



**FACTORES ASOCIADOS A ALOINMUNIZACIÓN EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL DE 2014 A 2017**

DIANA MILENA DIAZ CORREDOR

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÀ, 04 DE JUNIO DE 2019



**FACTORES ASOCIADOS A ALOINMUNIZACIÓN EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL DE 2014 A 2017**

**ASSOCIATED FACTORS WITH ALOINMUNIZATION IN PATIENTS HOSPITALIZED
IN THE CARDIOINFANTIL FOUNDATION FROM 2014 TO 2017**

**Trabajo de investigación para optar al título de
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Presentado por:
Diana Milena Díaz Corredor**

**Tutor metodológico
Libia María Rodríguez**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, 04 DE JUNIO DE 2019

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

TABLA DE CONTENIDO

| | pág. |
|--|-----------|
| RESUMEN | 8 |
| 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA | 10 |
| 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 10 |
| 1.2. JUSTIFICACIÓN | 12 |
| 1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 14 |
| 2. MARCO TEORICO | 15 |
| 2.1. TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA Y COMPONENTES | 15 |
| 2.2. PRUEBAS PRETRANSFUSIONALES | 16 |
| 2.3. ALOINMUNIZACIÓN | 17 |
| 2.4. PREVALENCIA DE ALOINMUNIZACIÓN | 18 |
| 2.5. FACTORES ASOCIADOS A ALOINMUNIZACIÓN | 19 |
| 3. OBJETIVOS | 22 |
| 3.1. GENERAL | 22 |
| 3.2. ESPECIFICOS | 22 |
| 4. METODOLOGÍA | 23 |
| 4.1. ENFOQUE METODOLÓGICO | 23 |
| 4.2. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO | 23 |
| 4.2.1. Definición de casos y controles | 23 |
| 4.3. POBLACIÓN | 24 |
| 4.3.1. Población diana o blanco | 24 |
| 4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN | 25 |
| 4.4.1. Criterios de inclusión | 25 |
| 4.4.2. Criterios de exclusión | 26 |
| 4.5. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES | 26 |
| 4.6. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN | 27 |
| 4.6.1. Fuente de información | 27 |
| 4.6.2. Instrumento de recolección de información | 28 |
| 4.6.3. Proceso de obtención de la información | 28 |
| 4.7. PRUEBA PILOTO | 28 |
| 4.8. CONTROL ERRORES Y SESGOS | 29 |
| 4.9. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS | 30 |
| 5. CONSIDERACIONES ÉTICAS | 32 |
| 6. RESULTADOS | 35 |
| 6.1. FACTORES SOCIODEMOGRAFICOS Y CLÍNICOS | 35 |

| | |
|--|-----------|
| 6.2. FACTORES INMUNOLÓGICOS | 37 |
| 6.3. FACTORES ASOCIADOS A ALOINMUNIZACIÓN | 40 |
| 7. DISCUSIÓN | 44 |
| 8. CONCLUSIONES | 52 |
| 9. BIBLIOGRAFIA | 53 |
| 10. ANEXOS | 57 |

Lista de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Descripción de errores y sesgos..... | 29 |
| Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de casos aloinmunizados y controles seleccionados..... | 36 |
| Tabla 3. Frecuencia de anticuerpos identificados por patología de base..... | 39 |
| Tabla 4. Asociación entre factores sociodemográficos y clínicos con aloinmunización | 41 |
| Tabla 5. Asociación entre factores inmunológicos y aloinmunización..... | 42 |
| Tabla 6. Modelo de factores asociados a aloinmunización..... | 43 |
| Tabla 7. Modelo de factores asociados a aloinmunización en mujeres..... | 43 |

Lista de figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Diagrama de selección de participantes atendidos en el Banco de Sangre de la Fundación Cardioinfantil de 2014 a 2017 | 25 |
| Figura 2. Diagrama de variables..... | 27 |
| Figura 3. Frecuencia relativa de fenotipos Rh encontrados en casos y controles..... | 38 |

RESUMEN

Introducción: La aloinmunización es una complicación a la transfusión, se ha observado que las tasas han aumentado considerablemente en el tiempo. Existen diferentes factores que hacen que algunos pacientes se aloinmunicen y otros no aun cuando se encuentran expuestos a las mismas condiciones transfusionales. El objetivo fue determinar los factores sociodemográficos, clínicos e inmunológicos asociados a aloinmunización en pacientes hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil entre 2014 y 2017.

Materiales y Métodos: Estudio de casos y controles se llevó a cabo en 570 pacientes hospitalizados (285 casos y 285 controles) definidos por la prueba de Rastreo de anticuerpos y pareados por la fecha en la que se había identificado el caso.

Resultados: Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre aloinmunización y sexo femenino ($p < 0,001$ OR 1,78), edad ($p < 0,001$ OR 2,19), embarazos previos ($p < 0,001$ OR 2,83), transfusiones previas ($p < 0,001$ OR 5,45), politransfundidos ($p < 0,001$ OR 6,25), enfermedad autoinmune ($p < 0,003$ OR 2,24) y patología de base hematológica ($p < 0,005$ OR 1,78) y cirugía ($p < 0,001$ OR 1,97). En la regresión logística se encontró que las variables que mejor explican la aloinmunización fueron el sexo femenino, transfusiones previas y politransfundidos. Los principales anticuerpos detectados fueron Anti E (25%), Anti Kell (21,3%) y anti D (12,5%).

Discusión: Los factores encontrados que mejor explican la aloinmunización fueron similares a los reportados en la literatura. El 70,9% de los anticuerpos identificados pertenecían al grupo Rh y Kell siendo necesaria la fenotipificación extendida Rh- Kell para pacientes en riesgo de aloinmunización con patología de base hematológica y cirugía.

Palabras clave: Aloinmunización, factores de riesgo, anticuerpos, patología de base, transfusión sanguínea.

Summary

Introduction: Alloimmunization is a complication to transfusion, it has been observed that the rates have increased considerably over time. There are different factors that cause some patients to alloimmunize and others not even when they are exposed to the same transfusion conditions. The objective was to determine the sociodemographic, clinical and immunological factors associated with alloimmunization in patients hospitalized at the Fundación Cardioinfantil between 2014 and 2017.

Materials and Methods: A case-control study was carried out in 570 hospitalized patients (285 cases and 285 controls) defined by the antibody screening test and paired by the date on which the case was identified.

Results: A statistically significant association was found between alloimmunization and female sex ($p < 0,001$ OR 1,78), age ($p < 0,001$ OR 2,19), previous pregnancies ($p < 0,001$ OR 2,83), previous transfusions ($p < 0,001$ OR 5,45), polytransfused ($p < 0,001$ OR 6,25), autoimmune disease ($p < 0,003$ OR 2,24) and hematologic-based pathology ($p < 0,005$ OR 1,78) and surgery ($p < 0,001$ OR 1,97). In the logistic regression it was found that the variables that best explain the alloimmunization were the female sex, previous transfusions and polytransfusion. The main antibodies detected were Anti E (25%), Anti Kell (21,3%) and anti D (12,5%).

Discussion: The factors found that best explain alloimmunization were similar to those reported in the literature. 70,9% of the antibodies identified belonged to the Rh and Kell group, and extended Rh-Kell phenotyping was necessary for patients at risk of alloimmunization with haematological-based pathology and surgery.

Key words: Alloimmunization, risk factors, antibodies, pathologies, blood transfusion.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

El soporte transfusional que se realiza con glóbulos rojos es una medida terapéutica para pacientes que han tenido una pérdida masiva en su volemia, cuando el aporte de oxígeno a los tejidos ha disminuido considerablemente o por su patología de base (1). Al realizar las pruebas pretransfusionales se buscan glóbulos rojos compatibles para ABO y Rh pero no se tienen cuenta los 300 antígenos con capacidad inmunogénica que recubren los glóbulos rojos, algunos de estos con más significancia clínica que otros (2), esta incompatibilidad en algunos antígenos presentes en los glóbulos rojos del donante y ausentes en el receptor son los que producen la aloinmunización.

La aloinmunización es una complicación de la transfusión y el riesgo que un paciente la presente aumenta con el número de transfusiones exponiéndose a mayor carga antigénica lo cual produce que su sistema inmune se alerte ante la presencia extraña de un antígeno creando anticuerpos específicos para este. La presencia de estos aloanticuerpos en pacientes politransfundidos complica la búsqueda de unidades compatibles, retrasando la oportunidad de las transfusiones en los casos donde se requieren urgentemente y siendo la causa de reacciones transfusionales hemolíticas tardías, lo cual pone en riesgo la vida del paciente llegando a desencadenar su muerte (3).

Este fenómeno de aloinmunización está asociado en su mayoría a la poca compatibilidad que existe entre donante y receptor durante las transfusiones, aunque existen otros factores sociodemográficos, clínicos e inmunológicos que pueden contribuir a que este fenómeno se presente y puede aumentar el riesgo de mortalidad asociado a la aloinmunización (4).

Según estudios realizados en pacientes con diferentes patologías las tasas de aloinmunización puede variar, en el caso de pacientes con síndromes mielodisplásicos esta oscila entre 15 a 32%, siendo un 77% anticuerpos del Rh (C c E e) y Kell (5). En pacientes hospitalizados que requieren transfusión se ha identificado anticuerpos del 2% al 8%, en pacientes con enfermedad de células falciformes del 18% al 50% y en pacientes con talasemia el 30% (6). La capacidad de un paciente para formar o no anticuerpos depende de la respuesta de su sistema inmunológico (respondedores o no respondedores), transfusiones isofenotipo, patología de base, edad, genética, medicamentos, infecciones y de otros factores que hacen que algunos pacientes desencadenen la formación de anticuerpos y en otros no (6).

La mayoría de estudios descritos en aloinmunización se han realizado en países Occidentales en pacientes con Enfermedad de células falciformes y talasemia, en América latina son pocos los estudios reportados; en Colombia se han reportado 2 estudios realizados en la ciudad de Cali y Medellín en los cuales realizaron un análisis descriptivo de algunos factores frecuentes en pacientes aloinmunizados sin encontrar asociaciones estadísticamente significativas y en Bogotá existe un estudio que describe las frecuencias de anticuerpos (7,8).

Una de las estrategias utilizadas para disminuir la tasa de aloinmunización hasta en un 80% es la transfusión de glóbulos rojos emparejados por fenotipo extendido que incluye (C c E e Kell), existen otros anticuerpos como Jka Fya M S s los cuales se presentan en menor proporción (9). En Colombia la transfusión de glóbulos rojos está reglamentada solo realizando compatibilidad ABO y Rh, en la Fundación Cardioinfantil (FCI) se encuentra definido en el manual de medicina transfusional realizar transfusiones de glóbulos rojos con fenotipo extendido emparejado a pacientes con patologías como leucemias, mieloma múltiple, anemia refractaria, autoinmune y linfomas. En la práctica clínica durante los últimos años en la FCI se ha observado que los casos de aloinmunización han aumentado, en estos y otros grupos que aún no han sido definidos.

En la FCI se pasó de tener en los años 2004 a 2008 entre 30 y 40 pacientes aloinmunizados por año, a tener de 2014 a 2017 entre 70 y 100 pacientes reportados.

Dado que se desconoce actualmente la tasa de aloinmunización en algunos grupos de pacientes, los factores que desencadenan este fenómeno en la población colombiana y las causas por las que se presentan en algunos pacientes y en otros no; esto conlleva a que se realice un manejo terapéutico inadecuado al momento de una transfusión por desconocimiento del personal médico, demoras en la entrega de los componentes sanguíneos y como consecuencias complicaciones en el futuro transfusional de los pacientes especialmente en los politransfundidos y reacciones transfusionales tardías que puede ocasionar hasta la muerte. Por esta razón se hizo necesaria esta investigación en pacientes de la FCI con el fin de identificar grupos de riesgo que necesiten medidas más estrictas durante la transfusión.

1.2. Justificación

Con esta investigación se contribuyó ampliar el conocimiento sobre la aloinmunización en Colombia, fenómeno que durante los últimos años ha ido incrementando. Identificar los factores que lo desencadenan, orienta al personal médico sobre el correcto manejo de los pacientes que pueden estar en riesgo de aloinmunización implementando medidas más estrictas para disminuir las tasas de aloinmunización. En Colombia existen estudios que describen la asociación entre la aloinmunización y las variables sociodemográficas, pero no incluyen los demás aspectos clínicos y los relacionados con la transfusión que pueden definir claramente el fenómeno de aloinmunización y se deben tener en cuenta al momento de caracterizar la población de estudio (7,8).

La población con mayor probabilidad de presentar este fenómeno, son pacientes que reciben constantemente transfusiones debido a que los componentes sanguíneos que

reciben provienen de donantes que tienen una composición antigénica diferente al receptor. Al aumentar el número de transfusiones aumenta la exposición a diferentes antígenos de múltiples donantes y así mismo es mayor el riesgo de ser aloinmunizado.

De igual manera, con esta investigación se quiso garantizar que los pacientes recibieran transfusiones oportunas y seguras, utilizando glóbulos rojos isofenotipo de antígenos con mayor significancia clínica, ya que es difícil encontrar glóbulos rojos con la misma composición antigénica entre donante y receptor para los 300 antígenos que componen el glóbulo rojo. Además del fenotipo, se debe tener en cuenta la patología de base identificando los que se encuentren en alto riesgo de presentar la aloinmunización. Así mismo, el hecho de prevenir que un paciente presente aloanticuerpos evita reacciones a las transfusiones agudas o tardías, que al no ser identificadas a tiempo pueden desencadenar la muerte.

El estudio fue financiado con recursos propios, el cual al ser retrospectivo no requirió de altos costos ni generó algún tipo de riesgo para los sujetos de estudio, por esta razón es viable y con un alto impacto a nivel de la medicina transfusional, ya que estos hallazgos ayudarán en la práctica clínica tanto al personal médico como del laboratorio a identificar en pacientes con riesgo de aloinmunización los factores que pueden desencadenar este fenómeno y tomar las medidas necesarias para prevenirlo. De igual manera, servirá para escoger adecuadamente las pruebas a realizar dependiendo de cada caso en particular, cuidando el futuro transfusional en estos pacientes que requieren transfusiones frecuentes y brindando componentes más seguros y oportunos.

Adicionalmente genera un impacto a nivel económico, previniendo que tantos pacientes se aloinmunicen y esto disminuye a nivel del laboratorio los gastos en reactivos y pruebas para la identificación de estos aloanticuerpos y para la búsqueda de unidades compatibles isofenotipo, la cual aumenta cuando los antígenos para el cual se encuentra dirigido el anticuerpo del paciente es de alta frecuencia en la población.

1.3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores sociodemográficos, clínicos e inmunológicos asociados a aloinmunización en pacientes hospitalizados de la Fundación Cardioinfantil durante 2014 a 2017?

2. MARCO TEORICO

2.1. Transfusión sanguínea y componentes

La transfusión sanguínea es una herramienta que se utiliza como apoyo terapéutico en aquellos pacientes que debido a su patología disminuyen considerablemente el número de células sanguíneas y su organismo no es capaz de recuperarlas por sí mismo. No puede ser manejada efectivamente por otro medio (10).

Cuando existen pequeñas pérdidas de sangre, el cuerpo puede ajustarse a la disminución del volumen manteniendo la presión sanguínea por vasoconstricción hasta que se recupere el volumen, pero cuando las pérdidas de sangre son mayores la presión arterial no se mantiene y el suministro de oxígeno a todos los tejidos no es adecuado desencadenando morbilidades significativas o mortalidad (3). En estos casos es indispensable utilizar la transfusión de componentes sanguíneos ya que por medio de otras herramientas no se podrán evidenciar resultados efectivos para mejorar el estado de salud de los pacientes y en casos de urgencia hasta salvar su vida.

Con la sangre recolectada de cada donante se pueden obtener los diferentes componentes que ayudan a mejorar el estado de salud de los pacientes dependiendo de las necesidades transfusionales que tengan. Los glóbulos rojos se utilizan en pacientes que requieren un aumento en la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos del organismo, sin expandir la volemia en altas cantidades como se podría lograr con la sangre total. Con la transfusión de una unidad de glóbulos rojos se aumenta la hemoglobina en 1 gr/dl (11).

La transfusión de plaquetas está indicada en pacientes que tiene alteraciones a nivel de número o estructura de estas células o cuando la destrucción aumenta

considerablemente con respecto a su producción, ocasionando en estos pacientes hemorragias prolongadas que pueden causar la muerte (12). En el caso de los componentes plasmáticos, el plasma fresco congelado es utilizado como fuente de factores de coagulación y el crioprecipitado es un concentrado de proteínas plasmáticas rico en fibrinógeno y factor VIII y utilizados en los casos de Hemofilia A y enfermedad de Von Willebrand cuando no se cuenta con liofilizados (12).

2.2. Pruebas pretransfusionales

Para garantizar la seguridad en las transfusiones, se realizan pruebas inmunohematológicas tanto al donante como al receptor para conocer el grupo sanguíneo e identificar si existen anticuerpos anteriormente formados que puedan afectar la transfusión. Para la transfusión de glóbulos rojos se realiza al paciente las pruebas pretransfusionales como son la hemoclasificación directa e inversa ABO Rh y rastreo de anticuerpos el cual se debe realizar como mínimo cada 72 horas para evidenciar la formación de anticuerpos causada por transfusiones anteriores (13). En el caso de pacientes con patologías asociadas a síndromes mielodisplásicos que requieren soporte transfusional con glóbulos rojos, en la FCI se les realiza adicionalmente el fenotipo extendido el cual incluye antígenos del sistema Rh como C c E e y Kell reportados en la literatura como anticuerpos de alta significancia clínica (14). Así mismo, realizando la prueba de compatibilidad mayor se buscan unidades lo más compatibles posible entre donante y receptor.

El acto transfusional trae al paciente beneficios para su salud, aunque los riesgos también son bastantes al estar expuesto a antígenos eritrocitarios del donante que el receptor no posee, generando la formación de anticuerpos dirigidos a los glóbulos rojos que reconoce como extraños, esta práctica se realiza frecuentemente sin utilizar herramientas que ayuden a prevenir la aloinmunización(15).

Los pacientes que se encuentran en mayor riesgo de aloinmunización son los pacientes politransfundidos definidos en la FCI como aquellos que reciben más de 4 unidades de glóbulos rojos durante la misma hospitalización o en los últimos 4 meses, tiempo fisiológico en el cual se renuevan los glóbulos rojos (16). Este concepto fue definido durante el comité transfusional del 2012 en el cual se estableció que al aumentar el número de unidades transfundidas incrementaba la tasa de mortalidad de estos pacientes y utilizar componentes sin leucorreducción aumentaba el riesgo de desarrollar complicaciones de tipo infeccioso y respiratorio (17).

2.3. Aloinmunización

La aloinmunización es una complicación causada por la diferencia entre las características genéticas del receptor y la composición antigénica del donante que se introduce durante una transfusión (18). Para que un paciente esté en riesgo de ser aloinmunizado no debe poseer el antígeno y debe estar expuesto al mismo en una dosis suficiente para ser capaz de producir una respuesta inmune, produciendo en un primer evento la sensibilización, pero ante un segundo episodio ya el paciente ha formado un anticuerpo que al ser expuesto nuevamente a un glóbulo rojo con dicho antígeno desencadena una reacción transfusional aguda o tardía, empeorando la condición clínica del paciente que puede llegar hasta la muerte (6). La frecuencia de aloinmunización varía de acuerdo al antígeno involucrado, los determinantes genéticos y fisiopatológicos en el receptor (15).

Algunos de los problemas que se encuentran asociados a pacientes aloinmunizados es la demora en la oportunidad de las transfusiones, dado que la búsqueda de unidades compatibles se complica, al tener que transfundir glóbulos rojos con antígeno negativo para el anticuerpo que posee el paciente, y de esta forma evitar reacciones transfusionales agudas o tardías (19).

La evanescencia de anticuerpos se refiere a la desaparición de mismo cuando el paciente con el paso del tiempo no se encuentra expuesto al mismo antígeno, llegando a ser indetectable (6), se estima que aproximadamente a los 10 años todos los antígenos desaparecen y un 50% después de los 6 meses cuando no se ha generado un nuevo estímulo al antígeno implicado (15). Los pacientes que presentan al menos un anticuerpo tienen una respuesta inmune aumentada contra antígenos eritrocitarios, lo cual genera que ante nuevas exposiciones a transfusiones formen rápidamente nuevos aloanticuerpos o autoanticuerpos (15,18,20) y las tasas de evanescencia sean mayores en comparación con pacientes que forman múltiples anticuerpos. Varios estudios han informado que algunos factores presentados durante la transfusión influyen la duración y título de los anticuerpos a largo plazo; la baja sensibilidad de las pruebas que se utilizan en la detección de anticuerpos es otro factor importante, ya que no son capaces de detectar anticuerpos en bajo título reportando la prueba como negativa aumentando el riesgo de aloinmunización (21,22).

2.4. Prevalencia de aloinmunización

De acuerdo a estudios realizados en otros países sobre las tasas de aloinmunización se ha observado que estas varían de acuerdo a múltiples factores como la edad, sexo, número de transfusiones, genética y la patología de base, entre otras (4,6,23). En patologías relacionadas con los Síndromes Mielodisplásicos se reportan tasas de aloinmunización entre el 18 y 50%, la mayoría de anticuerpos pertenecientes al sistema Rh (CcEe) y Kell (5), este grupo de pacientes es de gran importancia en el estudio de la aloinmunización ya que requiere de un soporte transfusional constante por lo tratamientos a los que deben ser sometidos como quimioterapias y radioterapias. En pacientes con anemia de células falciformes y talasemia la presencia de aloanticuerpos es alta debido a la constante exposición a transfusiones crónicas encontrando este fenómeno entre el 50 y 30% de los pacientes respectivamente, siendo esta una complicación grave en este

tipo de pacientes ya que pueden desarrollar reacciones transfusionales tardías, poniendo en peligro la vida de los pacientes (9,24,25).

En la población en general de pacientes hospitalizados que requieren transfusiones ocasionales ya sea por urgencia vital o por deterioro del estado de salud, se han reportado tasas de aloinmunización del 2 al 8% (6,15,20) . Estas tasas de aloinmunización varían debido al número de unidades transfundidas ya que al recibir mayor número de transfusiones el riesgo de desarrollar aumenta considerablemente por la mayor exposición a antígenos eritrocitarios del donante no compatibilizados en el receptor.

2.5. Factores asociados a aloinmunización

Existen factores que se encuentran relacionados con la presencia de aloanticuerpos, los cuales no están totalmente definidos en todas las poblaciones de pacientes en riesgo de Aloinmunización. Algunos autores han descrito la edad como un factor de riesgo principalmente en pacientes adultos que requieren constantemente transfusiones durante la vejez ya que son propensos a sufrir de enfermedades que requieran constantemente soporte transfusional causando una mayor exposición a antígenos extraños, mientras que los niños adquieren una tolerancia a los antígenos eritrocitarios cuando son transfundidos a temprana edad ya que su sistema inmunológico aun no es capaz de formar una respuesta inmune y sensibilizarse ante dichos antígenos (26 - 28).

El sexo se considera otro factor determinante en la aloinmunización, aunque según la literatura no todos los estudios son concordantes, algunos estudios han encontrado una mayor proporción de mujeres aloinmunizadas pero no se encuentra una asociación estadísticamente significativa principalmente en estudios con población pediátrica que presentan enfermedad de células falciformes y talasemias (24,29,30). Otros estudios

reportan asociación estadísticamente significativa en el sexo femenino encontrando una mayor respuesta inmune y el aumento de la aloinmunización también influenciado por la presencia de embarazos previos (31,32). La presencia de embarazos y abortos previos se asocia a la presencia de aloanticuerpos, siendo cada embarazo un evento inmunológico que puede generar una sensibilización por el ingreso a sangre materna de antígenos paternos. Similar a lo que sucede con las transfusiones, en el primer contacto solo se produce la sensibilización pero en los siguientes embarazos se desencadena una respuesta inmune contra el feto causando enfermedad hemolítica del recién nacido, esto sucede principalmente con el Anti D por ser altamente inmunogénico (33).

La raza es una variable importante en la aloinmunización ya que los antígenos pueden ser similares entre las personas de la misma raza étnica que entre las demás (34), por esta razón algunos estudios han demostrado que las tasas de aloinmunización varían cuando se realizan transfusiones en lugares donde la población pertenece a la misma raza étnica, como lo reportado en el estudio de Samarah et al. donde la tasa de aloinmunización en la enfermedad de células falciformes en Palestina disminuyó ya que aunque los donantes no eran familiares de los pacientes todos eran palestinos (35).

Varios estudios han demostrado que a mayor número de unidades transfundidas mayor es el riesgo de aloinmunización ya que aumenta la exposición a antígenos extraños de diferentes donantes de sangre, principalmente si el número de unidades pasa de las 6 lo que para la FCI ya estaría clasificado como pacientes politransfundidos (36 - 39). Adicionalmente, si las pruebas que se realizan no incluyen fenotipificación extendida Rh – Kell las tasas de aloinmunización puede aumentar hasta un 80% (5,9).

Además de las características fenotípicas también son importantes las características genéticas de cada receptor, ya que esta se encarga de la respuesta inmune que se va a generar ante un estímulo extraño mediante la presentación del antígeno generando que algunos pacientes sean clasificados como respondedores, hiperrespondedores o no

respondedores (40). Algunos estudios han demostrado la asociación entre la aloinmunización y gen HLA el cual podría influir en la capacidad de respuesta a los antígenos eritrocitarios, principalmente se ha observado con el HLA de clase II, el HLA DRBI*15 presente en pacientes con múltiples anticuerpos (hiperrespondedores) y por el contrario HLA DRBI*13 parece ser un gen protector en la aloinmunización (5,6,20). Adicionalmente se ha observado una fuerte asociación con polimorfismos en el gen CD81 y la disminución de la expresión en TRIM21 (4,41).

La inflamación al momento de la transfusión juega un papel importante en la aloinmunización debido a que la respuesta inmune se encuentra aumentada facilitando la detección y presentación de antígenos que ingresan en la sangre del donante y pueden convertir a un paciente no respondedor en respondedor (6,42). Algunos estudios han demostrado esta asociación tanto en modelos murinos como en humanos (20,41,43,44). Se ha demostrado que las infecciones bacterianas tienen una fuerte asociación con la aloinmunización debido a la similitud estructural entre los aloantígenos de los glóbulos rojos y los péptidos de las bacterias generando una sensibilización inicial y la correspondiente producción del anticuerpo (45). Las infecciones causadas por bacterias gram negativas disminuye las tasas de aloinmunización debido a que los lipopolisacáridos expuestos en la membrana de estas bacterias generan una disminución en la respuesta del sistema inmune bloqueando las células T CD4; las infecciones causadas por bacterias gram positivas no han demostrado ninguna asociación (46). El riesgo de aloinmunización aumenta el doble cuando la infección viene acompañada de fiebres prolongadas durante la transfusión (46).

3. OBJETIVOS

3.1. General

- Determinar los factores sociodemográficos, clínicos e inmunológicos asociados a aloinmunización en pacientes hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil entre 2014 a 2017.

3.2. Específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes evaluados.
- Identificar las características inmunológicas de estos pacientes.
- Estimar la frecuencia de anticuerpos identificados en los pacientes aloinmunizados de la Fundación Cardioinfantil.
- Establecer asociación entre las principales características sociodemográficas, clínicas e inmunológicas de estos pacientes y la presencia de aloinmunización.
- Identificar las variables sociodemográficas, clínicas e inmunológicas que mejor explican la aloinmunización.

4. METODOLOGÍA

4.1. Enfoque metodológico

Estudio de enfoque cuantitativo en el cual se identificaron los factores sociodemográficos, clínicos e inmunológicos asociados a aloinmunización.

4.2. Tipo y diseño de estudio

Estudio de casos y controles donde el evento a estudiar fue el fenómeno de aloinmunización (Presencia de aloanticuerpos desarrollados por exposición a antígenos extraños evidenciado mediante la prueba de rastreo de anticuerpos irregulares) el cual caracterizó a los casos, y los controles fueron individuos con resultado negativo en la prueba de rastreo de anticuerpos irregulares seleccionando al azar los controles en una relación 1:1, pareados por fecha en que se había identificado el caso. La exposición se midió de acuerdo a cada factor sociodemográfico, clínico e inmunológico.

4.2.1. Definición de casos y controles

CASO: Paciente con resultado positivo en el rastreo de anticuerpos irregulares durante la hospitalización.

CONTROL: Paciente con resultado negativo en el rastreo de anticuerpos irregulares el cual fue seleccionado al azar durante la misma semana que se presentó el caso.

4.3. Población

4.3.1. Población Diana o Blanco

Durante los años 2014 a 2017 ingresaron a la FCI aproximadamente 8.200 pacientes que durante su hospitalización requirieron pruebas pre transfusionales o de soporte transfusional de 20.947 unidades de glóbulos.

El perfil de los pacientes que ingresan a la FCI son 60% pertenecientes al régimen contributivo, 30% medicina prepagada y 10% entre extranjeros y pacientes que ingresan de programas sociales. Con respecto a su procedencia se reciben pacientes de la ciudad, algunos remitidos de diferentes partes de Colombia por la complejidad de la clínica al ser de cuarto nivel de complejidad.

Se tomó para el estudio toda la población de pacientes que cumplió los criterios de elegibilidad como se observa en la gráfica 1. Se incluyeron 285 pacientes que tuvieron resultados positivos en el Rastreo de anticuerpos irregulares de 2014 a 2017 correspondiente a los casos, y 285 controles pareados por fecha en la que se identificó el caso.

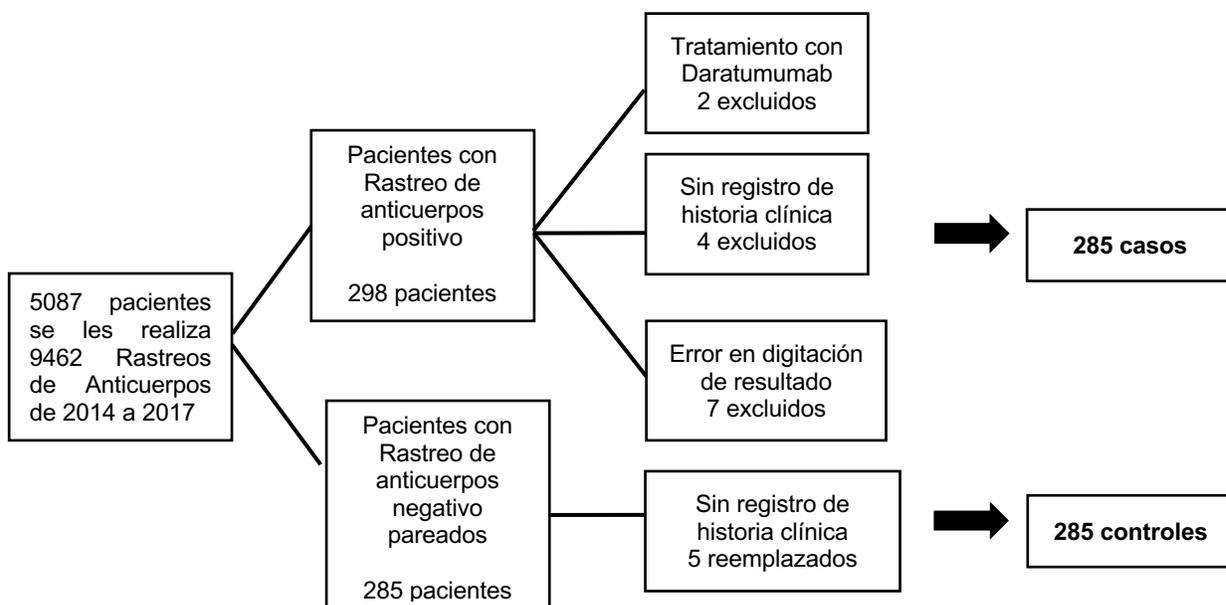


Figura 1. Diagrama de selección de participantes atendidos en el Banco de Sangre de la Fundación Cardioinfantil de 2014 a 2017

4.4. Criterios de inclusión y exclusión

4.4.1. Criterios de inclusión

Casos: Registros clínicos de pacientes hospitalizados entre 2014 y 2017 de cualquier edad que requirieron pruebas pretransfusionales y en estas se obtuvo rastreo de anticuerpos irregulares con resultado positivo.

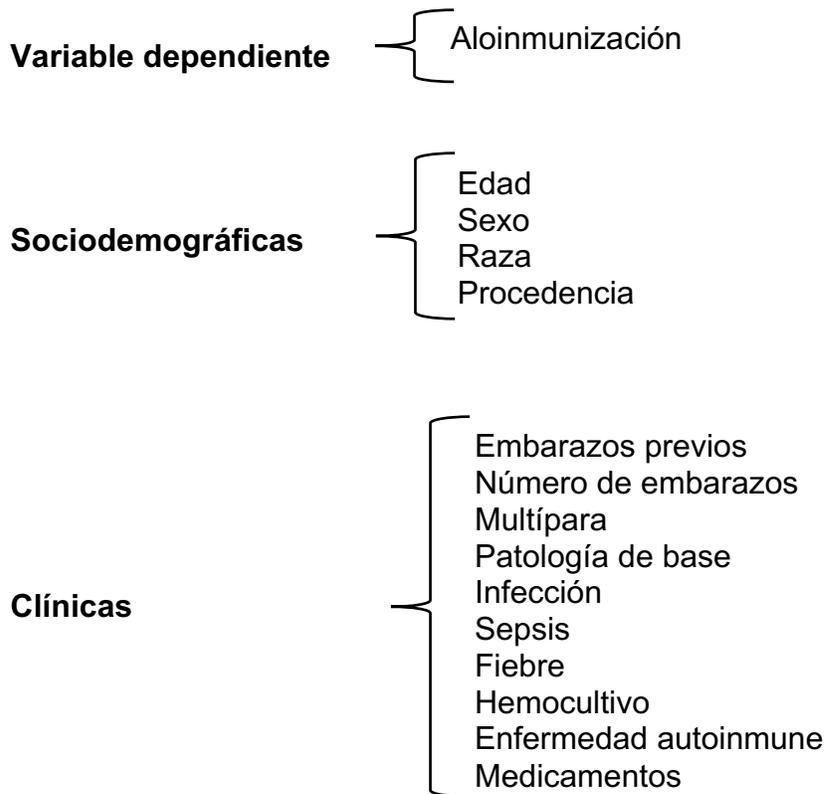
Controles: Registros clínicos de pacientes hospitalizados entre 2014 y 2017 de cualquier edad que requirieron pruebas pretransfusionales y en estas se obtuvo rastreo de anticuerpos irregulares con resultado negativo del mismo periodo que se detectó el caso seleccionado.

4.4.2. Criterios de exclusión

- Mujeres embarazadas.

4.5. Descripción de las variables

Se incluyeron en el estudio variables de tipo sociodemográficas, clínicas e inmunológicas las cuales fueron obtenidas a partir del registro de las historias clínicas.



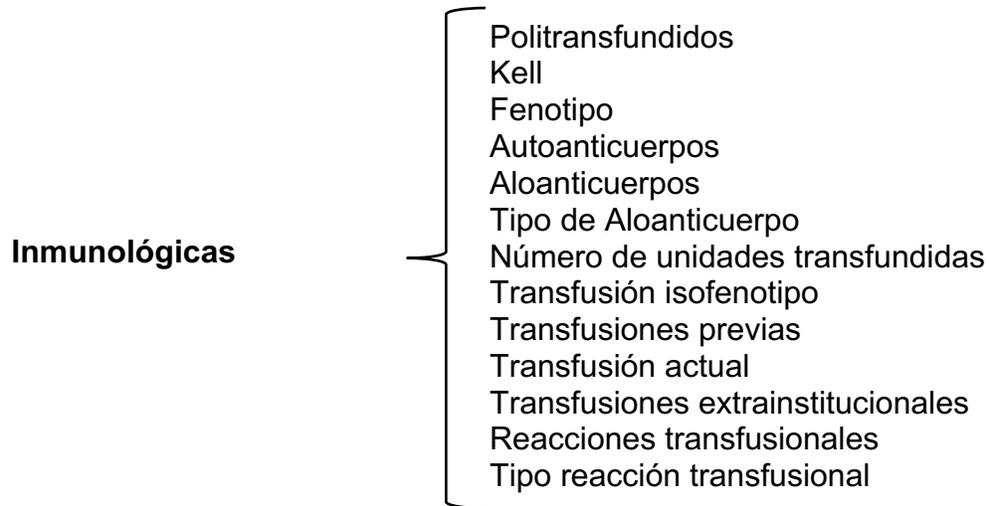


Figura 2. Diagrama de variables

Tabla de Clasificación de variables (Ver anexo 1)

4.6. Técnicas de recolección de información

4.6.1. Fuente de información

Se tomó la información de fuentes secundarias que corresponde a historias clínicas electrónicas tomadas del software clinical suite y registros del banco de sangre extraídos del software athenea. Esto se realizó después de tener el aval del comité de investigación y del comité de ética de la FCI.

4.6.2. Instrumento de recolección de información

Se diseñó una base de datos a partir de los objetivos planteados en el estudio y de las variables definidas, el cual fue utilizado durante la revisión de las historias clínicas para recolectar toda la información que fue relevante para la investigación y el posterior análisis.

4.6.3. Proceso de obtención de la información

Una vez el comité de investigación de la FCI aprobó la realización del proyecto y la búsqueda de información en las historias clínicas con el código FA-1039-2017 comunicada mediante una carta (Ver anexo 2), se inició la revisión de la información de las historias clínicas y del software del banco de sangre de los pacientes seleccionados que cumplieron con los criterios de inclusión y se consignaron en la base de datos. Se utilizaron campos validados para restringir el ingreso de la información y disminuir los errores de digitación.

4.7. Prueba piloto

Se realizó una prueba piloto con 10 pacientes, la cual permitió estimar el tiempo de recolección por historia clínica, hacer una exploración de las variables de interés y analizar la calidad del dato que había sido registrado por el personal médico, encontrado la información necesaria en la mayoría de las variables planteadas. Para la variable raza se encontró información en 4 de los 10 registros, a pesar de esto se decidió dejarla y hacer la exploración en todos los pacientes para observar si la asociación de esta variable a aloinmunización reportada en otras partes del mundo también se encuentra en Colombia. Adicionalmente, cuando se buscó información sobre transfusiones en otras

instituciones, se encontró información en 5 de los 10 registros. Se realizaron los cambios necesarios a la base de datos creando las variables transfusiones previas, transfusión actual y transfusiones extrainstitucionales.

4.8. Control errores y sesgos

Tabla 1. Descripción de errores y sesgos

| Sesgo | Descripción | Control |
|--------------------|--|--|
| Selección | Todos los pacientes seleccionados de la misma institución hospitalaria. | Se realizó el análisis por procedencia de los pacientes donde se obtuvo una población muy heterogénea que representan diferentes zonas del país. |
| | Diferentes proporciones encontradas entre menores de 18 años y adultos. | No se realizó apareamiento por esta variable ya que se esperaba encontrar diferencias significativas en esta variable, se realizó el análisis en los grupos de pacientes seleccionados. |
| Información | Transfusiones realizadas en instituciones externas de las cuales no hay registro en la historia clínica. | Se realizó un registro de todas las hospitalizaciones disponibles en la historia clínica, buscando información sobre transfusiones extrainstitucionales registrada en la base de datos como una variable adicional "Transfusiones externas", en caso que se requiera hacer el análisis de este subgrupo. |
| Confusión | Nacionalidad | Se manejó como un subgrupo para hacer análisis en caso que alguna variable lo requiriera |
| | Uso de medicamentos | Durante la revisión de historias clínicas se buscó en cada una los medicamentos administrados que pudieron causar modificaciones a la membrana eritrocitaria. Esta información se tuvo en cuenta al analizar los datos (ver anexo 4). |

4.9. Técnicas de procesamiento y análisis de datos

Para caracterizar los pacientes incluidos en el estudio se realizó la descripción de los factores sociodemográficos, clínicos e inmunológicos, estos datos fueron presentados mediante frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas, y promedios y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartilico (RIC) en aquellas que fueron cuantitativas, dependiendo de la distribución de los datos. Este análisis también se realizó para conocer la frecuencia de los diferentes anticuerpos encontrados en la población estudiada. Se realizó un análisis exploratorio con las patologías de base para identificar los grupos de riesgo de aloinmunización.

En segundo lugar, se estimó la proporción de los fenotipos CCEe, CCee, CcEe, Ccee, CcEE, ccee, ccEE, ccEe, CCEE y Kell en todos los pacientes aloinmunizados y no aloinmunizados que tuvieran registro de esta prueba en la historia clínica.

En tercer lugar, se realizó un análisis bivariado entre cada factor sociodemográfico, clínico e inmunológico con la presencia/ausencia de aloinmunización, para las variables cualitativas se realizó el análisis con la prueba estadística chi cuadrado de Pearson y para las cuantitativas con *t student* o Mann Whitney dependiendo de la distribución de los datos. Los pacientes con enfermedad hematológica fueron divididos en pacientes inmunosuprimidos e inmunocompetentes para el análisis de respondedor y no respondedor. La variable edad fue transformada en variable cualitativa describiendo 2 grupos de edad que permitió realizar la comparación de resultados con los descritos en la literatura.

Para analizar las variables que mejor explican la aloinmunización, se tuvieron en cuenta las variables edad, sexo, embarazos previos, patología de base, transfusiones previas y

politransfundidos cuyo valor $p \leq 0,05$, estas fueron incluidas en un modelo de regresión logística en el cual el evento fue la aloinmunización. Se utilizó el método hacia atrás (LR) y el modelo se ajustó por aquellas variables conocidas que modifican el desenlace.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 artículo 11 este estudio es clasificado como una investigación sin riesgo por ser un estudio de tipo retrospectivo, donde no se realizó ninguna intervención relacionada con los sujetos de estudio. La recolección de la información se realizó a partir de las historias clínicas la cual fue tomada bajo confidencialidad asignando un código a cada paciente, esto permitió durante la recolección de la información que esta no fuera relacionada con el nombre directo del sujeto de investigación. Esta investigación fue aprobada por el comité de ética de la FCI (ver anexo 3) que salvaguarda los siguientes principios:

Autonomía: El estudio fue presentado al comité de investigación de la FCI por medio de una evaluación expedita por la naturaleza de la investigación. Se esperó la aprobación del mismo para acceder a los registros clínicos.

Beneficencia: Aunque los pacientes incluidos en este estudio no se vieron beneficiados con la investigación, la información recolectada de estos sujetos servirá para aplicarla en casos similares a ellos, mejorando el conocimiento sobre este fenómeno y sus factores poco definidos, logrando disminuir las complicaciones, seleccionando técnicas seguras y oportunas para la identificación de estos casos y prevenir que lleguen a desenlaces mortales. Los resultados de este estudio están a disposición de la comunidad científica, sirviendo como apoyo a futuras investigaciones.

Justicia: Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, respetando el derecho de igualdad a participar en el estudio.

Ahora bien, al analizar nuestra investigación por los 7 requisitos de Ezekiel Emanuel se considera que es una investigación ética por:

Valor: Esta investigación contribuye con un aporte científico y social debido a que al conocer los factores que influyen en la aloinmunización de un paciente en riesgo, se pueden prevenir este fenómeno en los que mayor riesgo tienen, disminuyendo los casos de reacciones transfusionales y muertes por esta causa.

Validez científica: Durante el planteamiento de protocolo se evaluaron todos los requisitos para que los resultados fueran válidos, por esta razón y para darle más poder al estudio no se calculó muestra sino se estudió toda la población, se escogió un tipo de estudio que permitiera desarrollar nuestros objetivos y se declararon los errores y sesgos que tiene la investigación para controlados durante el análisis.

Selección equitativa del sujeto: La selección de sujetos se realizó de acuerdo a los objetivos del estudio, en los casos se seleccionó toda la población de pacientes aloinmunizados, es decir ningún paciente con esta condición quedó fuera del estudio y en los controles se realizó una selección aleatoria de los pacientes que habían ingresado al banco de sangre para pruebas pretransfusionales el mismo día en que ingreso el caso, es decir que todos tenían la misma probabilidad de ser seleccionados para el estudio.

Proporción favorable riesgo-beneficio: Al hacer un balance entre los riesgos de los pacientes estudiados, estos no excedieron los beneficios. Esta investigación fue considerada sin riesgo por ser de tipo retrospectivo y no tener contacto alguno con los sujetos de estudio. Los beneficios son muchos, aunque no para los pacientes estudiados si no para los casos similares que se puedan presentar ya que con este estudio se podrá identificar los factores en pacientes con mayor riesgo de aloinmunización y prevenirlos al punto de disminuir las tasas de aloinmunización en las diferentes patologías y de esta manera reducir las complicaciones asociadas a esta.

Evaluación independiente: Para garantizar la evaluación independiente, esta investigación fue evaluada por una asesora externa tanto a la institución donde se llevó

a cabo la investigación como al proyecto. Adicionalmente esta investigación es evaluada por jurados de la Universidad del Rosario.

Consentimiento informado: No aplica en esta investigación por ser una investigación sin riesgo

Respeto a los sujetos inscritos: Para asegurar la confidencialidad de la información de los sujetos de estudio, durante la recolección de la información a cada uno fue asignado un código para no relacionar los resultados con los nombres de los pacientes.

6. RESULTADOS

6.1. Factores sociodemográficos y clínicos

La mayoría de los pacientes tanto en los casos como en los controles eran de sexo femenino, 186 (65,3%) y 146 (51,2%) respectivamente. La edad de los casos se encontraba entre 0 y 106 años (mediana 56 RIC 35 – 71) y en los controles entre 0 y 88 años (mediana 49 RIC 13 - 68) con predominio de adultos en los dos grupos como se observa en la tabla 2. Durante la exploración de la variable raza solo se encontró dato en 8 pacientes, en los casos se encontró 1 (33,3%) paciente de raza blanca, 1 (33,3%) de raza negra y 1(33,3%) mestizo, en los controles 1 (20%) de raza blanca y 4 (80%) mestizos.

La patología de base que predomina en los casos son las enfermedades cardiovasculares 130 (45,6%) seguido por los pacientes que fueron sometidos a cirugía 174 (61,1%), dentro de este grupo 77 (27%) pacientes fueron sometidos a cirugía cardiovascular, 12 (4,2%) a cirugía de neurología, 9 (3,2%) a cirugía de tórax, 12 (4,2%) a cirugía de ortopedia, 3 (1,1%) a cirugía de urología y 29 (10,2%) a otras cirugías.

En los controles 126 (44,2%) pacientes fueron sometidos a algún tipo de cirugía, 100 (35,1%) a cirugía cardiovascular, 13 (4,6%) a cirugía de neurología, 20 (7%) a cirugía de tórax, 10 (3,5%) a cirugía de ortopedia, 7 (2,5%) a cirugía de urología y 41 (14,4%) fueron sometidos a otro tipo de cirugía, seguido de 129 (45,6%) pacientes que sufrieron alguna enfermedad cardiovascular.

Tanto los casos como los controles presentaron un comportamiento similar con respecto al número de embarazos con una mediana de 2 embarazos y un RIC (2-3), esta variable

servió para clasificar las mujeres que tuvieron 3 embarazos o más como multíparas representado en los casos con el 50,4% y en los controles 30,1%.

Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de casos aloinmunizados y controles seleccionados

| Variables sociodemográficas y clínicas | | Casos n (%) | Controles n (%) |
|---|----------------------|--------------------|------------------------|
| Nombre | Clasificación | | |
| Sexo | Femenino | 186 (65,3) | 146 (51,2) |
| | Masculino | 99 (34,7) | 139 (48,8) |
| Edad | < 18 años | 44 (15,4) | 83 (29,1) |
| | Adultos | 241 (84,6) | 202 (70,9) |
| Procedencia | Bogotá | 74 (26) | 96 (33,7) |
| | Municipios C/marca | 52 (18,2) | 47 (16,5) |
| | Otros departamentos | 145 (50,9) | 127 (44,6) |
| | Otros países | 14 (4,9) | 15 (5,3) |
| Patología de Base | Trasplante | 19 (6,7) | 19 (6,7) |
| | Tumor Maligno | 45 (15,8) | 37 (13,0) |
| | Hematológica | 73 (25,6) | 46 (16,1) |
| | Cardiovascular | 130 (45,6) | 129 (45,6) |
| | Cirugía | 174 (61,1) | 126 (44,2) |
| Hemocultivo | | 94 (33,0) | 91 (31,9) |
| | Positivo | 67 (71,3) | 57 (62,6) |
| | Negativo | 27 (28,7) | 34 (37,4) |
| Sepsis | | 31 (10,9) | 23 (8,1) |

En los casos la fiebre estuvo presente en 108 (37,9%) pacientes y la infección en 83 (29,1%) pacientes, donde la mayoría de ellos presento infección bacteriana 73 (25,6%), seguido por infecciones causadas por hongos 18 (6,3%) y finalmente 14 (4,9%) pacientes con infecciones virales. En lo que respecta a los controles la presencia de fiebre e infección fue similar en este grupo de pacientes 73 (25,6%) y 72 (25,3%) respectivamente, cursando con infección bacteriana 55 (19,3%) pacientes, infecciones por hongos 18 (6,3%) e infecciones virales 16 (5,6%) pacientes.

De los 285 pacientes aloinmunizados 45 (15,8%) de ellos fueron diagnosticados con enfermedad autoinmune, 80% desarrolló enfermedad sistémica y 20% específica de

órganos; en los controles seleccionados 22 (7,7%) pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune, 17 (77,3%) con enfermedad sistémica y 5 (22,7%) específica de órganos.

Con respecto al grupo sanguíneo tanto en casos como en controles el grupo que predomina es el O, con 174 pacientes (61,3%) y (61,1%) respectivamente en cada uno de los grupos, seguido por el grupo A con 85 (29,9%) pacientes en los casos y 81 (28,4%) en los controles, grupo B con 22 (7,7%) pacientes y 24 (8,4%) respectivamente y en último lugar el grupo AB con tres (1,1%) pacientes en los casos y seis (2,1%) en los controles. Así mismo 243 (85,6%) casos y 274 (96,1%) controles fueron Rh positivos, 41 (14,4%) y 11 (3,9%) pacientes Rh negativo respectivamente.

6.2. Factores Inmunológicos

El número de unidades transfundidas en los dos grupos fue similar, en los casos el 79,5% de los pacientes recibió de 1 a 5 unidades, el 10,3% de 6 a 10 unidades y 10,3% más de 10 unidades obteniendo una mediana de 2 (RIC 2-4). En los controles el 71,5% recibió de 1 a 5 unidades, el 16,3% de 6 a 10 unidades y el 12,2% más de 10 unidades transfundidas con una mediana de 3 (RIC 2-6).

En relación a los fenotipos del sistema Rh como se muestra en la gráfica 3, el fenotipo que predominó en los casos fue le Ccee y CCee, mientras que en los controles el CcEe. Al compararlos por patología de base, en trasplantes no hay un fenotipo que predomine todos se presentan de forma similar, en tumores malignos se presenta en mayor proporción el fenotipo Ccee, en enfermedades hematológicas, cardiovasculares y cirugías el más frecuentes es Ccee seguido de CCee.

Con respecto al antígeno Kell se encontró ausencia de este en la mayoría de los casos y de los controles, así mismo al compararlo por patología de base su ausencia predominó en pacientes con enfermedad cardiovascular y cirugías.

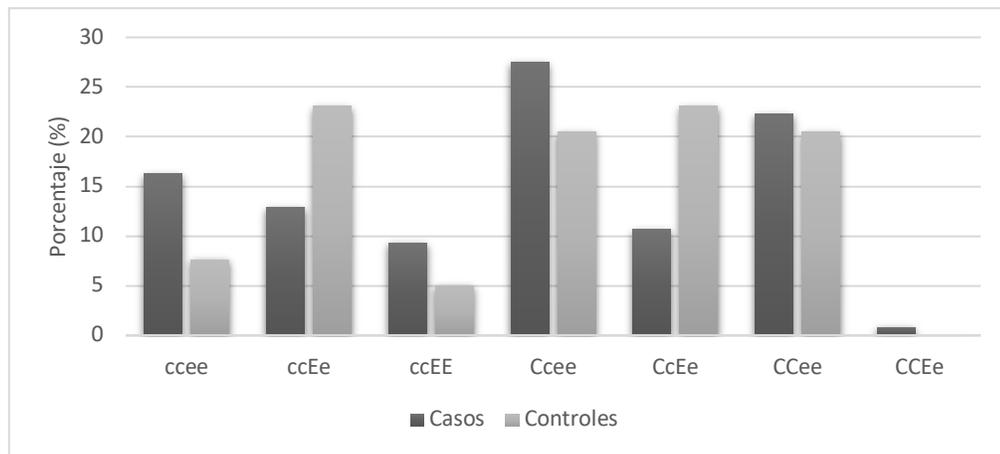


Figura 3. Frecuencia relativa de fenotipos Rh encontrados en casos y controles

Entre los 285 pacientes aloimmunizados, 176 (61,8%) desarrollaron un solo aloanticuerpo, 25 (8,8%) tuvieron dos aloanticuerpos, 3 (1,0%) tuvieron tres aloanticuerpos, 1 (0,3%) tuvo cinco aloanticuerpos, 27 (9,5%) con aloanticuerpos no específicos y 73 (25,6%) con autoanticuerpos. El 74,7% presentó solo aloanticuerpos, 18,6% solo autoanticuerpos y el 6,7% presentó ambos.

La tabla 3 muestra los anticuerpos identificados siendo el más frecuente el anti E, seguido por Anti Kell y Anti D todos pertenecientes al grupo Rh. Al analizar los anticuerpos pertenecientes al grupo Rh (D,C,c,E.e) se observa que la mayoría de estos se presentan en pacientes con enfermedad cardiovascular y que requirieron cirugía principalmente cardiovascular, de igual forma en los pacientes con Anti Kell, Anti Fya, Anti M y Anti N.

Los pacientes que desarrollaron Anticuerpos Lewis (a y b), Anti S y Anti Jkb presentaron enfermedades Hematológicas y algún tipo de cirugía; los pacientes con trasplante

desarrollaron Anti Jka, Anti Kpa y Anti Lua. El único caso de anti Cw fue en un paciente con hemorragia.

Tabla 3. Frecuencia de anticuerpos identificados por patología de base

| Anticuerpos | (%) | Pat B. Trasplantes | Pat B Tumor M | Pat B. Hematolog | Pat B. Cardiovasc | Pat B. Cirugía |
|------------------|-----------|-----------------------|------------------|---------------------|----------------------|-------------------|
| Anti E | 60 (25) | 4 | 13 | 14 | 22 | 27 |
| Anti Kell | 51 (21,3) | 4 | 5 | 8 | 25 | 22 |
| Anti D | 30 (12,5) | 3 | 7 | 3 | 16 | 17 |
| Anti M | 29 (12) | 0 | 4 | 2 | 21 | 20 |
| Anti Fya | 15 (6,2) | 0 | 3 | 4 | 7 | 7 |
| Anti C | 13 (5,5) | 2 | 1 | 3 | 7 | 8 |
| Anti c | 11 (4,6) | 2 | 4 | 1 | 4 | 5 |
| Anti Lea | 7 (3) | 1 | 0 | 3 | 2 | 3 |
| Anti e | 5 (2) | 1 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| Anti S | 5 (2) | 0 | 0 | 3 | 2 | 3 |
| Anti Jka | 4 (1,7) | 3 | 0 | 1 | 2 | 1 |
| Anti N | 4 (1,7) | 0 | 0 | 1 | 3 | 3 |
| Anti Kpa | 2 (0,9) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Anti Leb | 1 (0,4) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Anti Jkb | 1 (0,4) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Anti Cw | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Anti Lua | 1 (0,4) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 240 (100) | 22 | 37 | 45 | 114 | 118 |

Con respecto al grupo de pacientes que desarrollo Anti M 29 (12%), la mayoría de ellos (69%) eran menores de 18 años, sin transfusiones previas (72,4%) y no politransfundidos (79,3%); además el 21% de ellos provenían de zona costera y el 14% eran extranjeros.

Por otra parte, se encontró en 73 pacientes presencia de autoanticuerpos, algunos de ellos recibieron tratamiento con medicamentos, los más frecuentes fueron analgésicos en 47 (64,4%) pacientes, antibióticos en 38 (52,1%) pacientes y antidiuréticos en 35 (47,9%). Además, se detectaron 27 pacientes con anticuerpos sin especificidad tratados 19 (70,4%) pacientes con analgésicos, 12 (44,4%) con antibióticos y 14 (51,9%) con antidiuréticos (ver anexo 4).

6.3. Factores asociados a aloinmunización

Se encontró en los pacientes estudiados que la probabilidad de aloinmunización es 1,7 veces más en las mujeres que en los hombres ($p < 0,001$) y ser mayor de 18 años ($p < 0,001$) aumenta la probabilidad de aloinmunización 2,19 veces más que en los pacientes menores de 18 años, no se encontró asociación con la procedencia ($p < 0,755$) y para la raza no se realizó prueba de asociación debido a los pocos datos que se encontraron en los registros clínicos sobre esta variable. Dentro del grupo de patologías de base que fueron estudiadas las que se encontraron asociadas a aloinmunización fueron cirugías ($p < 0,001$) y enfermedades hematológicas ($p < 0,005$) como se observa en la tabla 4, dentro de este último grupo se encontró que solo el 15% de los pacientes con enfermedad hematológica recibieron quimioterapia o radioterapia y se encontró asociado a aloinmunización como un factor protector ($p < 0,001$ OR: 0,104) y para los pacientes inmunocompetentes que correspondían al 84,9% de los pacientes con enfermedad hematológica se encontró como un factor de riesgo ($p < 0,001$ OR: 9,61).

Tabla 4. Asociación entre factores sociodemográficos y clínicos con aloinmunización

| Factor | Casos n/N (%) | Controles n/N(%) | OR (IC95%) | P |
|--|--------------------------|-----------------------------|--------------------|----------|
| Edad (Adultos) | 240/285 (84,2) | 202/285 (70,9) | 2,19 (1,45 – 3,29) | < 0,001 |
| Sexo (Femenino) | 186/285 (65,3) | 146/285 (51,2) | 1,78 (1,27 – 2,50) | 0,001 |
| Embarazos previos | 132/172 (76,7) | 71/132 (53,8) | 2,83 (1,73 – 4,63) | < 0,001 |
| Múltipara | 67/133 (50,4) | 22/73 (30,1) | 2,35 (1,28 – 4,30) | 0,005 |
| Patología Base Trasplantes | 19/285 (6,7) | 19/285 (6,7) | 1,00 (0,51 – 1,93) | 1,000 |
| Patología Base Tumor Maligno | 45/285 (15,8) | 37/285 (13,0) | 1,25 (0,78 – 2,01) | 0,340 |
| Patología Base Hematológica | 73/285 (25,6) | 46/285 (16,1) | 1,78 (1,18 – 2,70) | 0,005 |
| Patología Base Cardiovascular | 130/285 (45,6) | 129/285 (45,3) | 1,01 (0,72 – 1,41) | 0,933 |
| Patología Base Cirugía | 174/285 (61,1) | 126/285 (44,2) | 1,97 (1,41 – 2,76) | < 0,001 |
| Infección | 83/285 (29,1) | 72/285 (25,3) | 1,21 (0,84 – 1,75) | 0,300 |
| Sepsis | 31/285 (10,9) | 23/285 (8,1) | 1,39 (0,78 – 2,44) | 0,253 |
| Fiebre | 108/285 (37,9) | 73/285 (25,6) | 1,77 (1,23 – 2,53) | 0,002 |
| Hemocultivo | 94/285 (33) | 91/285 (31,9) | 1,04 (0,73 – 1,49) | 0,788 |
| Enfermedad autoinmune | 45/285 (15,8) | 22/285 (7,7) | 2,24 (1,30 – 3,84) | 0,003 |
| Medicamentos | 216/285 (75,8) | 213/285 (74,7) | 1,05 (0,72 – 1,54) | 0,779 |

Prueba estadística utilizada: Chi cuadrado de Pearson

Las pacientes aloinmunizadas presentaron en mayor proporción embarazos previos 132 (76,7%) que los controles ($p < 0,001$) y la probabilidad encontrada de aloinmunización fue 2.83 veces más en las pacientes con embarazos previos. Así mismo, la probabilidad de aloinmunización en las multíparas fue 2,35 veces más que el observado en las pacientes con menos de 2 embarazos ($p 0,005$).

Algunas características como la presencia de fiebre ($p 0,002$) y de enfermedad autoinmune ($p 0,003$) se encontraron asociadas a aloinmunización.

De la misma manera, se analizó la asociación entre los pacientes que presentaron autoanticuerpos y el tratamiento con medicamentos inmunosupresores (corticoides o

medicamentos antineoplásicos/quimioterapia) encontrando una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$ OR: 4,45).

Tabla 5. Asociación entre factores inmunológicos y aloinmunización

| Factor | Casos n/N (%) | Controles n/N(%) | OR (IC95%) | P |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------|----------|
| Politransfundidos | 154/244 (63,1) | 58/270 (21,5) | 6,25 (4,23 – 9,23) | < 0,001 |
| Transfusiones isofenotipo | 121/187 (64,7) | 34/172 (19,8) | 7,44 (4,60 – 12,0) | < 0,001 |
| Transfusión previa | 165/234 (70,5) | 82/269 (30,5) | 5,45 (3,72 – 7,99) | < 0,001 |
| Transfusión actual | 185/285 (64,9) | 172/285 (60,4) | 1,21 (0,86 – 1,70) | 0,260 |
| Transfusión externa | 115/172 (66,9) | 43/260 (16,5) | 10,18 (6,45 – 16,0) | < 0,001 |
| Reacciones transfusionales | 6/186 (3,2) | 2/175 (1,1) | 2,88 (0,57 – 14,48) | 0,179 |

Prueba estadística utilizada: Chi cuadrado de Pearson

Con respecto a los antecedentes transfusionales, los casos habían recibido más transfusiones previas 165 (70,5%) que los controles ($p < 0,001$), así mismo esto permitió encontrar en los pacientes politransfundidos 6,25 veces mayor probabilidad de aloinmunización que en los pacientes que reciben menos de 4 transfusiones ($p < 0,001$). Las transfusiones recibidas en instituciones externas fueron más frecuentes en los casos 115 (66,9%) que en el grupo control ($p < 0,001$) como se observa en la tabla 5.

Cuando se evaluó mediante análisis multivariado los factores asociados a aloinmunización, el sexo femenino, las transfusiones previas y ser politransfundidos estuvieron asociadas a aloinmunización independiente de la presencia de las otras variables (tabla 6). Se observó que el OR de sexo femenino paso de 1,78 a 1,75 al ajustarse por transfusiones previas y politransfundidos, el OR de transfusiones previas paso de 5,45 a 2,18 cuando se ajustó por politransfundidos y sexo, politransfundidos cambio el OR de 6,25 a 2,01 cuando fue ajustado por sexo y transfusiones previas.

Tabla 6. Modelo de factores asociados a aloinmunización

| Factor | OR ajustado | IC 95% | P |
|------------------------------|--------------------|---------------|----------|
| Sexo Femenino | 1,75 | 1,21 – 2,53 | 0,003 |
| Transfusiones previas | 2,18 | 1,34 – 3,56 | 0,002 |
| Politransfundidos | 2,01 | 1,21 – 3,34 | 0,007 |

El análisis fue ajustado por las variables edad, transfusiones externas, patología de base hematológica, patología de base cirugías y enfermedad autoinmune.

Finalmente, cuando se evaluó el grupo de mujeres, se encontró asociación entre embarazos previos, transfusiones previas con la presencia de aloinmunización independiente de las otras variables (tabla 7). El OR de embarazos previos cambio de 2,83 a 2,13 cuando se ajustó por transfusiones previas; en transfusiones previas el OR cambio de 5,45 a 3,52 en mujeres cuando se ajustó por embarazos previos

Tabla 7. Modelo de factores asociados a aloinmunización en mujeres

| Factor | OR ajustado | IC 95% | P |
|------------------------------|--------------------|---------------|----------|
| Transfusiones previas | 3.52 | 2.34 – 5.28 | <0.001 |
| Embarazos previos | 2.13 | 1.25 – 3.63 | 0.005 |

El análisis fue ajustado por las variables edad, transfusiones externas, patología de base hematológica, patología de base cirugías, politransfundidos y enfermedad autoinmune.

7. DISCUSIÓN

La aloinmunización se considera hoy en día la primera causa de morbilidad y mortalidad en el grupo de enfermedades prevenibles asociadas a la transfusión (2), generando demoras y dificultad en la consecución de unidades compatibles así como reacciones transfusionales hemolíticas agudas o tardías que pueden desencadenar la muerte (47). Este estudio es el primero de tipo analítico descrito en Colombia que analizó los factores asociados a aloinmunización en pacientes hospitalizados teniendo en cuenta las diferentes patologías definiendo la frecuencia y el tipo de anticuerpos encontrados en los pacientes atendidos en la FCI. Los principales factores de riesgo encontrados en el presente estudio que explican el evento aloinmunización fueron el sexo femenino, las transfusiones previas y la politransfusión.

La procedencia de los pacientes evaluados fue en su mayoría de otros departamentos de Colombia debido a la complejidad de la clínica se reciben muchos pacientes remitidos de todas partes de Colombia, seguidos por los pacientes de Bogotá y por último extranjeros, aunque representan un pequeño porcentaje son representativos en la ciudad de Bogotá.

Con respecto a los resultados encontrados en este estudio se observó una asociación entre el sexo femenino y la aloinmunización, esto debido a que había un mayor número de mujeres aloinmunizadas, pero adicionalmente se encontró que un alto porcentaje de estas mujeres habían tenido embarazos previos durante su vida y más de la mitad de ellas fueron multíparas, siendo cada uno de los embarazos previos un evento inmunológico para haber sido aloinmunizadas con un antígeno extraño. Similar a nuestros resultados se encontró una revisión sistemática realizada por *Verduin et al.* donde se encontró que el sexo femenino era un factor de riesgo para aloinmunización, no solamente por el hecho de ser mujer sino por la inmunización que se puede adquirir

durante el embarazo y la longevidad que puede llevar a requerir más transfusiones en su vejez (48), además se encontraron otros estudios en enfermedad de células falciformes y en pacientes hospitalizados que confirman esta asociación (20,24,31). Dentro del grupo de mujeres incluidas en el estudio la variable embarazo se tuvo en cuenta retrospectivamente, es decir evaluando embarazos previos que habían tenido durante toda su vida, las pacientes que durante el estudio estaban en embarazo fueron excluidas.

Además, la asociación significativa que se obtuvo con la edad en pacientes adultos se debe a un alto soporte transfusional que estos requieren durante la etapa adulta por las patologías que puedan sufrir. Así mismo, como lo refieren otros estudios al aumentar la edad de exposición a la transfusión proporcionalmente aumenta el riesgo de aloinmunización (26), por esta razón se considera que un sistema inmunológico inmaduro algunas veces incapaz de formar anticuerpos produce una inmunotolerancia a los antígenos de los glóbulos rojos en pacientes jóvenes provocando un menor riesgo de aloinmunización en este grupo de pacientes. Así lo demuestran estudios realizados en pacientes con talasemia en Egipto y la India donde la frecuencia de aloinmunización en niños menores de 3 años fue menor (27,49,50).

Ahora bien, evaluando las patologías que presentaron los pacientes se encontró una asociación estadísticamente significativa con enfermedades hematológicas donde la frecuencia total de aloinmunización fue de 25,6%, al compararlas con otros estudios de patologías específicas nuestra tasa de aloinmunización fue similar a las demás. Según la literatura las tasas de aloinmunización oscilan entre el 20 y 60% dependiendo de la patología (23,35,37,51). Igualmente, se encontró asociación con los pacientes sometidos a cirugía. Este grupo de pacientes no requiere transfusiones de forma crónica, pero las unidades compatibles deben ser entregadas de forma rápida donde la presencia de anticuerpos se obtiene inesperadamente y esto retrasa el proceso de entrega de sangre a salas de cirugía. En la FCI los pacientes quirúrgicos principalmente los cardiovasculares son un grupo de alto impacto por la complejidad de la clínica y de las cirugías que se

realizan allí, por lo tanto, se deben tomar medidas para prevenir la aloinmunización. Los resultados del presente estudio son concordantes con dos estudios realizados en Australia y México donde se encontraron tasas de aloinmunización más altas de las esperadas en pacientes cardiovasculares, ubicando este grupo dentro de los más importantes para prevenir la aloinmunización (31,51).

Otro factor importante a tener en cuenta en la aloinmunización es la capacidad de producir anticuerpos al tener, aunque sea, una exposición a antígenos extraños, estos individuos son llamados respondedores. Existe otro grupo de pacientes que a pesar de ser expuestos varias veces a distintos antígenos jamás van a producir anticuerpos, llamados no respondedores (6). Esta capacidad de respuesta se debe a múltiples factores inmunológicos (respuesta de linfocitos CD4, células T, células B), genéticos (Polimorfismo gen CD81 y HLA), diferencias donante-receptor y carga antigénica, los cuales han representado un reto para la comunidad científica para lograr su identificación en pacientes en riesgo de aloinmunización (5,40,52).

En el presente estudio este fenómeno se pudo demostrar parcialmente al realizar análisis por grupos en los pacientes con patología hematológica, debido a que presentaban una condición inmunológica diferente que nos permitió evidenciar como esta influye en la aloinmunización; se analizó el grupo de pacientes inmunocompetentes e inmunosuprimidos (pacientes sometidos a quimioterapia o medicamentos inmunosupresores), donde encontramos que la inmunosupresión es un factor protector que reduce la aloinmunización y en pacientes inmunocompetentes la frecuencia fue mayor siendo un factor que contribuye a que se generen aloanticuerpos. Es necesario realizar más estudios que analicen este y los demás factores descritos en conjunto que permitan identificar la capacidad de respuesta y así mismo prevenir la aloinmunización en el grupo de respondedores.

Las enfermedades autoinmunes presentaron asociación con aloinmunización, principalmente las sistémicas (80%) formando tanto anticuerpos como autoanticuerpos, similar a los resultados encontrados por Karafin et al. en un estudio realizado en 4 centros de Estados Unidos donde la aloinmunización se encontró asociada a lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y colitis ulcerosa formado múltiples anticuerpos o anticuerpos inusuales (32).

La presencia de infección, sepsis e inflamación en este estudio no demostró ninguna asociación estadísticamente significativa, debido a que los pacientes no fueron estudiados en el momento exacto en que desarrollaron el anticuerpo, sino todos en diferentes tiempos desde el desarrollo del anticuerpo hasta el día del estudio, lo cual no permitió demostrar una respuesta inmune aumentada que favoreciera en dicho momento la aloinmunización. Contrario a los hallazgos de este estudio, investigaciones han encontrado dicha asociación tanto en humanos como en modelos murinos que respaldan esta asociación (6,41,42)

Las transfusiones previas en el grupo de pacientes aloinmunizados se presentó en mayor proporción mostrando una asociación estadísticamente significativa. Según lo reportado en la literatura, esto se debe a la diferencia fenotípica entre donante y receptor, ingresando al torrente sanguíneo antígenos no expresados en la membrana eritrocitaria del receptor con suficiente carga antigénica capaz de generar una respuesta inmune causando la aloinmunización (41). Además, el hecho de ser transfundido con múltiples unidades (pacientes politransfundidos) aumenta el riesgo de aloinmunización como lo demuestran los resultados de este estudio, donde se encontró una asociación significativa, hallazgos que coinciden con lo reportado en la literatura (38). En algunos pacientes se pudo haber subestimado estas variables debido a la fragmentación del registro clínico que existe en nuestro país, dado que estos pacientes pudieron ser transfundidos en instituciones externas bajo condiciones diferentes a las establecidas en nuestra institución, información a la que no tenemos acceso y en algunos casos

información que no se encuentra registrada en la historia clínica por parte del personal médico.

En las transfusiones isofenotipo se encontró una asociación estadísticamente significativa como lo reporta la literatura en varios estudios donde se recomienda transfundir unidades Rh-Kell compatibles para disminuir las tasas de aloinmunización en un alto porcentaje (5,6,9); no obstante en el presente estudio se encontró como un factor de riesgo mas no como un factor protector, esto debido a que la mayor proporción de pacientes transfundidos con unidades isofenotipo se encontró en los casos ya que una indicación en la FCI para transfundir isofenotipo es la presencia de aloanticuepos.

Los principales anticuerpos detectados en nuestros casos fueron Anti E, Anti Kell y Anti D, catalogados como anticuerpos de alta relevancia clínica, consistente con lo reportado por la literatura en diferentes patologías (5,53,54) y con lo reportado en dos ciudades de Colombia (7,8). El Anti D se puede producir principalmente en el embarazo, por transfusiones de extrema urgencia con sangre Rh positivo o por variantes de antígeno D no identificadas (33). El Anti E y Anti Kell por la baja frecuencia antigénica en la población y al estar en contacto con un donante positivo para dicho antígeno produce una alta frecuencia de aloinmunización causando reacciones transfusionales hemolíticas tardías (55).

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, se evidencia que 70,9% de los anticuerpos encontrados pertenecen a los grupos Rh y Kell, es decir que si utilizáramos el fenotipo extendido Rh-Kell a todos los pacientes se reduciría un alto porcentaje la aloinmunización, estos resultados son congruentes con estudios que han realizado fenotipo extendido a todos los pacientes con alto riesgo de aloinmunización previniendo entre 50% a 80% los anticuerpos formados pertenecientes al grupo Rh y Kell, en algunos países esta práctica fue establecida como una política nacional que ha mostrado resultados muy positivos, útiles y prácticos (9,23,27,29). Aun no existe un consenso

acerca de la costó-efectividad de utilizar fenotipo extendido. Esta técnica debería realizarse antes que el paciente genere anticuerpos y de esta forma disminuiría costos en reactivos evitando autoabsorción, aloabsorción, elución y las técnicas necesarias para la identificación de anticuerpos, así como la reducción en tiempo y trabajo para el personal del banco de sangre ya que el fenotipo extendido en cada paciente se realiza una vez en la vida, estos antígenos no se modifican. Se requieren estudios adicionales que demuestren el beneficio de su implementación.

Otro de los anticuerpos encontrados en este estudio fue en Anti M, clasificado como un anticuerpo natural tipo IgM, aunque se han encontrado IgG con significancia clínica a 37°C, en este estudio la mayoría de pacientes con este anticuerpo nunca habían sido transfundidos lo que confirma que es un anticuerpo natural como lo reporta la literatura en India y África (36,56). No obstante, puede haber factores ambientales asociados a este anticuerpo generado en ciertas zonas costeras, aunque sería necesario realizar estudios para confirmar su asociación con un tamaño de muestra mayor, ya que en nuestro estudio el 35% de pacientes procedían de zonas costeras y del extranjero específicamente de Surinam. Otro estudio realizado en la Guyana Francesa reporta 6 pacientes con anti M asociados a las diferencias antigénicas entre donantes europeos y receptores africanos ya que la sangre es enviada desde Lille (Francia) por alta prevalencia de *T. cruzi* en este lugar (57).

Los pacientes con presencia de autoanticuerpos estaban acompañados con uno en su mayoría o varios aloanticuerpos. Al comparar estos resultados con lo reportado en la literatura se encontró que la prevalencia de autoanticuerpos en un estudio realizado en Irán fue menor (12,5%) (37), otro estudio realizado en Australia reportó la presencia de autoanticuerpos en pacientes que tenían múltiples aloanticuerpos siendo este un factor de riesgo para generar autoanticuerpos (58). De igual manera, se encontró que los pacientes con presencia de autoanticuerpos o anticuerpos no específicos había recibido tratamiento con analgésicos, antibióticos y antidiuréticos probablemente generando

complejos inmunes (autoanticuerpos) que desencadenan una respuesta inmunológica inespecífica, es poca la literatura reciente sobre este tema, por esta razón sería importante realizar más estudios que confirmen esta hipótesis, ya que a nivel de laboratorio genera interferencias en las pruebas cruzadas y puede enmascarar la presencia de múltiples anticuerpos. Del mismo modo, afectando al paciente con la demora en la entrega de unidades compatibles, aumentando los niveles de hierro sérico y disminuyendo la supervivencia de los glóbulos rojos razón por la que estos pacientes requieren soporte transfusional de manera crónica (34,58,59).

Dentro de las limitaciones de este estudio se encontró la falta de información de algunas variables en la historia clínica, ya que la fragmentación del registro y la falta de un sistema a nivel nacional no permite conocer del pasado transfusional de cada paciente en otras instituciones, lo que nos puede generar reacciones transfusionales tardías por la falta de identificación de anticuerpos evanescentes. Otra variable que no se pudo explorar por la falta de registro fue la raza reportado en diferentes estudios como un factor importante de la aloinmunización. Por el tipo de diseño metodológico que utilizamos no fue posible estudiar las variables inflamación, infección, sepsis y fiebre ya que se necesitaba información del momento en que el paciente fue aloinmunizado para identificar dichas variables y los pacientes incluidos en el estudio la mayoría tenían anticuerpos identificados hace algunos años. Como fortalezas del estudio se destaca el número de pacientes estudiados ya que no se calculó muestra sino se analizó toda la población lo que confiere más poder estadístico al estudio.

En conclusión, se encontró que las variables que mejor explican la aloinmunización son sexo femenino, transfusiones previas y ser politransfundido, y al realizar el análisis solo en las mujeres se encontraron las variables transfusiones previas y embarazos previos. El presente estudio evidencio los principales grupos de pacientes en los cuales se debe utilizar medidas para prevenir la aloinmunización y cuales a pesar de tener transfusiones crónicas no requieren tanta atención.

Como perspectivas, se propone establecer como política institucional el fenotipo extendido Rh – Kell no solo para pacientes hematológicos como actualmente se encuentra establecido, sino además extenderlo a los pacientes que son sometidos a cirugías principalmente cardiovasculares para prevenir en un alto porcentaje la aloinmunización. Adicionalmente es importante entregar al paciente aloinmunizado un carné que brinde información acerca de su fenotipo Rh- Kell y sus anticuerpos identificados, en caso de asistir a otra institución esta información permita evitar reprocesos y reacciones transfusionales hemolíticas tardías por evanescencia de anticuerpos. Se espera con estos resultados demostrar a los entes gubernamentales como en Instituto Nacional de Salud la importancia de implementar un sistema integrado de información a nivel nacional que consolide los datos de todos los pacientes y permita tener resultados positivos, prácticos y útiles como lo reportan países que lo tienen implementado.

8. CONCLUSIONES

- Las variables que mejor explican evento aloinmunización son sexo femenino, transfusiones previas y politransfundido, y al realizar el análisis solo en las mujeres se encontraron las variables transfusiones previas y embarazos.
- Los grupos de riesgo identificados que requieren medidas estrictas para evitar la aloinmunización son los pacientes con patología de base Hematológica y los pacientes sometidos a cirugía principalmente cardiovascular.
- Los principales anticuerpos detectados en los casos fueron Anti E, Anti Kell y Anti D.
- implementar el fenotipo extendido Rh-Kell para pacientes riesgo de aloinmunización ayudaría a disminuir considerablemente las tasas de aloinmunización en pacientes hospitalizados.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Cortes L, Vizcaíno M, Rosales J, et al. Guía de practica clínica para el manejo de hemoderivados. *Rev Colomb Cancerol*. 2002;43–63.
2. Kuperman S, Cerdas C. Situación actual de la inmunohematología en America Latina [Internet]. Available from: [http://ammtac.org/data/images/fckeditor/file/Situacion actual Inmunohematologia.pdf](http://ammtac.org/data/images/fckeditor/file/Situacion%20actual%20Inmunohematologia.pdf)
3. Mollison P, Engelfriet C, Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*. 8th ed. Blackwell, editor. 1987.
4. Hendrickson J, Tormey C, Shaz B. Red Blood Cell Alloimmunization Mitigation Strategies. *Transfusión Med Rev*. 2014;28:137–44.
5. Guelsin G, Rodrigues C, Visentainer J, et al. Molecular matching for Rh and K reduces red blood cell alloimmunisation in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood Transfus*. 2015;13:53–8.
6. Gehrie E, Tormey C. The Influence of Clinical and Biological Factors on Transfusion-Associated Non-ABO Antigen Alloimmunization: Responders, Hyper-Responders, and Non-Responders. *Transfus Med Hemother*. 2014;41:420–9.
7. Villa M, Perez R, Cardona A. Detección de anticuerpos irregulares en pacientes transfundidos en una clínica de Medellín, Colombia entre 2007-2010. *Hechos Microbiol*. 2012;3(2):17–24.
8. Perez J, Cortes A. Caracterización de la aloinmunización eritrocitaria en el Hospital Universitario del Valle entre 2011 y 2013. *Med UNAB*. 2014;17(2):66–80.
9. Castro O, Sandler G, Houston P, et al. Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. *Transfusion*. 2002;42(6):684–90.
10. Peñuela O, Beltran M, Rebollo S, et al. Manual de Hemovigilancia Instituto Nacional de Salud. 2010; Available from: [http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Publicacio/Manual de Hemovigilancia.pdf](http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Publicacio/Manual%20de%20Hemovigilancia.pdf)
11. Combs M, Denomme G, Grossman B, et al. *Technical Manual and Standards for Blood Banks and Transfusion Services*. 15th ed. Brencher Mark E., editor. 2005.
12. Salazar M. Guías para la transfusión de sangre y sus componentes. *Rev Panam Salud Publica*. 2003;13(23):183–90.
13. Ministerio de Salud y Protección Social. Manual de normas técnicas, administrativas y de procedimientos en bancos de sangre. 1996; Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Documentos y Publicaciones/MANUAL DE NORMAS TECNICAS ADMINISTRATIVAS Y DE PROCEDIMIENTOS PARA BANCOS DE SANGRE.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/MANUAL%20DE%20NORMAS%20TECNICAS%20ADMINISTRATIVAS%20Y%20DE%20PROCEDIMIENTOS%20PARA%20BANCOS%20DE%20SANGRE.pdf)
14. Pardo G, Cardenas M, Bejarano A. Manual de Inmunohematología Subproceso Banco de Sangre Fundación Cardioinfantil. 2016.
15. Cortes A, Leon G, Muñoz M, et al. Aplicaciones y práctica de la medicina

- transfusional. 1st ed. 2012. 1395 p.
16. Cubillos J. Comité de transfusiones Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología. 2012.
 17. Bilgin Y, Van de Watering L, Brand A. Clinical effects of leucoreduction of blood transfusions. *J Med*. 2011;69:441–50.
 18. Yazdanbakhsh K, Ware R, Noizat F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood*. 2012;120(3):528–37.
 19. Bajpai M, Gupta S, Jain P. Alloimmunization in multitransfused liver disease patients: Impact of underlying disease. *Asian J Transfus Sci*. 2016;10(2):136–9.
 20. Günther F, Körmöczy W, Mayr R. Responder Individuality in Red Blood Cell Alloimmunization. *Transfus Med Hemotherapy*. 2014;41:446–51.
 21. Stack G, Tormey C. Detection rate of blood group alloimmunization based on real-world testing practices and kinetics of antibody induction and evanescence. *Transfusion*. 2016 Nov;56(11):2662–7.
 22. Noiret L, Slater A, Higgins J. Determinants of red blood cell alloantibody detection duration: analysis of multiply alloimmunized patients supports peritransfusion factors. *Transfusion*. 2017 Aug;57(8):1930–7.
 23. Lin Y, Saskin A, Wells R, Lenis M, et al. Prophylactic RhCE and Kell antigen matching: impact on alloimmunization in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Vox Sang*. 2017;112:79–86.
 24. Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, et al. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion*. 2002;42(1):37–43.
 25. Zaidi U, Borhany M, Ansari S, et al. Red cell alloimmunisation in regularly transfused beta thalassemia patients in Pakistan. *Transfus Med*. 2015;25(2):106–10.
 26. Solh Z, Athale U, Arnold M, et al. Transfusion-related alloimmunization in children: epidemiology and effects of chemotherapy. *Int Soc Blood Tran*. 2016;111:299–307.
 27. Franchini M, Forni G, Marano G, et al. Red blood cell alloimmunisation in transfusion-dependent thalassaemia: a systematic review. *Blood Transfus*. 2019;17:4–15.
 28. Poornima A, Fazal S, Shaiji P, et al., Fazal S, Shaiji PS, Usha KC, Kailas L. Red Blood Cell Alloimmunization in Multitransfused Pediatric Population in a Tertiary Care Hospital. *Indian J Pediatr*. 2019 Mar 4;86(3):245–9.
 29. Makarovska T, Velkova E, Blagoevska M. The Impact of Extended Typing On Red Blood Cell Alloimmunization in Transfused Patients. *Maced J Med Sci*. 2017;5(2):107–11.
 30. Datta S, Mukherjee S, Talukder B, et al. Frequency of Red Cell Alloimmunization and Autoimmunization in Thalassemia Patients: A Report from Eastern India. *Adv Hematol*. 2015;1–6.
 31. Eccles S, Crispin P, Vanniasinkam T. Risk factors for alloimmunisation in the general patient population. *Transfus Apher Sci*. 2015 Feb;52(1):60–4.

32. Karafin M, Westlake M, Hauser R, et al. Risk factors for red blood cell alloimmunization in the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III) database. *Br J Haematol.* 2018;1–10.
33. Kumar B, Ravimohan V, Alfirevic Z. Red-cell alloimmunization. *Obstet Gynecol.* 2009;47–56.
34. Noizat F. Relevance of alloimmunization in haemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Transfus Clin Biol.* 2012 Jun;19(3):132–8.
35. Samarah F, Srour M, Yaseen D, et al. Frequency of Red Blood Cell Alloimmunization in Patients with Sickle Cell Disease in Palestine. *Adv Hematol.* 2018;1–7.
36. Boateng L, Campbell A, Davenport R, et al. Red blood cell alloimmunization and minor red blood cell antigen phenotypes in transfused Ghanaian patients with sickle cell disease. *Transfusion.* 2019;1–7.
37. Eghbali A, Rahimi R, Mehrabi S, et al. Frequency and Risk Factors of Red Blood Cell Alloimmunization in Thalassemia Major Patients in Markazi province. *Iran J Ped Hematol Oncol.* 2019;9(1):25–31.
38. Allali S, Peyrard T, Amiranoff D, et al. Prevalence and risk factors for red blood cell alloimmunization in 175 children with sickle cell disease in a French university hospital reference centre. *Br J Haematol.* 2017.
39. Sins J, Biemond B, Van den Bersselaar et al. Early occurrence of red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2016 Aug;91(8):763–9.
40. Hendrickson J. Red blood cell alloimmunisation: induction of immunity and potential mitigation strategies. *Sci Ser.* 2018;13:105–11.
41. Ryder A, Zimring J, Hendrickson J. Factors Influencing RBC Alloimmunization: Lessons Learned from Murine Models. *Transfus Med Hemother.* 2014;41:406–19.
42. Zimring J, Hendrickson J. The role of inflammation in alloimmunization to antigens on transfused red blood cells. *Transfus Med Immunohematol.* 2008;15:631–5.
43. Ryder A, Hendrickson J, Tormey C. Chronic inflammatory autoimmune disorders are a risk factor for red blood cell alloimmunization. *Br J Haematol.* 2016;174(3):483–5.
44. Fasano R, Booth G, Miles M, et al. Red blood cell alloimmunization is influenced by recipient inflammatory state at time of transfusion in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2015 Jan;168(2):291–300.
45. Zimring J, Hudson K. Cellular immune responses in red blood cell alloimmunization. *Hematology.* 2016(1):452–6.
46. Evers D, Van der Bom J, Tijmensen J, et al. Red cell alloimmunisation in patients with different types of infections. *Br J Haematol.* 2016.
47. Chou S, Liem R, Thompson A. Challenges of alloimmunization in patients with haemoglobinopathies. *Br J Haematol.* 2012;159(4):394–404.
48. Verduin E, Brand A, Schonewille H. Is Female Sex a Risk Factor for Red Blood Cell Alloimmunization After Transfusion? A Systematic Review. *Transfus Med Rev.* 2012;26(4):342–53.

49. Dhawan H, Kumawat V, Marwaha N, et al. Alloimmunization and autoimmunization in transfusion dependent thalassemia major patients: Study on 319 patients. *Asian J Transfus Sci.* 2014;8(2):84–8.
50. Abdelrazik A, Elshafie S, El Said M, et al. Study of red blood cell alloimmunization risk factors in multiply transfused thalassemia patients: role in improving thalassemia transfusion practice in Fayoum, Egypt. *Transfusion.* 2016.
51. Sanchez J, Garcia R. Aloimmunización pre- y postransfusión en pacientes cardiopatas sometidos a cirugía de corazón. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2014;61(4):229–34.
52. Tormey C, Hendrickson J. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences. *Blood.* 2019.
53. Shah S, Shah M, Gajjar M, et al. Frequency Of Alloantibody In Multiple-Transfused Thalassemia Major Patients And Factors Influencing On Alloimmunization. *Natl J Integr Res Med.* 2016;7(1):41–6.
54. Romphruk A, Simtong P, Butryojantho C, et al. The prevalence, alloimmunization risk factors, antigenic exposure, and evaluation of antigen-matched red blood cells for thalassemia transfusions: a 10-year experience at a tertiary care hospital. *Transfusion.* 2019;59:177–84.
55. Sanchez J . Aloimmunización por múltiples anticuerpos y la importancia del sistema Rh: reporte de casos y revisión de la literatura. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2016;63(1):43–9.
56. Rai R, Saha S, Jain A, et al. Anti-M Alloimmunization in Pregnancy: An Unusual Cause of Bad Obstetric History. *J Obstet Gynecol India.* 2016;1–3.
57. Elenga N, Niel L. Alloimmunization in Patients with Sickle Cell Disease in French Guiana. *J Blood Transfus.* 2015;1–3.
58. Chhetri R, Wee L, Sinha R et al. Red cell autoimmunization and alloimmunization in myelodysplastic syndromes: prevalence, characteristic and significance. *Haematologica.* 2018.
59. Higgins J, Sloan S. Stochastic modeling of human RBC alloimmunization: evidence for a distinct population of immunologic responders. *Blood.* 2008 Sep 15;112(6):2546–53.

10. ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de variables

| Nombre | Clasificación por naturaleza | Definición | Nivel de medición | Unidad |
|-----------------------------|------------------------------|---|-------------------|--|
| Sociodemográficas | | | | |
| Edad | Cuantitativa | Numero en años cumplidos al momento de la hospitalización | Razón Continua | Numero en años |
| Sexo | Cualitativa | Condición sexual biológica | Nominal | 1=Femenino 2=Masculino |
| Raza | Cualitativa | Descendencia genética | Nominal | 1=Blanco 2=Negro 3= Indígena 4=Mestizo 5=Mulato |
| Procedencia | Cualitativa | Lugar de nacimiento | Nominal | 1= Bogotá 2=Otros municipios de Cundinamarca 3=Otros departamentos 4=Otros países |
| Clínicas | | | | |
| Embarazos previos | Cualitativa | Haber estado en estado de embarazo antes de la hospitalización | Nominal | 0=No 1=Si |
| Número de embarazos previos | Cuantitativa | Numero de gestaciones que ha tenido durante su vida | Razón Discreta | Número de embarazos previos |
| Multipara | Cualitativa | Haber tenido 3 o más embarazos durante su vida | Nominal | 0=No 1=Si |
| Patología de base | Cualitativa | Enfermedad principal por la cual requiere la transfusión | Nominal | 1=Trasplantes 2= Tumores Malignos 3= Hematología 4= Cardiovascular 5= Cirugías 6=Hemorragia 7=Trauma |
| Infección | Cualitativa | Presencia de algún tipo de infección | Nominal | 0=No 1=Si |
| Sepsis | Cualitativa | Presencia de algún tipo de sepsis con resultado de hemocultivo positivo | Nominal | 0=No 1=Si |
| Fiebre | Cualitativa | Temperatura corporal mayor a 37.5°C | Nominal | 0=No 1=Si |
| Hemocultivo | Cualitativa | Examen realizado hemocultivo | Nominal | 0=No 1=Si |
| Enfermedad autoinmune | Cualitativa | Patología asociada a en cualquier enfermedad de tipo autoinmune | Nominal | 0=No 1=Si |
| Medicamentos | Cualitativa | Administración de algún tipo de medicamentos que puedan alterar la | Nominal | 0=No 1=Si |

| | | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|----------------|---|
| | | membrana eritrocitaria | | |
| Inmunológicas | | | | |
| Politransfundidos | Cualitativa | Paciente que recibió más de 4 transfusiones en los últimos 3 meses | Nominal | 0=No 1=Si |
| Kell | Cualitativa | Presencia de antígeno Kell | Nominal | 0=No 1=Si |
| Fenotipo | Cualitativa | Composición antigénica del sistema Rh | Nominal | 1=CCEE 2=CCEe 3= CCee 4= ccEe 5=ccEE 6=ccee 7=CcEe 8=CcEE 9=Ccee |
| Presencia de aloanticuerpos | Cualitativa | Anticuerpos formados por sensibilización previa | Nominal | 0=No 1=Si |
| Presencia de autoanticuerpos | Cualitativa | Anticuerpos formados por el paciente contra sus propios antígenos | Nominal | 0=No 1=Si |
| Tipo de Aloanticuerpo | Cualitativa | Tipo de aloanticuerpo identificado | Nominal | 0=Inespecifico 1=Especifico e identificado |
| Número de unidades transfundidas | Cuantitativa | Número de unidades transfundidas durante su estancia hospitalaria | Razón Discreta | Número de unidades de glóbulos rojos |
| Transfusiones isofenotipo | Cualitativa | Recibió transfusiones isofenotipo Rh y Kell | Nominal | 0=No 1=Si |
| Transfusiones previas | Cualitativa | Presencia de transfusiones anteriores a la hospitalización actual | Nominal | 0=No 1=Si |
| Transfusión actual | Cualitativa | Recibió transfusiones durante la hospitalización actual | Nominal | 0=No 1=Si |
| Transfusiones Extra institucionales | Cualitativa | Recibió transfusiones en otra institución hospitalaria | Nominal | 0=No 1=Si |
| Reacciones transfusionales | Cualitativa | Presencia de reacción después de transfusión | Nominal | 0=No 1=Si |
| Tipo de RAT | Cualitativa | Tipo de reacción transfusional presentada después de alguna transfusión | Nominal | 1=Hemolisis no inmune 2=Hipotensión 3=Reacción hemolítica aguda 4=Reacción alérgica 5=TRALI 6=Hipertensión 7=Sobrecarga circulatoria 8=Hipotermia 9=Toxicidad por citrato 10=Trastorno del potasio 11=Reacción febril |

Anexo 2. Carta de aprobación comité de investigación FCI

DDI-238-2017

Bogotá, 31 de agosto de 2017

Señorita
DIANA DÍAZ
Investigadora principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – IC
Bogotá, D.C.

Estimada señorita Díaz:

Una vez evaluadas las respuestas a las observaciones hechas por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología para el protocolo “**Frecuencia de aloinmunización y factores asociados en pacientes politransfundidos en un hospital de alta complejidad en Bogotá de 2015 a 2017**” - Código FA-1039-2017, y teniendo en cuenta que cumple con los principios corporativos institucionales de investigación, me permito informarle que ha sido **APROBADO** para su realización.

Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Ética de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

De igual forma le comunicamos, que de acuerdo con normas establecidas por el Departamento de Investigaciones se le solicitará un **informe de avance de estricto cumplimiento**. La no adherencia a esta solicitud le ocasionará inclusive la cancelación del protocolo, dicho informe deberá ser entregado cada seis meses a partir de la fecha y según el siguiente cronograma:

- Febrero 28 del 2018
- Agosto 28 del 2018

Le deseamos éxitos en la investigación.

Saludo cordial,


RODOLFO J. DENNIS VERANO, MD, MSc, FACP
Secretario Comité de Investigaciones

 **FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL**
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES

Jacqueline R.

 **FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL**
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA



Calle 163A # 13B-60
Teléfono (571) 667 2727

Bogotá, Colombia
www.cardioinfantil.org

Anexo 3. Carta de aprobación comité de ética FCI

CIEIC – 3342 - 2017

Bogotá, 20 de septiembre de 2017

Doctora

DIANA DIAZ

Investigadora Principal

FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA

Bogotá, D.C.

Ref. Frecuencia de aloimmunización y factores asociados en pacientes politransfundidos en un hospital de alta complejidad en Bogotá de 2015 a 2017.

Estimada doctora Díaz:

El Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología. Revisó por vía expedita el trabajo de investigación en mención, el cual por el diseño metodológico empleado se considera que no afecta la seguridad de los pacientes y por tanto queda **APROBADO**. Según concepto consignado en el Acta No. 33-2017 del 13 de septiembre de 2017.

Esperamos de usted las comunicaciones con respecto a cambios en el proyecto, así como una copia del proyecto finalizado.

Dejamos constancia en su carácter de investigador principal de su centro, que usted no ha participado en la decisión de la aprobación. Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Por tanto desde este momento puede usted iniciar formalmente la ejecución del proyecto, o recolección de datos.

Deseándole éxito científico, le recordamos que la función de este comité es la protección de los derechos de los sujetos enrolados y la voluntad de apoyar los investigadores.

Cordialmente,



VIVIANA FAJARDO, MD

Presidente (e) Comité de Ética en Investigación Clínica

Correo electrónico: eticainvestigacion@cardioinfantil.org

IRB00007736

Olga Gels



Calle 163A # 13B-60
Teléfono (571) 667 2727

Bogotá, Colombia
www.cardioinfantil.org



Anexo 4. Tabla de medicamentos que modifican la membrana eritrocitaria.

| Clasificación | Medicamentos | Casos n (%) | Controles n (%) |
|------------------------------|---|--------------------|------------------------|
| AINES | Aceclofenaco, azapropazona, diclofenaco, etodolaco, fenoprofeno, ibuprofeno, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, sulindac, tolmetina, zomepirac | 2 (0,7) | 24 (8,4) |
| Analgésicos | Acetaminofen, aminopirina, dipirona, fenacetina, propifenazona, suprofen | 188 (66) | 196 (68,8) |
| Antibióticos | Amoxicilina, ampicilina, cefamandol, cefazolin, cefixima, cefotaxima, cefotetan, cefoxitina, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalexina, cefalotina, cloranfenicol, ciprofloxacino, ácido clavulánico, eritromicina, levofloxacino, nafcilina, penicilina G, piperacilina, pirazinamida, rifampicina, estreptomina, sulbactam, sulfametoxazol, sulfafurazol, tazobactam, teicoplanina, tetraciclina, ticarcilina, trimetropin, vancomicina | 136 (47,7) | 185 (54,4) |
| Antiviral | Aciclovir | 2 (0,7) | 17 (6) |
| Antifungicos | Anfotericina B, fluconazol | 12 (4,2) | 17 (6) |
| Antitiroideos | Carbimazol | 0 | 0 |
| Antihipertensivos | Hidralazina, metildopa | 0 | 0 |
| Antidiabéticos | Clorpropamida, insulina, tolbutamida | 38 (13,3) | 49 (17,2) |
| Antineoplásicos | Carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, fludarabina, 5-fluorouracilo, cladribina, ciclosporina, 9 hidroximetil-ellipticina, imatinib, melfalan, mercaptopurina, metotrexato, teniposido | 2 (0,7) | 5 (1,8) |
| Diuréticos | Butizida, furosemida, hidroclorotiazida, triamtereno | 137 (48,1) | 146 (51,2) |
| Parkinson | Levodopa | 0 | 0 |
| Antimalaricos | Mefloquina, pirimetamina, quinina | 0 | 0 |
| Antagonistas del receptor H2 | Cimetidina, ranitidina | 62 (21,8) | 118 (41,4) |
| Hormonas | Cyclofenil, dietilestilbestrol | 0 | 0 |
| Opioides | Metadona | 1 (0,4) | 6 (2,1) |
| Neurolépticos | Clorpromazina | 0 | 0 |
| Antiepilépticos | Fenitoina | 7 (2,5) | 4 (1,4) |
| Antigotosos | Probenecid | 0 | 0 |
| Antiarrítmicos | Procainamida, quinidina | 0 | 0 |
| Antituberculosos | Isoniacida, ácido aminosalicílico, rifabutina | 0 | 0 |
| Oftálmicos | Antazolina, fluorescein | 0 | 0 |
| Corticosteroides | Hidrocortisona | 33 (11,6) | 35 (12,3) |
| Anestésicos | Tiopentato de sodio, carbromal | 0 | 0 |
| Antihelmíntico | Stibophen | 0 | 0 |
| Antidiarreico | Sulfasalazina | 0 | 0 |
| Cirrosis hepática | Cyanidanol | 0 | 0 |