ecuatorianos. Efectuaron un muestreo de tipo aleatorio simple y se hicieron pruebas mediante aglutinación en tubo para observar la presencia o ausencia del antígeno y en con tecnología de gel la presencia del aloanticuerpo Anti-Di^a. Estableciendo así una seroprevalencia del antígeno Di^a del 25% frente a un 6.09% de aloinmunización por dicho antígeno en los donantes; no hubo diferencias significativas al asociar las variables, siendo independientes la edad y procedencia del donante. Sin embargo, se constató que en Ecuador existe población portadora del antígeno Diego Di^a y varios casos de aloinmunización por este sistema, lo cual es posible se deba a la incompatibilidad transfusional ya sea por vía materno fetal o por transfusiones. Concluyeron que la distribución de la frecuencia de antígenos y aloanticuerpos del sistema Diego es casi semejante dentro de la población de nuestro país, por ser un territorio con alto mestizaje, por lo tanto, es de suma importancia la implementación de la detección de este sistema sanguíneo y su incorporación dentro de los protocolos de detección de anticuerpos irregulares en los bancos de sangre.

En 2018, Mejía Aguirre Berenice et al, realizaron una investigación en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, para determinar la frecuencia de anticuerpos irregulares en una población de pacientes transfundidos, incluyendo los posibles factores que fomentan la creación de anticuerpos. Fueron analizadas 59,649 transfusiones, de las cuales 66 pacientes se presentaron aloinmunización. En su mayoría se identificaron anticuerpos pertenecientes al sistema Rh. encontrándose Anti-E en un 28% de los casos asociados al género femenino, antecedente de embarazo, cardiopatía reumática, diabetes mellitus y antecedentes transfusionales.

En 2018, Núñez Torres Daniela et al, analizaron en pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica y terapia de hemodiálisis la frecuencia y tipo de aloanticuerpos. Se realizó el rastreo de anticuerpos mediante el uso de células panel y tecnología de gel, detectando la presencia de Anti-E, Anti-Lu(a), Anti-A1 con un nivel de aloinmunización del 3.1% y 9.8% de autoanticuerpos en pacientes que habían sido transfundidos, la relación estadística fue significativa con un valor de $p=0.001$.

En 2018, Terrazas Rascón Jesús A. et al, realizaron un estudio en el CETS del Estado de Chihuahua, México, en el que fueron ubicados 152 casos positivos para la presencia de anticuerpos de un total de 45,878 estudios realizados. Describieron así la presencia de dichos anticuerpos y las enfermedades con las que se relacionaban. Los datos revelaron que el sexo femenino tuvo una prevalencia del 78.2% de aloanticuerpos respecto a los hombres con un valor de $p=0.0001$. El 70.5% de las personas eran mayores de 30 años., el 35.1% de los pacientes tenía antecedentes de

transfusiones previas. En el 21.7% de los casos fue encontrado el anticuerpo Anti-D, siendo el más frecuente en el sexo femenino.

En 2018, Castillo Macías A. et al, presentaron el caso clínico de una paciente de 22 años y grupo sanguíneo 0 Rh negativo, antecedentes de múltiples transfusiones sanguíneas y datos clínicos de síndrome anémico. En la semana 28 de gestación fue valorada para aplicarle inmunoglobulina anti-D. posteriormente al transfundirle dos unidades de concentrado eritrocitario Rh negativo se observó incompatibilidad (2+) en fase de Coombs, situación por la cual decidieron hacer un rastreo de anticuerpos irregulares, el cual fue positivo para las células I y II. Inmediatamente realizaron la identificación mediante un panel de 11 células, el cual reportó aglutinación en las células 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8 y 11, sin mostrar especificidad alguna. Decidieron realizar estudio de adsorción del anticuerpo Anti-D mostrando células de antígeno D positivo con las cuales se dictaminó el diagnóstico de presencia de anticuerpos Anti-Fya y Anti-D, el embarazo siguió a término siendo el producto de grupo 0 Rh positivo, el cual presentó datos clínicos de hidrosis fetal, por lo que a las horas de nacido falleció. Concluyendo así que Los anticuerpos anti eritrocitarios anti-Fya, solos o en combinación con otros anticuerpos, son causantes de la enfermedad hemolítica perinatal severa.

De acuerdo con Rufino Contreras Nancy et al. En 2019 publicaron un estudio realizado en la Ciudad de México D.F. a un paciente masculino de 81 años de edad grupo 0 positivo, internado en la unidad de cuidados intensivos del adulto, teniendo como antecedentes diversas cirugías previas y durante una revascularización coronaria (2017) antecedentes transfusionales en cantidad no especificada,

posteriormente ingresa en otro nosocomio bajo tratamiento de cáncer pulmonar (2018), para transfusión por toxicidad hematológica secundaria a quimioterapia presentando reacción hemolítica a esa transfusión. Se hacen pruebas de reacción transfusional y pruebas cruzadas de 10 unidades de su mismo grupo sanguíneo siendo estas incompatibles, se procede a realizar rastreo de anticuerpos irregulares identificando una mezcla de anticuerpos con especificidades probables de Anti-E, Anti-c y Anti-Fya. Se realizaron técnicas de adsorción de anticuerpos y fenotipificación tratando de buscar unidades compatibles. Este caso reviste las características propias de los pacientes con múltiples anticuerpos anti eritrocitarios.

Sánchez Garduño Joel et al, en 2019 realizaron un estudio descriptivo transversal incluyendo 218 pacientes para conocer la incidencia y prevalencia de RAI positivo, aplicado a pacientes del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, los cuales recibieron atención medica quirúrgica en un periodo de tres meses. Se obtuvieron muestras de plasma y se realizó la búsqueda de anticuerpos irregulares, mediante las técnicas salina/Coombs y albúmina al 22%, en seis repeticiones a intervalos predeterminados. Los resultados se registraron para su análisis estadístico, encontrando en los 218 pacientes una incidencia de 20 anticuerpos irregulares distribuidos en 12 de ellos, de los cuales nueve individuos con presencia desde el inicio del estudio y tres que los desarrollaron tras haber sido transfundidos. El 50% de los anticuerpos encontrados fue de tipo Anti Rh, siendo el Anti-E el más frecuente. Por lo cual concluyeron que la incidencia y prevalencia es semejantes a lo reportado en pacientes con enfermedades crónicas que son dependientes de transfusiones.

En 2019, Soler Noda Gilberto et-al, analizaron los antígenos de plaquetas humanas (HPA), comprendidos dentro del conjunto de antígenos de histocompatibilidad, ya que los anticuerpos Anti HPA intervienen en el rechazo del trasplante, además pueden ocasionar el fenómeno de refractariedad plaquetaria. En este estudio se identificó en 78 pacientes cubanos en espera de un trasplante renal los anticuerpos contra antígenos específicos de plaquetas, fueron detectados anticuerpos Anti-HPA, que en el 87,17 % de los casos reconocían los antígenos presentes en el complejo GP-IIb/IIIa. Siendo en su mayoría de tipo IgG, llegando a la conclusión de que en los pacientes que se encuentra en espera de un trasplante renal son comúnmente esperados los anticuerpos Anti-HPA.

4. JUSTIFICACIÓN

La aloinmunización en los pacientes podría ser un obstáculo de carácter retardado en los procedimientos de una transfusión, pues se van desarrollando anticuerpos frente a los diferentes antígenos eritrocitarios del sistema AB0. Su incidencia es inconstante, pues han sido descrito grupos de individuos con bajas prevalencias y otros con un riesgo alto de más del 50%. La formación de estos anticuerpos puede impactar clínica y medicamente de forma grave en los individuos que hayan sido transfundidos.

En algunos bancos de sangre y servicios transfusionales del estado y en particular nuestro municipio, no se lleva a cabo la aplicación correcta del estudio de los anticuerpos irregulares en la población, debido a esto es que no contamos con la

información suficiente que nos arroje datos fehacientes sobre las incompatibilidades y reacciones postransfusionales. Aquí es donde radica la importancia del presente estudio, basado en la imperatividad de tener datos estadísticos reales que nos den a conocer posibles causas de las incompatibilidades y reacciones transfusionales, con esta finalidad, el escrutinio de anticuerpos irregulares como rutina en donadores y en los receptores que presenten factores predisponentes o transfusiones previas, en particular en el HGZ 1 del IMSS, podrán tener acceso a procesos transfusionales de calidad “Sangre Segura”, cumpliendo así con los objetivos marcados dentro de la Hemovigilancia en la Medicina Transfusional.

5. HIPÓTESIS

- ❖ Los pacientes politransfundidos presentan al menos un anticuerpo irregular, habiendo mayor incidencia en el género femenino.

6. OBJETIVOS

6.1 General

- ❖ Identificar la presencia de anticuerpos irregulares de pacientes politransfundidos que acuden al Hospital General de Zona 1 del IMSS, en la ciudad de Tapachula, Chiapas.

6.2 Específicos

- ❖ Determinar que anticuerpo irregular es el más común encontrado en pacientes politransfundidos.
- ❖ Identificar que patología de los pacientes politransfundidos se asocia más a la presencia de anticuerpos irregulares.
- ❖ Asociar el anticuerpo irregular más frecuente en pacientes politransfundidos, dependiendo de la edad, género, grupo AB0, Rh, tiempo de tratamiento de la enfermedad, unidad médica de procedencia del paciente, número de transfusiones recibidas.

7. METODOLOGÍA

7.1 Área de estudio.

Laboratorio de Inmunohematología del HGZ No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Ciudad de Tapachula, Chiapas México.

7.2 Tipo de estudio.

Descriptivo, transversal.

7.3 Población de estudio.

Pacientes con distintas patologías renales que hayan sido politransfundidos.

7.4 Tamaño de muestra y tipo de muestreo.

Se analizarán 201 pacientes mediante un muestreo estratificado.

7.5 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

7.5.1 Inclusión:

- Pacientes admitidos en el HGZ No. 1 del IMSS

- pacientes politransfundidos, (más de 02 transfusiones previas).
- Pacientes que requieran de forma permanente transfusiones de Hemocomponentes.
- Pacientes multigestas.
- Pacientes embarazadas con transfusiones previas.

7.5.2 Exclusión:

- Pacientes no politransfundidos, (menos de 02 transfusiones previas).
- Pacientes con patologías autoinmunes.
- Pacientes primigestas.

7.5.3 Eliminación:

- Pacientes que no hayan sido transfundidos.

7.6 Técnicas de laboratorio a utilizar.

7.6.1 Prueba directa de antiglobulina (PAD) / (Coombs). Tarjeta manual.

7.6.1.2 Reactivos.

Cassette ORTHO BioVue Anti-Human Globulin Polyspecific o

Cassette ORTHO BioVue Anti-Human Globulin Anti-IgG.

ORTHO red Cell Diluent al 0.8%

7.6.1.3 Muestras.

Suspensión de hematíes del paciente al 3-5 % en solución salina. o

Suspensión de hematiés del paciente al 0.8%

7.6.1.4 Preparación de la muestra.

190 µl de solución salina + 10 µl de concentrado de hematíes del paciente.

1ml ORTHO red Cell Diluent + de concentrado de hematíes.

7.6.1.5 Procedimientos de la prueba.

Identificación del Cassette.

Adición de 10 µl de concentrado de hematíes del paciente

Centrifugación durante 5 minutos

Lectura (ambos lados).

7.6.1.6 Interpretación de los resultados.

7.6.1.6.1 Principio

- Positivo: La formación del complejo antígeno-anticuerpo u complemento quedan atrapados en las redes de la columna de gel o aparecen dispersos, observándose así la hemaglutinación.
- Negativo: el paso intacto de los eritrocitos al fondo de la columna de gel.

7.6.1.6.2 Reacciones para Prueba directa de antiglobulina (PAD)

- Una reacción negativa indicará la ausencia de anticuerpos IgG o componente de complemento C3d detectables en los eritrocitos.
- Una reacción positiva ($\pm$ a 3+) indica que los eritrocitos del paciente fueron sensibilizados (eritrocitos recubiertos con anticuerpos IgG, C3d, o ambos).

7.6.2 Prueba indirecta de anti globulina (PAI). / Escrutinio de anticuerpos. (panel de 2 células). Tarjeta manual,

7.6.2.1 Reactivos.

Cassette ORTHO BioVue Anti-Human Globulin Polyspecific o

Cassette ORTHO BioVue Anti-Human Globulin Anti-IgG.

Selectogen (2 hematíes) al 0.8% o Surgiscreen (3 hematíes) al 0.8%

7.6.2.2 Muestras.

Suero o plasma del paciente.

7.6.2.3 Procedimiento de la prueba.

Identificación del Cassette.

Adición de 50 µl de hematíes comerciales al 0.8 % (Selectogen) o (Surgiscreen).

Adición de 40 µl de suero / plasma del paciente.

Incubación durante 10 – 15 minutos (máximo 30 minutos).

Centrifugación durante 5 minutos.

Lectura (ambos lados).

7.6.3 Prueba indirecta de antiglobulina (PAI). /Identificación de anticuerpos. (panel de 11 células). Tarjeta manual.

7.6.3.1 Reactivos.

Cassette ORTHO BioVue Anti-Human Globulin Polyspecific o

Cassette ORTHO BioVue Anti-Human Globulin Anti-IgG.

Resolve Panel A (11 hematíes) o Resolve Panel B (11 hematíes)

7.6.3.2 Muestra.

Suero o plasma del paciente.

7.6.3.3 Procedimiento de la prueba.

Identificación del cassette.

Adición de 50 µl de hematíes comerciales al 0.8 % Resolve Panel A o Resolve Panel B

Adición de 40 µl de suero o plasma del paciente.

Incubación durante 10 a 15 minutos (máximo 30 minutos).

Centrifugación durante 5 minutos.

Lectura (ambos lados).

7.6.3.4 Interpretación de los resultados escrutinio e identificación de anticuerpos.

7.6.3.4.1 Principio

- Positivo: La formación del complejo antígeno-anticuerpo u complemento quedan atrapados en las redes de la columna de gel o aparecen dispersos, observándose así la hemaglutinación.
- Negativo: el paso intacto de los eritrocitos al fondo de la columna de gel.

7.6.3.4.2 Reacciones para Detección de anticuerpos.

- Una reacción negativa indica la ausencia de anticuerpos irregulares detectables en el plasma del paciente.
- Una reacción positiva indica la presencia de anticuerpos irregulares. Registre las reacciones obtenidas en la tabla de antígenos eritrocitarios (carta panel). Comprobar que el número de lote de los hematies reactivo "Selectogen o Surgiscreen " corresponde con el número de lote indicado en la tabla de antígenos.
- Según el patrón de las reacciones y la configuración de antígenos, puede indicarse el tipo de anticuerpo presente. Realice adicionalmente las pruebas habituales para identificar el anticuerpo.

- Una reacción positiva a uno o más tipos de antígenos eritrocitarios y un autocontrol negativo sugieren la presencia de un anticuerpo específico.
- Una reacción positiva a todos los antígenos eritrocitarios y un autocontrol positivo pueden deberse a reacciones no específicas.
- Si existe una reacción positiva a todos los antígenos eritrocitarios del panel y un autocontrol positivo, pero uno o más tipos de eritrocitos muestran una reacción positiva más intensa que el autocontrol, deberán realizarse pruebas adicionales para estudiar la posibilidad de un aloanticuerpo subyacente.

7.7 Variables de estudio y análisis estadístico.

7.7.1 Variables dependientes:

- Presencia de anticuerpos irregulares (RAI – Aloinmunización).

7.7.2 Variables independientes:

7.7.2.1 Numéricas

- Edad.
- Tiempo de tratamiento de la enfermedad.
- Número de transfusiones recibidas.

7.7.2.2 Categóricas:

- Género.
- Patología presentada.
- Unidad médica de procedencia.

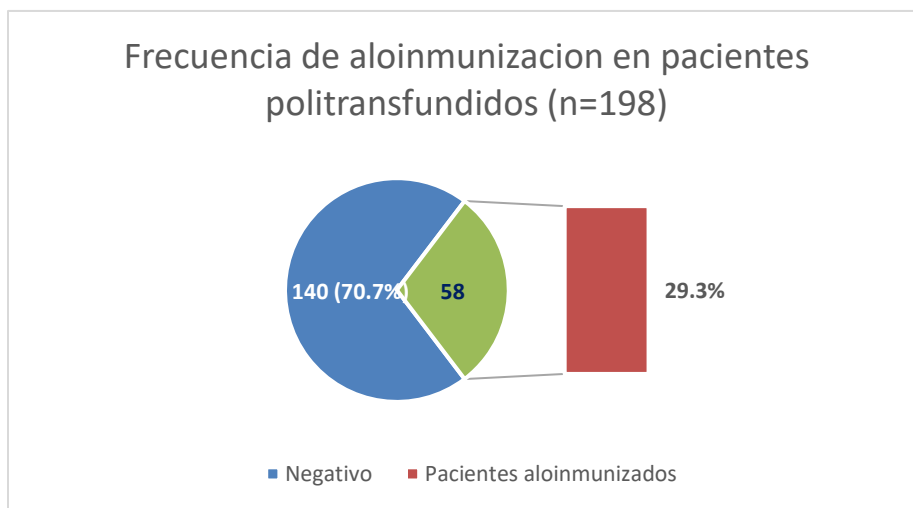
- Grupo AB0 y Rh.

7.7.3 Análisis estadístico.

- Se generará una base de datos con los resultados de las variables clínicas, demográficas e inmunohematológicas en el estudio, obtenidas de una encuesta realizada al paciente y previamente autorizada mediante una carta de consentimiento. (Excel).
- Se procesarán las muestras con las técnicas de PAD (Prueba de directa de antiglobulina) y RAI (Rastreo de anticuerpos irregulares).
- El análisis estadístico se realizará incluyendo estadística descriptiva (medias, desviación estándar y frecuencias).
- Estadística inferencial (X^2) para determinar la existencia o no asociación entre las variables clínicas y demográficas vs inmunohematológicas determinadas.
- Los cálculos se realizarán en el software estadístico Stat Graphics. Se considerará estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

8. RESULTADOS

En el presente estudio se analizó a 201 pacientes con Patologías Renales y diferentes comorbilidades de los cuales se descartó a 3 pacientes por falta de muestra, siendo 198 pacientes politransfundidos analizados, que tuvieron de 2 a 22 transfusiones de concentrados eritrocitarios, de estos el 42.9 % fueron femeninos y el 57.1 % masculinos dentro de un rango de edad de 19 a 94 años, se identificó el grupo sanguíneo de cada uno siendo en su mayoría de grupo 0 positivo, se detectaron 58 casos con anticuerpos irregulares, lo que representó una frecuencia del 29.3% (**Gráfico 1**), siendo 46.5 % representado por el sexo femenino y 53.4% masculino.

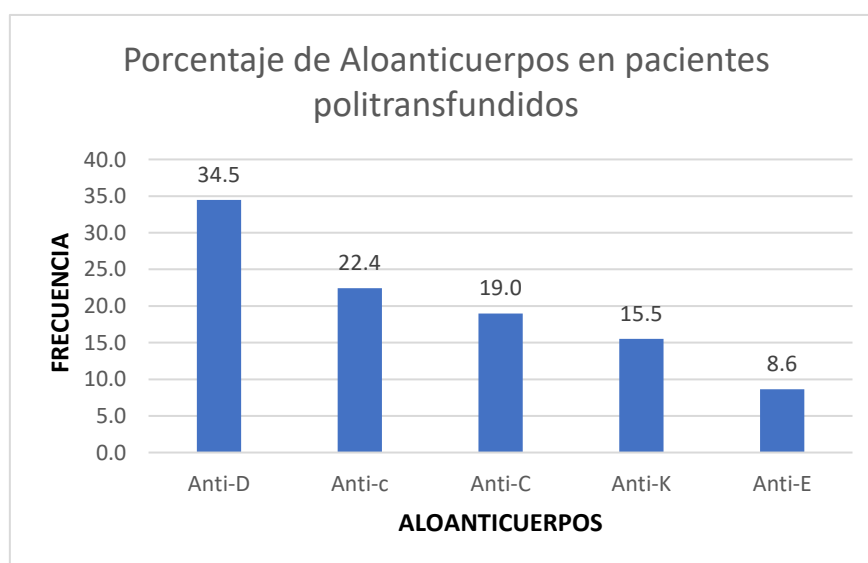


Gráfica 1.- Frecuencia de aloinmunización en pacientes politransfundidos.

Los anticuerpos irregulares identificados fueron Anti-D (34.4%), Anti-c (22,4%), Anti-C (19%), Anti-K (15.5%), Anti-E (8.6%). (**Gráfico 2**). En la mayoría de los

pacientes de este estudio se logró determinar la especificidad de los aloanticuerpos que daban origen a la incompatibilidad con el componente sanguíneo seleccionado.

En los hallazgos encontrados en este estudio, muchos de los anticuerpos identificados estuvieron relacionados con el sistema Rh (Anti-D, Anti-c, Anti-E, Anti-C,) y el sistema Kell (anti-K), datos estos que coinciden con el estudio realizado por Núñez Torres, así como en lo que respecta al anti- D como anticuerpo predominante en los pacientes politransfundidos (Núñez et al, 2018).



Gráfica 2.- Aloanticuerpos eritrocitarios identificados en pacientes politransfundidos.

Respecto a la patología de los pacientes en estudio, encontramos que el 62.1 % de los pacientes con diagnóstico de IRC/ DM2 mostraron mayor aloinmunización, comparado con los pacientes de IRC/ HTA los cuales representaron un 15.5 % y los pacientes de IRC/ Dislipidemia que representaron el 8.6 %, los de IRC un 3.5% y en menor porcentaje (1.7%) los que presentaban IRC/Hipotiroidismo, IRC/Cardiopatía

isquémica, IRC/Uricemia, Diabetes mellitus no insulín dependiente con complicaciones renales, agnesia renal y otras malformaciones hipoplásicas del riñón e hipoplasia renal. **(Tabla 5)** concordando con lo citado por Núñez quien identificó una aloinmunización de 3,1% en pacientes con insuficiencia renal crónica y terapia con hemodiálisis (Núñez et al, 2018).

Tabla 5.- Porcentaje de aloanticuerpos en pacientes aloinmunizados de acuerdo a su patología.

PATOLOGIA	Porcentaje de Aloanticuerpos					Total % (No. pacientes)
	Anti-D	Anti-E	Anti-K	Anti-c	Anti-C	
AGNESIA RENAL Y OTRAS MALFORMACIONES	0	0	0	0	1.7	1.7 (1)
DM NI C/RENALES	0	0	0	1.7	0	1.7(1)
IRC/HIPERURICEMIA	1.7	0	0	0	0	1.7(1)
IRC/CARDIO ISQUEMICA	0	0	0	1.7	0	1.7(1)
IRC/HIPOTIROIDISMO	1.7	0	0	0	0	1.7(1)
HIPOPLASIA RENAL	1.7	0	0	0	0	1.7(1)
IRC	0	0	0	1.7	1.7	3.5(2)
IRC/DISLIPIDEMIA	3.5	0	3.5	1.7	0	8.6(5)
IRC/HTA	5.2	0	3.5	3.5	3.5	15.5(9)
IRC/DM 2	20.7	8.6	8.6	12.1	12.1	62.1(36)
Total	34.5	8.6	15.6	22.4	19	100 (58)

En la presente investigación se observó un predominio de pacientes aloinmunizados del sexo masculino (31) con un 53.45% y un 46.5 % (27) para el sexo femenino, (**Tabla 6**), observándose para el sexo masculino mayor frecuencia en los aloanticuerpos con diferencias significativas en el **Anti-D** con una $X^2=12.21$ y un valor de $p=0.0001$, **Anti-K** con una $X^2=5.377$ y un valor de $p=0.020$ y para el sexo femenino con mayor frecuencia en los aloanticuerpos **Anti-C** con una $X^2=10.734$ y un valor de $p=0.001$, así como el **Anti-c** con una $X^2=4.932$ y un valor de $p=0.026$.

Tabla 6.- Porcentaje de aloanticuerpos en pacientes aloinmunizados de acuerdo al sexo.

Sexo	Porcentaje de Aloanticuerpos					Total % (No. pacientes)
	Anti-D	Anti-E	Anti-K	Anti-c	Anti-C	
F	5.17	8.62	1.72	13.79	17.24	46.5 (27)
M	29.31	0	13.79	8.62	1.72	53.45(31)
Total	34.48	8.62	15.52	22.41	18.97	100 (58)

La edad que predominó en los pacientes aloinmunizados fue de 62 años en adelante, con un (51.7%), siendo el anticuerpo **Anti-D** el mayormente identificado, en el rango de 44 a 61 años 32.8% de pacientes aloinmunizados siendo los anticuerpos **Anti-D** y **Anti-c** los mayormente identificados, y en el rango de 28 a 44 años el 15.5% de pacientes aloinmunizados por el anticuerpo **Anti-D** (**Tabla 7**).

Tabla 7.- Porcentaje de aloanticuerpos en pacientes aloinmunizados de acuerdo al grupo etario.

Grupo etario	Porcentaje de Aloanticuerpos					Total % (No. pacientes)
	Anti-D	Anti-E	Anti-K	Anti-c	Anti-C	
28-44	6.9	1.7	1.7	1.7	3.5	15.5 (9)
44-61	8.6	5.2	5.2	8.6	5.2	32.8 (19)
≥ 62	19.0	1.7	8.6	12.1	10.3	51.7 (30)
Total	34.5	8.6	15.5	22.4	19.0	100.0 (58)

En cuanto a los pacientes aloinmunizados por las transfusiones de sangre recibidas, observamos que fue predominante el grupo que fue transfundido con 7-10 unidades (48.3 %), posteriormente el grupo de 11 o más (34.5 %). Solo el 17% de los pacientes recibieron entre 1- 6 unidades de concentrado eritrocitario, (**Tabla 8**). Por número de transfusiones para el aloanticuerpo **Anti-D** se encontró mayor frecuencia en el grupo de haber recibido mayor de 11 unidades comparado con los que recibieron de 1-6 transfusiones con diferencias significativas de $\chi^2=11.47$ y un valor de $p=0.001$ y 7-10 transfusiones con diferencias significativas de $\chi^2=7.68$ y con un valor de $p=0.006$ respectivamente, además para los pacientes que recibieron de 1-6 unidades se encontró con más porcentaje para el aloanticuerpo **Anti-K** con diferencias significativas de $\chi^2=5.8$ $p=0.031$. Lo cual concuerda con el estudio realizado por Vargas Ruiz donde menciona que en pacientes que han recibido múltiples transfusiones, la frecuencia de aloanticuerpos puede ser hasta de 34% encontrando mayor incidencia en anticuerpos del sistema Rh (Anti-E, Anti-C, Anti-c, Anti-D) y Anti-K (Vargas et al, 2019).

Tabla 8.- Porcentaje de aloanticuerpos en pacientes aloinmunizados de acuerdo al número de transfusiones recibidas.

Transfusiones	Porcentaje de Aloanticuerpos					Total (No.pacientes)	%
	Anti-D	Anti- E	Anti- K	Anti-c	Anti-C	Total	
1-6	0	0	6.9	5.2	5.2	17.2(10)	
7-10	12.1	6.9	6.9	13.8	8.6	48.3(28)	
≥11	22.4	1.7	1.7	3.5	5.2	34.5(20)	
Total	34.5	8.6	15.5	22.4	19.0	100(58)	

Respecto al grupo sanguíneo en este estudio se encontró que la mayoría de los pacientes que presentaron aloinmunización fueron de grupo 0 positivo (81.1%), seguido por el grupo A positivo (8.6%), B positivo (6.9%), A negativo (1.7%) y 0 negativo con (1.7%) (**tabla 9**). Se observó que el grupo **0 Rh positivo** tuvo mayor presencia de aloanticuerpos con respecto a los demás grupos sanguíneos, teniendo mayor frecuencia el **Anti-D** con 29.3%, seguido por **Anti-C** con 15.5%, **Anti-c** 15.5%, **Anti-K** 13.8% y **Anti-E** con 6.9%.

De acuerdo al tiempo de tratamiento al cual estuvieron sometidos los pacientes de este estudio pudimos observar que se presentó mayor incidencia de aloinmunización en aquellos que llevan 6 años de tratamiento con un (48.2%) encontrando con mayor frecuencia el anticuerpo **Anti-C**, y en menor frecuencia el **Anti-E**, y en los que llevan 7 años de tratamiento con una aloinmunización de (24.1%), encontrando con mayor frecuencia los aloanticuerpos **Anti-D** y **Anti-c**, cuando el mayor tiempo de tratamiento es de 11 años con una aloinmunización de (5.2%), y el

aloanticuerpo con mayor encontrado fue el **Anti-D**, (**Tabla 10**). Por lo cual concluimos que el tiempo de tratamiento no influye en la aloinmunización.

Tabla 9.- Porcentaje de aloanticuerpos en pacientes aloinmunizados de acuerdo al grupo sanguíneo.

Porcentaje de Aloanticuerpos						
Grupo Rh	Anti-D	Anti-E	Anti-K	Anti-c	Anti-C	Total % (No. pacientes)
O Negativo	0.0	0.0	0.0	1.7	0.0	1.7(1)
A Negativo	0.0	0.0	0.0	1.7	0.0	1.7(1)
B Positivo	0.0	1.7	0.0	3.5	1.7	6.9(4)
A Positivo	5.2	0.0	1.7	0.0	1.7	8.6(5)
O Positivo	29.3	6.9	13.8	15.5	15.5	81.1(47)
Total	34.5	8.6	15.5	22.4	19.0	100(58)

Tabla 10.- Porcentaje de aloanticuerpos en pacientes aloinmunizados de acuerdo al tiempo de tratamiento.

Porcentaje de Aloanticuerpos						
Tiempo tratamiento	Anti-D	Anti-E	Anti-K	Anti-c	Anti-C	Total % (No. pacientes)
11 años	3.5	0	0	0	1.7	5.2(3)
10 años	0	0	1.7	0	0	1.7(1)
9 años	1.7	1.7	1.7	0	1.7	6.9(4)
8 años	6.9	0	1.7	3.5	1.7	13.8(8)
7 años	10.3	3.5	0	10.3	0	24.1(14)
6 años	12.1	3.5	10.3	8.6	13.8	48.3(28)
total	34.5	8.6	15.5	22.4	19	100 (58)

En cuanto al lugar de procedencia de los pacientes en estudio se encontró que la mayoría son pacientes del HGZMF no. 1 de Tapachula, Chiapas (62.1%), encontrando una frecuencia de aloinmunización de (17.2%) para **Anti-c**, (13.8%) para **Anti-D** y (8.6%) para **Anti-E** y **Anti-C** y en su minoría del HGS 19 de Huixtla, Chiapas (1.8%), con una frecuencia de aloinmunización de (1.7%) para el aloanticuerpo **Anti-D**. (Tabla 11). Lo cual no presentó significancia estadística no encontrándose datos comparativos en nuestra población, y los datos de nuestro estudio serían un antecedente para estudios posteriores.

Tabla11.- Porcentaje de aloanticuerpos en pacientes aloinmunizados de acuerdo a la unidad médica de procedencia.

Unidad médica	Porcentaje de Aloanticuerpos					Total (No. pacientes)	%
	Anti-D	Anti-E	Anti-K	Anti-c	Anti-C		
HGSM 19 HUIXTLA	1.7	0	0	0	0	1.7 (1)	
UMAA ANEXO UMF23 TG	0	0	0	1.7	1.7	3.5 (2)	
HGSM 15 TONALÁ	1.7	0	0	1.7	0	3.5 (2)	
HGZ 2 TUXTLA GUTIÉRREZ	17.2	0	1.7	1.7	8.6	29.3 (17)	
HGZMF 1 TAPACHULA	13.8	8.6	13.8	17.2	8.6	62.1 (36)	
Total	34.5	8.6	15.5	22.4	19	100(58)	

9. DISCUSIÓN

Se conoce que existe una asociación entre el número de casos de aloinmunización y las características clínicas del paciente. La frecuencia de anticuerpos irregulares en la población que hemos estudiado representó una frecuencia del 29.3%, concuerda con los trabajos de Valle Neto y colaboradores que reportaron una aloinmunización de 11.1% en pacientes oncológicos, hematológicos y renales politransfundidos y con el reportado por Miralles y otros de 18.5%, obtenidos en el Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba, en una población de 51 pacientes politransfundidos (valle et al, 2018).

Un estudio realizado por Terrazas Rascón, los anticuerpos irregulares detectados con mayor frecuencia reaccionaron contra el sistema Rh Hr (Anti-D y Anti-E), seguido por anticuerpos contra los sistemas MNS (Anti-M) y Kell (Anti-K), (Terrazas et al, 2018). Lo cual concuerda con el presente estudio en el cual fueron identificados: Anti-D (34.4%), Anti-c (22,4%), Anti-C (19%), Anti-K (15.5%), Anti-E (8.6%).

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, 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 con la transfusión de concentrados eritrocitarios los cuales están estrechamente relacionados con las reacciones hemolíticas en el receptor, situación que agudiza la problemática de encontrar sangre

compatible para pacientes politransfundidos. (Núñez et al, 2018). Lo que concuerda con nuestro estudio, mostrando mayor frecuencia de aloinmunización los individuos con diagnóstico de IRC/ DM2 con el 62.1 %, los que presentaban IRC/ HTA con un 15.5 %, los pacientes de IRC/ dislipidemia que representaron el 8.6 %, los de IRC un 3.5% de aloinmunización.

Concordando con Mejía que refiere que la diabetes mellitus podría ser un factor asociado para aloinmunización; estudios realizados anteriormente concuerdan con este hallazgo sin contar con una explicación patogénica con respecto a la diabetes mellitus; sin embargo, existe un proceso inflamatorio que puede contribuir (Mejía, 2018).

Existen variables que pueden influir en la aloinmunización como lo son la edad y el género del receptor, nuestra investigación coincide con la realizada por (Valle-Neto et al, 2018), donde la probabilidad de aloinmunización fue mayor en varones que en mujeres ya que pudimos observar un predominio de pacientes aloinmunizados del sexo masculino (31) con un 53.45% y un 46.5 % (27) para el sexo femenino, lo cual contrasta con los resultados obtenidos por (Terrazas et al, 2018), quién encontró una prevalencia en el sexo femenino de 78,2%, con la prueba exacta de Fisher ($p < 0.0001$). En base a lo publicado en la literatura, el género femenino es más propenso a presentar aloinmunización ya que se asocia a los embarazos.

Para la variable edad obtuvimos que los pacientes con mayor frecuencia de aloinmunización fueron los de 62 años en adelante, dato que se asemeja al obtenido por Vargas Ruiz, donde la edad promedio al diagnóstico de la aloinmunización de todos los pacientes fue de 50 años (Vargas et al, 2019).

Se ha observado que el antecedente de la transfusión eritrocitaria es el factor de riesgo más importante para la aloinmunización por anticuerpos (Vargas et al, 2019). En el presente estudio se demostró que los pacientes con mayor frecuencia de aloinmunización (48.3%), recibieron de 7 a 10 transfusiones encontrando como aloanticuerpo predominante el **Anti-c**, seguido de los aloinmunizados que recibieron 11 o más transfusiones (34.5%), siendo el **Anti-D** el aloanticuerpo predominante encontrado, y en menor frecuencia los pacientes que recibieron de 1 a 6 transfusiones (17.2%), teniendo como aloanticuerpo predominante **Anti-K**. Lo cual contrasta con Mejía en el 2018, quien plantea que la aloinmunización es una complicación que se puede esperar en una transfusión y que es frecuente la manifestación de aloanticuerpos que son clínicamente significativos, lo cual se asocia más con la capacidad de respuesta inmune que tiene cada individuo que con el número de unidades que le fueron transfundidas, sin embargo, el mismo reconoce esta controversia, pues otros estudios refieren a individuos respondedores y no respondedores. Los individuos respondedores pueden ser aloinmunizados incluso con la primera unidad transfundida, mientras que los no respondedores pueden llegar a recibir múltiples transfusiones durante el desarrollo de su vida sin presentar signos de aloinmunización, lo cual se cree es debido a la actividad del sistema inmunológico de cada individuo.

Al analizar la presencia de aloinmunización de acuerdo con el grupo sanguíneo encontramos que tuvo mayor frecuencia el grupo 0 positivo con un 81.1 %, seguido del grupo A positivo con 8.6%, B positivo 6.9%, seguidos del 0 negativo y A negativo con 1.7 % respectivamente lo cual concuerda con el estudio realizado por Rolon Et al,

donde menciona que el grupo sanguíneo AB0 y Rh de los donantes con aloinmunización que se observó en su estudio con mayor frecuencia fue el 0 (60,56 %) RhD positivo (87,32 %), mientras que el grupo de menor frecuencia fue el AB (2,81 %), señalando que es una tendencia a nivel general (Rolon et al, 2019).

(Núñez et al, 2018), refieren que la probabilidad de aloinmunización en pacientes que hayan sido sometidos a procesos de hemodiálisis y que después hayan sido transfundidos con concentrados eritrocitarios, se encuentra entre aproximadamente 6 y 10%, puesto que este tipo de pacientes requieren constantemente transfusiones y durante un tiempo indefinido. Al analizar la variable tiempo de tratamiento obtuvimos que no influye en la aloinmunización, ya que en el periodo de 6 años de tratamiento se obtuvo una frecuencia de (48.3 %), comparada con el mayor tiempo de tratamiento 11 años, con una frecuencia de (5.2%), esto corresponde a lo descrito por Núñez et al, en cuanto a que la variable tiempo de terapia de hemodiálisis no incidió significativamente en la presencia de aloinmunización. Lo cual también es concordante con lo descrito por Mejía con respecto a los pacientes respondedores y no respondedores, lo cual puede ser debido a la diferencia significativa en la actividad del sistema inmunológico de cada individuo (Mejía, 2018).

No observamos relación alguna entre la presencia de aloanticuerpos y la variable lugar de procedencia (unidad médica), ya que en todas las unidades médicas se encontró al menos un aloanticuerpo siendo en su mayoría el aloanticuerpo **Anti-D** (34.5%), seguido del **Anti-c** (22.4%), **Anti-C** (19%), **Anti-K** (15.5%) y **Anti-E** (8.6%). Lo cual no concuerda ni contrasta con ningún estudio realizado anterior, pues no existe bibliografía.

10. CONCLUSIONES

La principal causa de problemas de compatibilidad se debe a la aparición de aislada de aloanticuerpos eritrocitarios. La terapia transfusional se complica cuando existe una combinación de dos o más aloanticuerpos (Castillo et al, 2018).

En el presente estudio identificamos la presencia de anticuerpos irregulares (aloanticuerpos) de tipo Rh, como lo son Anti-D, Anti-c, Anti-C, Anti-E y Anti-K. en pacientes que acuden al Hospital General de Zona 1 del IMSS, en la ciudad de Tapachula, Chiapas.

Determinamos que el anticuerpo irregular (aloanticuerpo) más común encontrado en pacientes politransfundidos fue el Anti-D con una frecuencia de 34.5 %.

Identificamos a la Insuficiencia Renal Crónica con Diabetes Mellitus 2 como comorbilidad (IRC/DM2) como la patología que más se asocia a la presencia de anticuerpos irregulares (aloinmunización) en este estudio.

Asociamos el anticuerpo irregular (aloanticuerpo) más frecuente en pacientes politransfundidos dependiendo de la edad, existiendo mayor frecuencia en el grupo etario de 62 años en adelante (51.7%), siendo Anti-D el aloanticuerpo con mayor frecuencia (19.0%). Para la variable género, hubo mayor frecuencia en el sexo masculino y el aloanticuerpo mayormente expresado fue Anti-D (29.31%). En cuanto al grupo sanguíneo y factor Rh, se asoció con mayor frecuencia (81.1%) el grupo 0 positivo siendo Anti-D el aloanticuerpo más frecuente (34.5%). No hubo asociación entre la frecuencia de anticuerpos irregulares y el tiempo de evolución del tratamiento. En cuanto a la unidad médica de procedencia tampoco hubo asociación. Para la variable número de transfusiones encontramos asociación con el grupo de 7 a 10

transfusiones y el grupo de 11 a más transfusiones, encontrando con mayor frecuencia los aloanticuerpos Anti-c y Anti-D respectivamente.

En diversas investigaciones, como la de Mercado et al, 2017, se menciona que los factores que originan una aloinmunización, como son la genética de la persona, el nivel de exposición antigénica, condiciones clínicas y la capacidad de reacción del organismo, determina la respuesta de cada individuo. La terapia transfusional es de gran utilidad para mantener o salvar una vida. Sin embargo, su uso puede condicionar efectos adversos, por lo que su indicación debe ser considerada cuidadosamente en función de la relación riesgo-beneficio.

11. BIBLIOGRAFÍA

- American Association of Blood Banks. (2018). Pruebas pretransfusionales. Manual Técnico 18^a. Edición. Buenos Aires: Lavalleja.
- Arbeláez García Carlos. (2009). Fundamentos de genética e inmunología para bancos de sangre y medicina transfusional. Vol. 15. Editora Médica Colombiana S.A.
- Castillo-Macías A. et-al. (2018). Anticuerpos anti-Fya con respuesta anamnésica asociados con anti-D en transfusión intrauterina: reporte de un caso. Ginecología y Obstetricia México. 86(2):158-163. DOI:
- Chargoy-Vivaldo E. et-al. (2016). Prevalencia del antígeno Kell (K+) en muestras obtenidas en un banco de sangre, Revista de Hematología México. 114-122.
- Chiriboga Urquiza et-al. (2016). Prevalencia de anticuerpos irregulares en pacientes politransfundidos en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz en el período 2012- 2015. Quito Ecuador.
- Cortés Buelvas Armando et al. (2014). Inmunohematología básica y aplicada. Primera edición. Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional.
- Dean, L. (2005). Blood Groups and Red Cell Antigens. Bethesda (MD), National Center for Biotechnology Information (US), last updated 2005, página 86.
- Delores, M. (2004). Immunohematology. Journal of Blood Group Serology and Education, Volume 20, Number 3.
- Dueñas, V. (2003) "El Banco de Sangre: Teoría, Principios y Procedimientos". 2^a. ed. Cali, Colombia: Programa Editorial del Valle.

- Geoff, D. (2013). Human Blood Groups. Editorial Blackwell Science, Second Edition, pág. 544.
- Góngora Fernando et-al. (2018). Frecuencia del antígeno y aloanticuerpos del sistema Diego en donantes de sangre. *Gaceta Médica Mexicana*.
- Góngora Fernando et-al. (2018). Frecuencia del antígeno y aloanticuerpos del sistema Diego en donantes de sangre. *Gaceta Médica Mexicana*.
- González J. (2005). Anticuerpos irregulares, su importancia en medicina transfusional. *Revista Médica del IMSS*. 45(1): p. 17-20.
- Higuita Gutiérrez Luis Felipe. (2019). Prevalencia de Anticuerpos Irregulares en Pacientes Transfundidos en Medellín Colombia 2016-2018. *ARCHIVOS DE MEDICINA* ISSN 1698-9465. Vol. 15 No. 2:2 doi: 10.3823/1414.
- Lawicki, S. (2016). The Kidd (JK) Blood Group System. *Transfusion Medicine Reviews*, Volume 31, Issue 3, Pages 165–172, doi.org/10.1016/j.tmr.2016.10.003.
- Luna-González J. (2005). Anticuerpos irregulares, su importancia en medicina transfusional. *Revista Médica del IMSS* vol. 43 (Supl 1).
- Mejía Aguirre Berenice. (2018). Frecuencia de anticuerpos irregulares y factores asociados en pacientes con patología cardíaca. Vol. 11, Núm. 1, pp 11-21.
- Mercado Del Ángel et-al. (2017). Anti-Jsb en combinación con otros anticuerpos irregulares eritrocitarios en una paciente con neoplasia maligna: informe de caso. *Rev. Mexicana de Medicina Transfusional*, Vol. 10, Núm. 1, pp 22-26.
- Núñez Torres Daniela et-al. (2018). Detección de aloinmunización en pacientes con insuficiencia renal crónica y terapia con hemodiálisis. *Rev. Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio* 65 (3): 145-149.

- Olier Castillo Doris et-al. (2012). 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 vital* Vol. 4. pp. 12-20. ISSN: 2145-5333.
- Rodillo A. (2017). *Medicina Transfusional*. 3ra edición. Ed Prado. México D.F. pp. 35-39.
- Rodríguez Moyado Héctor et al. (2014). *El Banco De Sangre Y La Medicina Transfusional*. Argentina: Editorial Medica Panamericana S.A. NUEVA.
- Rolon Toledo Mary Estella et al. (2019). Caracterización de donantes de sangre con rastreo de anticuerpos irregulares positivo en Montería, Colombia 2012-2015. *Rev. Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia* vol.35 no.2 Ciudad de la Habana abr.-jun. 2019
- Rubiraida Molina-Aguilar, et al. (2019). Pathophysiology of Alloimmunization, *Transfus Med Hemother*. doi: 10.1159/000501861.
- Rufino Contreras Nancy et al. (2019). Caso clínico de mezcla de tres anticuerpos antieritrocitarios. *Tópicos selectos en inmunohematología*. Infocon 56a Edición. México D.F. pp 22, 23.
- Sánchez Garduño, Joel et-al. Aloimmunización pre- y postransfusión en pacientes cardiopatas sometidos a cirugía de corazón. (2014). *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*. 61 (4): 229-234.
- Soler Noda Gilberto et-al. (2019). Anticuerpos antiplaquetarios en pacientes cubanos en espera de trasplante renal. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*.

- Terrazas Rascón Jesús A. et –al. (2018). Anticuerpos irregulares eritrocitarios detectados en el Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea del Estado de Chihuahua, México. *Rev. Hematología México*, 19(3):109-114.
- Valle Neto Orsetti Gomes, Mendonça Alves Vitor, Araújo Pereira Gilberto, Moraes Souza Helio, Juliano Martins Paulo Roberto. (2018). Clinical and epidemiological profile of alloimmunized and autoimmunized multi-transfused patients against red blood cell antigens in a blood center of Minas Gerais. *HematolTransfusCellTher*.
- Vargas Ruiz Ángel Gabriel, González Zenteno Said Gabriel. (2019). Isoanticuerpos, prevalencia y factores de riesgo en dos hospitales de México. *RevMedInstMex Seguro Soc*.

12. ANEXOS

12.1.- Carta de consentimiento informado.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA FORMAR PARTE Y SE ME REALICEN LOS ESTUDIOS COMPRENDIDOS EN EL PROYECTO DE TESIS "RASTREO DE ANTICUERPOS IRREGULARES DE PACIENTES POLITRANSFUNDIDOS QUE ACUDEN AL HOSPITAL GENERAL DE ZONA 1 DEL IMSS".



Yo, _____
declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio titulado: ("RASTREO DE ANTICUERPOS IRREGULARES DE PACIENTES POLITRANSFUNDIDOS QUE ACUDEN AL HOSPITAL GENERAL DE ZONA 1 DEL IMSS.") que se desarrolla en EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 1 de la Ciudad de Tapachula, Chiapas.

Se me ha explicado que el estudio consiste en:

- 1.- Llenado de una encuesta para obtener datos de interés.
- 2.- Toma de una muestra sanguínea para su procesamiento en el proyecto.

Que los riesgos y posibles molestias que representa participar en el estudio son:

- 1.- Molestia leve en la zona de Punción venosa al obtener la muestra.

Además, entiendo que en el presente estudio se derivarán los siguientes beneficios:

_____.

Es de mi conocimiento que estoy en libertad de abandonar el estudio cuando así lo considere adecuado. Que ni el abandono, ni la participación en el estudio influirán en mi relación profesional con los investigadores responsables; que estoy en libertad de solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios, así como los resultados derivados de mi participación en este estudio.

NOMBRE DEL PARTICIPANTE O FAMILIAR AUTORIZADO:

DIRECCIÓN: _____

FECHA: _____ FIRMA: _____

TESTIGO: _____
DIRECCIÓN: _____

TESTIGO: _____
DIRECCIÓN: _____

12.2.- Cuestionario aplicado.

ENCUESTA PARA FORMAR PARTE Y SE ME REALICEN LOS ESTUDIOS COMPRENDIDOS EN EL PROYECTO DE TESIS "RASTREO DE ANTICUERPOS IRREGULARES DE PACIENTES POLITRANSFUNDIDOS QUE ACUDEN AL HOSPITAL GENERAL DE ZONA 1 DEL IMSS.		 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL
		Fecha: _____
Nombre: _____		
Edad: _____		
Sexo: Masculino _____ Femenino: _____		
Nacionalidad: _____		
Estado y municipio de procedencia: _____		
Clínica de procedencia: _____		
Grupo sanguíneo: _____		
Gesta: _____ Para: _____ Abortos: _____ Cesárea: _____		
Diagnóstico o enfermedad que padece: _____		
Tratamiento farmacológico indicado: _____		
Fecha de inicio de tratamiento: _____		
¿Ha recibido transfusiones previas? Si _____ No _____ ¿cuántos? _____		
Hemocomponente transfundido:		
• Concentrado eritrocitario: ¿cuántos? _____ • Plasma fresco congelado: ¿cuántos? _____ • Aféresis plaquetaria: ¿cuántos? _____		