



Transfusión de Glóbulos Rojos Fenotipo Compatible ¿Es necesaria? ¿En Qué Casos?

La transfusión de glóbulos rojos (GR) es soporte en el tratamiento de diferentes patologías, sin embargo, uno de los principales problemas de la transfusión es la aloinmunización contra antígenos eritrocitarios, la cual es responsable de reacciones hemolíticas transfusionales (RHT) agudas o tardías, complicaciones en el embarazo como la enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido (EHFRN) y problemas logísticos relacionados con el tiempo y costo de los estudios de compatibilidad eritrocitaria.^{1,2}

Debido a la gran cantidad de antígenos eritrocitarios, al polimorfismo de algunos sistemas y el gran número de epítopes en cada antígeno, cada transfusión de GR introduce gran cantidad de aloantígenos que tienen la capacidad de producir respuesta inmunológica en el receptor que puede culminar en la producción de aloanticuerpos (Alo-Ac) que se asocian con riesgo de morbilidad y la necesidad de transfundir unidades fenotipadas en las transfusiones siguientes.

La prevalencia de aloinmunización reportada para la población general de pacientes es del 1 al 1,5%,^{3,4} sin embargo en pacientes politransfundidos la prevalencia es variable según la patología, la población y el diseño del estudio, en pacientes con anemia de células falciformes se han reportado prevalencias del 19 al 50%,^{5,6} en pacientes oncohematológicos se han reportado prevalencias del 15% (específicamente en pacientes con síndrome mielodisplásico y leucemia mielomonocítica crónica)⁷ y en pacientes con β Talasemia la prevalencia reportada va desde el 3 hasta un 37%.⁸

Se han propuesto varios factores que podrían estar asociados con aloinmunización, por un lado está el hecho de que cada paciente tiene un conjunto único de genes, cursa con un estado clínico particular asociado a la patología, por otro lado están las variables asociadas con las características propias de las unidades de sangre, que dependen de la genética y estado fisiológico del donante, además el procesamiento y las conocidas “lesiones de almacenamiento” que sufren las unidades de GR,^{1,9} sin embargo no se ha establecido un posible marcador molecular que permita predecir el riesgo de desarrollar Alo-Ac^{3,9} y no existe suficiente evidencia de los mecanismos por los cuales estos factores contribuyen con el fenómeno.^{1,9}



Dentro de estos factores encontramos:

- **Factores genéticos**

Varios autores han planteado que existen dos sub-poblaciones de individuos que responden a los antígenos (Ag) eritrocitarios de manera distinta para formar Alo-Ac:^{3,9}

- ✓ *Individuos respondedores*, con mayor “capacidad” de responder al estímulo antigénico generado por la transfusión de GR que la población general transfundida, es decir independiente del número de transfusiones formarán Alo-Ac.
- ✓ *Individuos no respondedores*, individuos que no producen Alo-Ac frente a la exposición de GR alogénicos.

Debido a que cada transfusión constituye una exposición adicional, se espera que en *Individuos respondedores* a un mayor número de transfusiones se produzca un mayor número de Alo-Ac, sin embargo, no existe evidencia de una tendencia general creciente en la formación de Alo-Ac con un creciente número de transfusiones.^{4,9} Para responder a esta situación *Higgins* y colaboradores en el 2008, propusieron un modelo en el cual solo el 13% de los individuos sin antecedentes transfusionales son *respondedores* y tienen un 30% de probabilidad de formar nuevos aloanticuerpos frente a nuevas exposiciones, mientras que el 87% de los individuos son *no respondedores* a la transfusión. Según este modelo parece ser que el factor que otorga el fenotipo respondedor es un factor genético que no es dependiente de la patología o edad del paciente, sin embargo se requieren más estudios para poder comprobar esta hipótesis.⁹

Además se han reportado distintas formas alélicas de los genes para HLA^{2,10} y moléculas involucradas en la regulación de la activación de las células B, como candidatos genéticos predictivos para aloinmunización, tal es el caso del Alelo-DRB1 que codifica para moléculas HLA-DR de clase II asociadas a predisposición a la aloinmunización contra antígenos Jk^a.¹⁰ Aunque la asociación de estos alelos con el fenómeno no ha sido completamente dilucidado, *Reviron* y colaboradores, postulan que esta predisposición puede ser debida al procesamiento y presentación a través de un ligando polimórfico específico para el péptido de Jk^a presente en el HLA- DRB1,¹⁰ este alelo también ha sido relacionado con predisposición para formar Alo-Ac contra los Ag



Fy^a y K. Así mismo se ha observado que SNPs (del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*) en la molécula CD81 en pacientes con anemia de células falciformes, los cuales podrían estar relacionados con predisposición a aloinmunización en este grupo poblacional.¹¹

- **Factores inmunológicos:**

La formación de Alo-Ac es producto de la presentación eficiente de epítopes de Ag eritrocitarios y la generación de memoria inmunológica, responsable de responder de forma más robusta frente a un nuevo contacto con el Ag.^{1,2} Los estados inflamatorios de diversas patologías como anemia de células falciformes, han sido planteados como posibles estados en los que se incrementa el riesgo de aloinmunización debido a la activación del sistema inmune innato y adaptativo, este último con un papel relevante debido al incremento en las concentraciones de citoquinas pro-inflamatorias y en la respuesta celular que podrían favorecer la formación de Alo-Ac o respuestas inmunológicas más eficientes cuando el paciente ya tiene antecedente de aloinmunización.² En modelos animales se ha observado que estados inflamatorios pueden cambiar un estado no respondedor en respondedor. También se ha planteado que la exposición previa a estructuras análogas a Ag eritrocitarios puede predisponer a la respuesta inmunológica frente GR alogénicos.¹

- **Numero de transfusiones Vs número de unidades**

El número de unidades transfundidas también ha sido estudiado como factor contributivo en el fenómeno de aloinmunización, en pacientes no aloinmunizados el riesgo de formar aloanticuerpos aumenta en un 6,5% a partir de la unidad 40, sin diferencias significativas entre género y edad, este riesgo es independiente de la cantidad de los aloanticuerpos que pueden generar los individuos politransfundidos,⁴ a su vez no se han encontrado diferencias significativas con protocolos de transfusión masiva.¹² Otros estudios sin embargo proponen que el riesgo está relacionado con el numero transfusiones y no con la cantidad de unidades.²



- **Características de los hemocomponentes**

Se ha propuesto que las características de los hemocomponentes pueden tener efectos inmunomoduladores en el receptor. Durante el almacenamiento los GR sufren una serie de cambios físicos y bioquímicos denominados lesiones de almacenamiento que pueden disminuir la vida media del GR y/o que pueden representar “señales de peligro” vía mediadores como citoquinas, vesículas liberadas de la membrana celular del GR, las cuales pueden desencadenar en el receptor una respuesta inmunológica. También se ha planteado que la presencia de leucocitos viables y sus mediadores pueden contribuir con señales inflamatorias de peligro.¹

- **Disparidad fenotipo donante – receptor**

La disparidad fenotipo donante receptor es el factor mejor descrito en aloinmunización y es atribuido a las diferencias existentes en las frecuencias de Ag eritrocitarios de importancia clínica entre poblaciones (dependiendo de la etnia) y a la expresión débil o parcial de algunos Ag.^{1,2,3} En estudios de frecuencias de antígenos eritrocitarios en población caucásica la frecuencia del Ag S¹³ es de 55%, en población afrodescendiente del 31%¹³ mientras que en población de la parte sur de China es del 1.16%,¹⁴ para estas misma poblaciones la frecuencia de Ag Fy^b es 83%,¹³ 23%¹³ y 2.28%¹⁴ respectivamente. Se ha evidenciado también que existen diferencias en las frecuencias de Ag *públicos* entre población caucásica y afrodescendiente así como las frecuencias para Ag *privados*, teniendo un impacto directo en la compatibilización eritrocitaria entre etnias y el fenómeno de aloinmunización.^{1,2,6} Estos casos pueden ser ilustrados comparando las frecuencias de Ag privados como VS y Js^a en población Afrodescendiente con un 20-40% para VS y un 20% para Js^a mientras que en población caucásica la frecuencia es del 0.01% para los dos Ag. Para Ag *públicos* el 100% de la población caucásica es Ag U y Ag Js^b positivo mientras que en población afrodescendiente existe un 1% que carece de dichos Ag.² Algunos estudios reportan que la prevalencia de aloinmunización en pacientes con anemia de células falciformes disminuye cuando se introducen protocolos de transfusión de unidades fenotipadas desde el diagnóstico o cuando la compatibilización se realiza con donantes de la misma etnia.^{1,2,5,6}



Debido al impacto clínico y transfusional de la aloinmunización se han desarrollado estrategias para reducir el riesgo de formación de Alo-Ac o estrategias para reducir el efecto de los Alo-Ac preexistentes. Estas estrategias pueden ser enfocadas al receptor como es el caso de la esplenectomía y la inmunosupresión, sin embargo no pueden ser aplicadas universalmente debido al manejo clínico de cada patología y en el caso de la esplenectomía resulta no ser eficiente si existe memoria inmunológica. Otras estrategias han sido dirigidas a las características de las unidades de GR como la leucorreducción y el tiempo de almacenamiento, no obstante no existe evidencia suficiente que permita afirmar que solo controlando estos dos factores disminuya la prevalencia de aloinmunización.¹ La estrategia más efectiva entonces es la de mitigar la disparidad de fenotipo donante-receptor causa principal de la aloinmunización.^{1,2,3,5,6} Esta estrategia puede lograrse al ampliar la compatibilidad básica ABO y RhD a otros sistemas de antígenos eritrocitarios, pero ¿a quiénes debe ser dirigida esta estrategia? ¿Qué antígenos deben ser incluidos y por qué?, a continuación se responderán estas preguntas.

Debido a que la prevalencia de aloinmunización en la población general de pacientes es baja, las estrategias de transfusión de unidades fenotipo extendido compatible se enfocan en los pacientes diagnosticados con patologías dependientes de transfusión o pacientes que dependen de terapia transfusional y a los cuales se les han identificado Alo-Ac, de este modo podemos clasificar los protocolos en:³

- **Transfusión Fenotipo Extendido Profiláctica :**

Este protocolo se aplica a pacientes **sin antecedentes de aloinmunización pero diagnosticados con patologías dependientes de transfusión**. Para ello se requiere que una vez diagnosticado el paciente se realicen pruebas para conocer el fenotipo eritrocitario, ya que después de la transfusión hay múltiples factores que podrían interferir con su interpretación. En este grupo también se incluyen mujeres con perspectiva obstétrica debido a la alta asociación de algunos Ags con EHFR y complicaciones en el embarazo. **En este grupo de pacientes la transfusión de GR fenotipo extendido tiene como objetivo reducir el riesgo de aloinmunización.**³

- ✓ Pacientes hematológicos dentro de los que se destacan pacientes con hemoglobinopatías estructurales, con anemia hemolítica autoinmune, anemia aplásica entre otros.



- ✓ Pacientes oncológicos.
- ✓ Pacientes con otras patologías dependientes de transfusión como en el caso de la insuficiencia renal crónica.
- ✓ Mujeres hasta los 50 años y/o con perspectiva obstétrica.

• **Transfusión en Pacientes con Antecedentes de Aloimmunización**

En este grupo se incluyen todos **los pacientes a los cuales se les identifican Alo-Ac de importancia clínica y que cursan con una patología dependiente de la transfusión**. En este grupo de pacientes la transfusión de GR fenotipo extendido tiene como **objetivo reducir las RHT y disminuir el riesgo de formación de nuevos Alo-Ac**.³

Los antígenos que se incluyen en cada uno de los protocolos son variables, pero en general son tenidos en cuenta aquellos que son considerados de importancia clínica y transfusional debido a su asociación con RHT y EHFR. Esta asociación se encuentra estrechamente relacionada con la inmunogenicidad de cada Ag^{3,15} y con las frecuencias de estos en la población.³

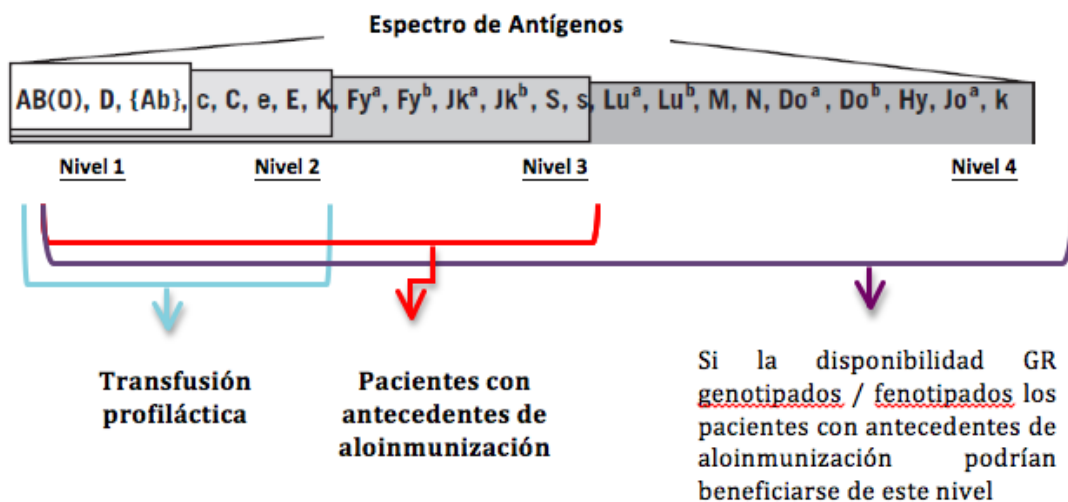


Figura 1: Niveles de compatibilidad extendida. Adaptada de Transfusion 2010; 50: 536-546.¹⁵



Para los pacientes con antecedentes de aloinmunización existen otros criterios que han de tenerse en cuenta a la hora de realizar la compatibilización eritrocitaria:³

- Para los siguientes Ags D, C, E, e, K, k, Jka, Jkb, Fya, Fyb, M, N, S, s, Lub se deberán transfundir GR prueba cruzada compatible **en fase de Coombs** y GR fenotipados para dicho Ag.
- Para algunos Alo-Ac no es necesario transfundir GR fenotipados y basta con el resultado de prueba cruzada **en fase de Coombs compatible**. Anti A1, Anti Cw, Anti Kp^a, anti Le^a, Anti Le^b, Anti Lu^b entre otros.
- En situación de urgencia en pacientes que tienen Alo-Ac dirigidos contra Ag *públicos* y debido a su rareza no se cuenta con GR carentes de dicho Ag, se deberá transfundir GR fenotipo extendido hasta nivel 3 y con prueba cruzada menos incompatible. Esto con el fin de reducir el riesgo de RHT asociadas a mezclas de Alo-Ac.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hendrickson JE, Tormey CA, Shaz BH. (2014). Red blood cell alloimmunization mitigation strategies. *Transfusion medicine reviews*. 28: 137-144.
2. Yazdanbaksh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. (2012) Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors and transfusion management. *Blood*. 120(3): 528-537.
3. Muñiz E. (2013) Indicaciones actuales para la transfusión de hematíes de fenotipo compatible. *Revista medicina transfusional al día*. 11:36-41.
4. Zalpuri S, Zaginga, Le Cessie S, Elshuis J, Schonewille H, Van de Bom J.G. (2012) Red Blood Cell alloimmunization and number of red blood cell transfusion. *Vox Sanguinis*. 102: 144-149.
5. O'Suoji C, Liem RI, Mack AK, Kingsberry P, Ramsey G, Thompson AA (2013) Alloimmunization in sickle cell anemia in the era of extended red cell typing. *Pediatr Blood Cancer*, 60(9): 1487-1491.
6. Wilkinson K, Harris S, Gaur P, Haile A, Armour R, Teramura G, Delaney M. (2012) Molecular blood typing augments serologic testing and allows for



- enhanced matching of red blood cells for transfusion in patients with sickle cell disease. *Transfusion*, 52(2): 381-388.
7. Sanz C , Nomdedeu M, Belkaid M, Martinez I, Nomdedeu B, Pereira A. (2013) Red blood cell alloimmunization in transfused patients with myelodysplastic syndrome or chronic myelomonocytic leukemia. *Transfusion* 53(4):710-715.
 8. Chow ST,Liem RI, Thompson A. (2012) Challenges of Alloimmunization in patients with haemoglobinopathies. *British Journal of Haematology*, 159: 394–404.
 9. Higgins JM. Sloan ST. (2008) Stochastic modeling of human RBC alloimmunization: evidence for a distinct population of immunologic responders. *Blood*. 112: 2546-2553.
 - 10.Reviron D, Dettori I, Ferrea V, Legrand D, Touinssi M, Mercier P, Micco P, Chiaroni J. (2005) HLA-DRB alleles and JkA immunization. *Transfusion*. 45:956-959.
 - 11.Tartari-Calderon Z, Tamouza R, Le Boudier GP, Dewan R, Luban Naomi, Lasserre J, Maury J, Lionnet F, Krishnamoorthy R, Girot Robert, Vukmanovic S. (2013) The association of CD81 polymorphism with alloimmunization in sickle cell Disease. *Clinical and developmental immunology*. 2013: 1-9.
 - 12.Zalpuri S, Middelburg RA, Schonewille H, De Vooght K, Le Cessie S, Van der Bom J,Zwaginga JJ. 2014. Intensive red blood cell transfusions and risk of alloimmunization. *Transfusion*. 54: 278-284.
 - 13.Tabla “Characteristics of Blood group antibodies”. BioRad Laboratories immunohematology
 - 14.He YL, Gao HH, Ye LY, Guo Z H, Wang P, Zhu ZY. (2013) Multiplex polymerase chain reaction with DNA pooling: a cost-effective strategy of genotyping rare blood types. *Transfusion medicine*.23(1): 42-47
 - 15.Klapper E, Zhang Y, Figueroa P, Ness P, Stubbs J, Abumuhor I, Bailey J. (2010) Toward extended phenotype matching: a new operational paradigm for the transfusion service. *Transfusion*. 50(3): 536-546.