



COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUA Y CONTINUADA
COORDINADORA: DRA ANA CLAUDIA PERÓN

PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO
COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ

**“MITIGACIÓN DE LA INDUCCIÓN Y EL IMPACTO CLÍNICO DE LA
ALOINMUNIZACIÓN ERITROCITARIA ASOCIADA A TRANSFUSIÓN”**

PROFESOR INVITADO: DR ARMANDO DANIEL CORTÉS BUELVAS
Médico-Cirujano. Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.
Especialista Patología Clínica. Universidad del Valle, Cali, Colombia
Especialista Marketing Estratégico. Universidad del Valle, Cali, Colombia
Administración de Laboratorios, Universidad Javeriana, Bogotá
Diagnóstico Serológico. Yonsei University. Seúl, Corea
Gerencia en Salud. Universidad del Valle. Cali. Colombia
acortes59@gmail.com

Según la Organización Mundial de la Salud, cada año se recolectan alrededor de 118,5 millones de unidades de sangre donadas en todo el mundo (OMS; 2022), aunque se estima que se necesitan más unidades para satisfacer las necesidades de transfusión de todos los pacientes¹. A pesar de que las transfusiones se han considerado salvadores de vidas, no están libres de riesgo. La aloinmunización postransfusional es una de las principales complicaciones tras uno o más episodios transfusionales². El propósito de esta revisión es presentar en especial las principales consideraciones que los profesionales de los servicios de transfusión deben atender para limitar la aparición y el impacto clínico de la aloinmunización.

Epidemiología de la aloinmunización

La frecuencia reportada de aloinmunización de eritrocitos varía considerablemente y se ha estimado del 2% al 21%³⁻⁶. Los aloanticuerpos pueden causar reacción transfusional hemolítica aguda (RHA) y reacción hemolítica tardía (RHT), morbilidad grave e incluso la muerte^{7,8}. Aunque, varios estudios relacionan la RHT como una complicación clínica menor en la mayoría de las situaciones,⁹⁻¹¹ por el contrario, informes de casos y series documentan la gravedad de la RHT y los efectos perjudiciales que empeoran la condición clínica de los pacientes y producen o contribuyen a la muerte¹²⁻¹⁵. Es probable que la mortalidad relacionada con la transfusión secundaria a aloinmunización eritrocitaria y la RHT, aún sea mayor de lo que ha sido apreciado previamente¹⁶. Con la exclusión de los pacientes con anemia de células falciformes y talasemia, es muy escasa la literatura que investiga la relación entre la aloinmunización de eritrocitos y los resultados clínicos. Se ha considerado que la RHT es probablemente la reacción menos reconocida y reportada por la disociación temporal de causa y transfusión^{11,17}. No es posible seguir desconociendo a la RHT como causa de una morbilidad seria y aun de la muerte^{12,14}. Estudios recientes dan cuenta de dos fenómenos que pueden ocasionar un aumento del riesgo de RHT: la evanescencia de anticuerpos, que se refiere a la desaparición de los anticuerpos del suero del individuo con el paso del tiempo; se estima que al cabo de diez años todos los anticuerpos pueden desaparecer y aun cerca del 50% lo hacen después de seis meses, si no ha habido una exposición nueva al antígeno implicado¹⁸. Por otro lado, cerca del 20% de los individuos aloinmunizados presentan más de un anticuerpo y estos pueden ser persistentes o evanescentes¹⁹. El impacto clínico de esta condición puede resumirse en el Tabla 1.

Tabla 1. Impacto clínico de la evanescencia, concurrencia y aloinmunización múltiple ²⁰⁻²⁴

- **Consume tiempo y dinero, y hace difícil la interpretación de los resultados de las pruebas pre-transfusionales y disponer de glóbulos rojos compatibles.**
- **El 25%-64% de los anticuerpos no son detectados con el tiempo.**
- **Interfiere en la detección e identificación de nuevos aloanticuerpos**
- **Se pueden inducir autoanticuerpos, potencialmente hemolíticos, y terminar con el desarrollo de hiperhemólisis.**
- **Aumenta el riesgo de recibir una transfusión incompatible, y causar RHA o RHT**

Los aloanticuerpos eritrocitarios son clínicamente significativos no solamente en la transfusión; sino, también en el embarazo. Hay más de cincuenta antígenos de eritrocitos, asociados con enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido (EHRNF). A pesar de la existencia de profilaxis contra el antígeno RHD, la aloinmunización D permanece aun causando EHFRN. En adición a aloanticuerpos anti-D, muchas causas de EHFRN clínicamente significativa son debidas a anticuerpos contra antígenos de grupo sanguíneo C/c, E/e, Kell, Duffy, Kidd, and MNS²⁵⁻²⁷. Los anticuerpos asociados frecuentemente con afectación fetal severa incluyen el anti-D, -c, y -Kell (K1). En adición, a la transfusión entre feto y la madre, otro riesgo significativo para la formación de los aloanticuerpos de eritrocitos durante el embarazo es la transfusión intrauterina²⁸. La severidad de la EHRNF por aloanticuerpos No-D en la mayoría de los casos es leve a moderada y las severas o muy severas son debidas a anti-c, -E, -K²⁹.

La afectación leve por aloanticuerpos no-D, usualmente no requiere ninguna intervención; las moderadas se tratan con fototerapia y/o transfusión; mientras que las severas requieren exanguinotransfusión y las muy severas se manejan con transfusión intrauterina (TIU) o terminan en hidrops y muerte, lo cual se ha estimado corresponde al 14-22% de los casos³⁰. Un estudio de casos y controles demostró que la transfusión ha sido el factor de riesgo independiente más importante para la aloinmunización no-D en la embarazada por encima de la multiparidad, en especial para anti-K y anti-c³¹⁻³³; y que el antecedente de transfusión es el más prevalente entre las embarazadas que tuvieron los recién nacidos más afectados³⁴. El impacto de la aloinmunización no-D en EUA se puede evidenciar en el curso de las cerca de los cuatro millones de gestaciones que se registran anualmente, en las cuales se observa que hay 2.5 veces más embarazos complicados por aloinmunización No-D que por -D y que cerca de 1000 fetos requieren transfusión intrauterina por aloinmunización No-D, mientras solo cerca de 400 por anti-D³⁵⁻³⁹. De igual manera no podemos seguir desconociendo la importante morbi-mortalidad asociada a la aloinmunización No-D en mujeres con expectativa obstétrica, en la cual la transfusión tiene una gran implicación

Susceptibilidad y mecanismos de inducción de aloanticuerpos por transfusión de eritrocitos

En general, para que un paciente forme un aloanticuerpo contra un aloantígeno de eritrocitos se requiere que: 1) el receptor sea genéticamente negativo para el antígeno, 2) los eritrocitos transfundidos porten el antígeno extraño, y 3) el receptor tenga moléculas MHC de clase II capaces de presentar el péptido con variantes de aminoácidos presentes solo en los eritrocitos del donante; y probablemente 4) determinantes genéticos diferentes de antígenos de eritrocitos y del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) de clase II, 5) factores ambientales que afectan a la unidad donada, y 6) factores ambientales que afectan al receptor de la transfusión.

Los pacientes con Enfermedad de células falciformes (ECF) que han recibido múltiples transfusiones, muestran tasas de aloinmunización sustancialmente mayores en el rango de 19% a 43%⁴⁰⁻⁴². Para la explicación de este fenómeno se han postulado: la disparidad demográfica entre los donantes/receptores, altas tasas de transfusión, alteraciones inmunobiológicas, debidas a la enfermedad y desequilibrio de genes inmunorreguladores

asociados al gen globina. No se conocen totalmente los factores responsables que pueden influir en esta diversidad inmunogénica, y se postulan algunos mecanismos potenciales. En primer lugar, la magnitud de la diferencia entre el receptor y el donante, o lo “extraño” que el antígeno pueda llegar a resultar para el receptor; es así, como el antígeno D resulta necesariamente más “extraño” para un receptor D negativo, ya que este carece de todo el polipéptido D. No obstante, sorprende que antígenos que solo difieren entre sí en un aminoácido posean una capacidad inmunogénica tan distinta. Por ejemplo, Jka es hasta noventa veces más inmunogénico que Jkb. Por tanto, más allá de las diferencias estructurales existen otros factores más influyentes en el grado de antigenicidad de cada antígeno.

El CMH parece desempeñar un papel fundamental que puede explicar en parte estas diferencias. Es así, como la producción de anti-K es más común entre los pacientes portadores de una amplia variedad de moléculas HLA de clase II DRB1, concretamente la frecuencia de aloinmunización entre los portadores de un fenotipo DRB1*11 y DRB1*13 es superior respecto a la detectada con otros fenotipos DRB1⁴³. La producción de anti-Jka tiene lugar fundamentalmente en receptores portadores de varias moléculas DRB*01⁴³ y la de anti-Fya es más restrictiva y se da con mayor frecuencia en pacientes portadores de DRB1*04⁴⁴. Estas observaciones subrayan la importancia de esta asociación con las moléculas HLA de clase II que contribuiría a optimizar la presentación del antígeno extraño a las células T CD4+ y, en definitiva, a potenciar la respuesta inmune.

Por otro lado, los polimorfismos llamados no exofaciales (PNEs, siglas en inglés) transmembrana o citoplasmáticos presentes en algunos antígenos eritrocitarios, al asociarse al antígeno extraño para el receptor podría proporcionar un grado de “extrañeza” superior que también puede favorecer o potenciar la respuesta inmune⁴⁵. La frecuencia de los diferentes alelos HLA y, probablemente, la de estos PNEs difiere entre las diversas poblaciones y grupos étnicos, por lo que la inmunogenicidad de un antígeno puede manifestarse de modo distinto en una u otra población. La influencia de la disparidad en la distribución de fenotipos, diferencias étnicas o raciales entre donantes y pacientes en la aloinmunización se evidencia en un estudio que muestra altas tasas de aloinmunización entre individuos afroamericanos con ECF en el Reino Unido (76%) que reciben transfusiones donadas principalmente por caucásicos, en comparación con pacientes en Jamaica que son transfundidos con donaciones de afroamericanos (2.6%)⁴⁶.

Una mayor exposición a los antígenos de eritrocitos; es decir, a más transfusiones de sangre implicaría un mayor riesgo de aloinmunización^{6,8}. Se ha observado, desde hace décadas que los pacientes con aloinmunización previa tienen una respuesta inmune potenciada contra aloantígenos de eritrocitos, en comparación con la respuesta al primer anticuerpo^{22,48}; y los pacientes que han hecho un aloanticuerpo contra un antígeno de grupo sanguíneo tienen más probabilidad de producir anticuerpos adicionales con las transfusiones posteriores. En contraste, los receptores que no se inmunizan con el evento inicial de la transfusión no parecen responder a los antígenos extraños durante las transfusiones posteriores. Esto es cierto, incluso para el antígeno D altamente inmunogénico. Estos dos grupos han sido llamados “respondedores” y “no respondedores”, respectivamente. Se desconoce si el grupo “no respondedor” simplemente no genera una respuesta inmune a la transfusión eritrocitaria, o si corresponde a un fenómeno de tolerancia, que incide en las

tasas de aloinmunización con la transfusión. Esta observación tiene implicaciones prácticas para el manejo de los pacientes que requieren terapia de transfusión crónica (ver Tabla 2)

Tabla 2. Eventos relacionados con el concepto de respondedores y no respondedores^{22,48,49}.

- **El riesgo de inmunización aumenta con el número de eventos transfusionales,**
- **Los que forman anticuerpos. Lo hacen tempranamente**
- **Si no desarrollan anticuerpos en las transfusiones iniciales, es poco probable que los desarrollen posteriormente**
- **Algunos individuos D (-) no desarrollan anti-D después de múltiples transfusiones con glóbulos rojos D (+)**
- **La probabilidad de que un individuo desarrolle anticuerpos adicionales aumenta de 2-20 veces y el 30% desarrollan múltiples anticuerpos, independiente de que reciban terapia inmunosupresora intensiva**

Aunque los nuevos fármacos inmunosupresores son más selectivos y más potentes, se desconoce el efecto de estos agentes en las tasas de aloinmunización; sin embargo, se ha documentado que los pacientes presensibilizados que han recibido tratamiento inmunosupresor mantienen la capacidad de responder a la presentación de nuevos antígenos de eritrocitos, con una regularidad similar a las personas no inmunosuprimidas pero también presensibilizadas⁴⁸, siendo la tendencia hacia la aloinmunización muy similar a la de las poblaciones no inmunizadas, en casos donde la disparidad en la frecuencia del antígeno entre donantes y pacientes favorece la aloinmunización. También se han mencionado factores de herencia en pacientes con ECF relacionados con la expresión del antígeno HLA-B35, el cual parece conferir mayor riesgo de aloinmunización⁵⁰; de igual manera, el polimorfismo rs660 en el gen Ro52 se ha presentado como un marcador de eficiencia en la inducción de tolerancia y mayor capacidad de respuesta inmune contra los antígenos de eritrocitos lo cual incide con la cinética de la aloinmunización en pacientes con anemia drepanocítica⁵¹. En teoría, rs660C/T disminuye la expresión de TRIM21 con pérdida del feedback negativo, e incremento de la aloinmunización. En contraste, estudios en roedores muestran que la disminución de la expresión TRIM21 no produce un incremento significativo de las tasas de aloinmunización⁵². Aún se desconoce cuál puede ser el valor predictivo de estas determinaciones y no se ha demostrado que existan rasgos genéticos para regular la aloinmunización de eritrocitos. Dilucidar el poder predictivo de tales características en relación con la aloinmunización de eritrocitos puede proporcionar estrategias más eficaces para disminuir el riesgo de aloinmunización en pacientes que requieren terapia de transfusión crónica.

Por otro lado, se ha estimado que es necesaria la activación del sistema inmune innato para que pueda haber un desarrollo de la respuesta inmune adaptativa. Por lo general, la inmunidad innata se activa por la exposición a estímulos químicos presentes en los patógenos microbianos, pero ausentes en los tejidos humanos⁵³. De esta manera, el sistema inmunológico distingue los antígenos extraños que no deben incitar una respuesta inmune y los antígenos extraños que probablemente representan entidades peligrosas como son las bacterias patógenas. Algunas unidades de eritrocitos se pueden contaminar con bacterias y es probable que algún virus humano se transmita por transfusión. Aunque estas

infecciones sean limitadas, asintomáticas o por gérmenes no patógenos, podrían activar los receptores del sistema inmune innato.

Estudios que exploran los efectos de la lesión por almacenamiento en animales han demostrado que la transfusión de sangre almacenada, no fresca, se constituye en una tormenta de citoquinas pro-inflamatorias; y que la inoculación de antígenos HOD (lisozima huevo gallina, ovalbúmina, y Duffyb) induce una respuesta de anti-HOD mayor cuando el animal recibe sangre de más de catorce días de almacenamiento, en comparación con los que reciben la sangre fresca^{54,55}. Aunque se desconoce el efecto de los aditivos en las bolsas para colectar productos sanguíneos; en general, se considera que es posible que la “lesión por almacenamiento” contribuya a la activación inmune⁵⁶.

Desafortunadamente aun las unidades a transfundir no son monitorizadas para inductores de inflamación o de la inmunidad innata, pero se conoce que en pacientes con ECF; un alto nivel IL-10 y bajo de Interferón-gamma reduce el riesgo de aloinmunización, y se ha observado un incremento de IL-4 en linfocitos CD4+ en individuos respondedores⁵⁷. No se ha definido aún si estas sustancias se puedan usar como bio-marcadores de individuos “respondedores”. Estos datos sugieren que hay variables independientes específicas de los receptores, y no de las unidades donadas, lo que aparentemente contradice la influencia en la inmunogenicidad de factores como la duración del almacenamiento⁵⁶.

Sin embargo, las hipótesis parecen complementarse al pretender que los factores de almacenamiento afectan la aloinmunización, pero solo en aquellos que pueden generar los anticuerpos, es decir, los “respondedores”. En este sentido, la activación de la inmunidad innata puede estar determinada por factores propios del receptor.

En animales, la inflamación afecta dramáticamente las tasas de aloinmunización en receptores. Se ha inoculado a un grupo de ratones con una lisozima de huevo de gallina (HEL) que corresponde a un modelo de grupo sanguíneo, y a otro grupo además, se les aplicó ácido policitídilico (poly[I:C]), un inductor de inflamación, obteniéndose diez veces más respuesta aloimmune en este último grupo de animales que en el primer grupo inoculados con solución salina⁵⁷⁻⁵⁹.

En estos modelos animales, es evidente que la inflamación afecta dramáticamente las tasas de aloinmunización en los receptores de la transfusión; mientras los diversos subtipos de inflamación pueden tener efectos diferentes⁵⁶.

Dada la amplia gama de trastornos que requieren transfusión, y las enfermedades concomitantes que pueden afligir a un determinado receptor, la activación de la inmunidad innata puede ser una función del receptor de la transfusión. En humanos, los pacientes que desarrollan reacción febril no hemolítica postransfusión (que implican un proceso inflamatorio en el receptor) se han asociado con mayores tasas de aloinmunización⁶⁰; sin embargo, en este pequeño estudio solo se utiliza la fiebre como un marcador de la inflamación. Por tanto, no es claro cuál es el papel de la inflamación en la aloinmunización de eritrocitos en humanos, ni se ha explicado un aumento de la susceptibilidad a la aloinmunización en pacientes con neoplasias sólidas, postrasplante de células madres alogénicas o diabetes mellitus, y un aparente efecto protector en alteraciones linfoproliferativas y aterosclerosis⁶¹. Pacientes con las condiciones autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoidea también tienen probablemente una alta tasa de aloinmunización, a pesar, que las trasfusiones son relativamente raras veces

administradas en estos pacientes. Pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa tiene un incremento del riesgo de aloinmunización eritrocitaria en comparación con la población general y los que reciben terapia inmunosupresora tienen una tasa reducida⁶². En contraste, poblaciones de pacientes con baja tasa de aloinmunización de GR que predicen bajo impacto de la transfusión, incluye los pacientes con leucemia sometido a quimioterapia^{63, 64}. Los pacientes tratados con esteroides u otros inmunosupresores es menos probable que desarrollen aloanticuerpos⁶⁵. Los niños muy jóvenes tienen más bajas tasas de aloinmunización de eritrocitos que los que son de edad media aún después de ajustar las tasas a la exposición de transfusión⁶⁶.

Factores de las unidades de sangre y aloinmunización de GR

Los leucocitos residuales y sus productos (incluye citoquinas y el daño molecular asociado) micropartículas y plaquetas residuales también juegan un papel en la respuesta inmune del receptor a los eritrocitos transfundidos^{67,68}. Por tanto, el tiempo entre la colección y el proceso puede influir en el ambiente de la bolsa. Las unidades almacenadas toda la noche antes de procesar tienen más componentes biológicos activos que las procesadas inmediatamente después de la colección⁶⁹. Modificaciones como la irradiación que pueden dañar eritrocitos, no parecen incrementar la probabilidad de formación de anticuerpos⁷⁰. Otro factor que puede impactar en la aloinmunización es la duración del almacenamiento; es así, como unidades de sangre del mismo donante con diferentes tiempos de almacenamiento, son más inmunogénicas después de 41 días versus 5 días de almacenamiento, aunque puedan estar influenciadas por las características del donante y receptor, como también por la modificación del componente. Se ha mostrado que los GR de donantes voluntarios sanos, fuera de la fecha de almacenamiento (cerca de la fecha de expiración 41 días), resultan en un incremento de la hemólisis extravascular, de la transferrina sérica y del hierro no ligado a transferrina⁷¹.

Sin embargo, varios estudios que han investigado el impacto de la duración del almacenamiento en la aloinmunización de eritrocitos humanos no han encontrado una asociación⁷²⁻⁷⁴. Aunque, un estudio sugiere que podría existir una asociación en los receptores de transfusión con drepanocitosis⁷⁵.

Hay amplio debate acerca del papel de la leucorreducción en las tasas de aloinmunización eritrocitaria. Dado que se ha demostrado su valor para reducir significativamente la inflamación (reacciones como fiebre y escalofríos) que eran más comunes antes de la implementación de la leucorreducción universal, también ha reducido significativamente el inicio de la aloinmunización⁷⁶⁻⁷⁸.

Un estudio llevado a cabo antes y después de la implementación de la leucorreducción en cohortes de pacientes con ECF propensos a la aloinmunización, ha demostrado la eficiencia del proceso⁷⁹. La leucorreducción estricta mejora significativamente y reduce las condiciones que permiten la aloinmunización en receptores en riesgo^{80, 81}.

Aunque no están del todo aclarados, los mecanismos más probables de aloinmunización implican la percepción innata de peligro y predisposición a la presentación de antígeno al crear un ambiente inflamatorio propicio⁸²⁻⁸⁶ y el mantenimiento de la sinapsis inmunológica entre los linfocitos Th y B⁸⁷⁻⁸⁹. Los mecanismos que anulan esos pasos también disminuyen

la aloinmunización, como se aprecia en ciertos estados clínicos y en modelos experimentales.⁹⁰ También parece afectar la modulación de Tr y en última instancia, la regulación de células B⁹¹, y enfatiza la tolerancia a células homólogas extrañas. También se ha sugerido que un mecanismo importante implica la unión de las IgG al receptor de Ig-Fc en las células sanguíneas del receptor propensas a mediar la tolerancia^{70,92}.

La irradiación de componentes sanguíneos no promueve la aloinmunización al crear lesiones en los glóbulos rojos, por ejemplo. Por el contrario, la irradiación no parece excluir la predisposición a la aloinmunización mediada por leucocitos^{93,94}. Cuando estén disponibles los informes sobre las tecnologías de inactivación (o reducción) de patógenos para los concentrados de eritrocitos (posteriores a la comercialización), estos indicarán si afectan el resultado de la aloinmunización a largo plazo. Hasta la fecha, hay poca evidencia que indique que las técnicas aplicadas a plaquetas durante casi dos décadas tengan un impacto significativo en la inmunización HLA ⁹⁵.

Factores del donante de sangre y aloinmunización de eritrocitos

Exceptuando los antígenos, son pocos los factores de los donantes que ha sido estudiados a la fecha para definir su impacto en la aloinmunización de receptores. No es claro si la hemólisis de eritrocitos potencia o impacta la señal de peligro; sin embargo, es posible que los factores del donante puedan jugar algún papel. Recientes estudios muestran, por ejemplo, que los eritrocitos de donantes hombres son más susceptibles a la lesión de almacenamiento, fragilidad osmótica y hemólisis oxidativa que los eritrocitos de donantes mujeres ^{96,97}. Por otra parte, los eritrocitos de donantes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa⁹⁸ o rasgo de drepanocitosis ⁹⁹ pueden ser más susceptible a la hemólisis post almacenamiento, al igual que los eritrocitos de donantes de ciertas razas /etnias ⁹⁷.

ESTRATEGIAS PARA PREVENIR LA ALOINMUNIZACIÓN DE ERITROCITOS

Teniendo en cuenta que la aloinmunización es, con diferencia, la principal reacción adversa transfusional, el personal sanitario que realiza la transfusión debe considerar su prevención, siendo consciente de que no necesariamente es capaz de controlar todos los parámetros vinculados a la calidad de los componentes sanguíneos o aspectos organizativos y regulatorios. Sin embargo, debe hacer todo lo posible para su prevención

ABO y todo tipo de emparejamiento.

Por mecanismos que no se han dilucidado completamente hasta el momento, existe buena evidencia que demuestra que la falta de coincidencia ABO potencia la aloinmunización contra antígenos de eritrocitos y plaquetas. Esto se ha observado en una serie de receptores dentro de la población general y parece amplificarse en pacientes con anemia falciforme y talasemia¹⁰⁰⁻¹⁰². La transfusión de unidades de sangre seleccionadas basadas en el fenotipaje ha demostrado ser una importante estrategia preventiva para evitar la aloinmunización, aproximándose a un índice de 0% para el desarrollo de anticuerpos contra eritrocitos¹⁰³.

Los esfuerzos para proporcionar sangre fenotipada pueden ser obstaculizados por la dificultad en la obtención de suficientes unidades de eritrocitos y el costo de hacer coincidir el fenotipaje extendido⁹. Actualmente existe un cierto consenso sobre los pacientes en quienes deben concentrarse los esfuerzos para proporcionarles sangre fenotipada y evitar, en la medida de lo posible, la aloinmunización. Se trata de pacientes dependientes de la transfusión, es decir, aquellos que debido a su enfermedad van a necesitar transfusiones regulares en algún momento de su vida o a lo largo de la misma. En este grupo se incluyen, habitualmente, a los pacientes afectados de: hemoglobinopatías estructurales (drepanocitosis, talasemias), anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos (SMD) y anemias crónicas congénitas y adquiridas. También deben incluirse los pacientes afectados de anemia hemolítica autoinmune (AHAI). Por el contrario, en los pacientes diagnosticados con procesos neoplásicos o hematológicos (leucemias agudas o crónicas), la indicación es controvertida. Los pacientes afectados de hemoglobinopatías estructurales son especialmente proclives a aloinmunizarse. Antes de la introducción de estrategias profilácticas se habían estimado índices de aloinmunización que oscilaban entre el 8% y el 36% en función del tipo de estudio y de la población objetivo, y en una revisión se estimó una incidencia media del 25%. Esta elevada tasa de aloinmunización es probablemente multifactorial, y un factor fundamental es la discordancia racial entre donantes y receptores, por ejemplo, donantes de raza blanca y receptores de raza negra. Esta discordancia supone un cierto grado de disparidad en el repertorio antigénico de ambos que va a tener una implicación directa en el riesgo de aloinmunización del paciente. Otros factores que pueden incidir en la aloinmunización son: el número de transfusiones y la edad del paciente en la primera transfusión. Pacientes con talasemia tiene más alta tasa de aloinmunización que la población general transfundida, en paciente transfundidos en la infancia o en la edad temprana tienen más baja tasa de aloinmunización que los transfundidos intermitentemente¹⁰⁴.

La inclusión de los pacientes afectados de SMD entre los candidatos a recibir sangre fenotipada también ha sido discutida; sin embargo, la información actualmente disponible demuestra que estos pacientes presentan un riesgo de aloinmunización elevado que justifica su inclusión. Además, suelen presentar diferentes tipos de anomalías, incluso gammopatías monoclonales, policlonales y autoanticuerpos¹⁰⁵. Diferentes estudios reportan cifras hasta del 40% de pacientes afectados de AHAH por anticuerpos calientes (IgG) en los que se detectan aloanticuerpos ocultos por el autoanticuerpo. A menudo estos pacientes requieren transfusiones durante cierto tiempo y en cada uno de los episodios de su enfermedad, y las pruebas pretransfusionales pueden resultar, en algunos casos, muy complejas. Por este motivo, resulta razonable incluirlos en la lista de diagnósticos subsidiarios de la transfusión con hematíes compatibles¹⁰⁶. El conocimiento del fenotipo o, en su defecto, del genotipo del paciente también puede resultar útil.

Otro grupo que debe incluirse es el de las mujeres en edad fértil, en las que existe una indicación absoluta de transfundir hematíes que contemplen la compatibilidad de los antígenos Rh (D, C, c, E, e) y K, con el propósito de prevenir la EHFRN inducida por anticuerpos de especificidad anti-c y anti-K, los más frecuentes despues de la especificidad anti-D.

Los pacientes oncohematológicos (leucemias agudas o crónicas, mieloma múltiple, tumores sólidos) no son candidatos a recibir desde el inicio de su enfermedad hematíes fenotipados extensivamente. En la amplia serie de pacientes ¹⁰⁷ solo un 9% de los mismos desarrollaron aloanticuerpos (51 de 564), y la mayoría dirigidos contra antígenos de los sistemas Rh y Kell (70%), por lo que el estudio concluye que la selección de hematíes fenotipados para otros antígenos complementarios no está plenamente justificada. Por tanto, es aceptable un protocolo que contemple la compatibilidad para los antígenos del sistema Rh (D, C, c, E, e) y Kell. Como pacientes y donantes son fenotipados o genotipados, se requieren registros uniformes para almacenar esta información compleja

Precauciones en pacientes de riesgo

Los pacientes de riesgo se han identificado a lo largo del tiempo: todas las mujeres en edad fértil y más jóvenes, pacientes multitransfundidos, portadores de hemoglobinopatías, así como receptores con MDS, que tienden a inmunizarse en mayor número en comparación con el resto de la población, pacientes que padecen enfermedades hepáticas, especialmente hepatitis viral, pacientes con trastornos autoinmunes y pacientes que reciben ciertos medicamentos y antibióticos, etc ^{62, 108-110}. La identificación de cualquier paciente en riesgo y la promoción de la entrega de sangre compatible, siempre que sea posible, deben considerarse una buena práctica transfusional. Pacientes con β -talasemia y ECF ¹¹¹⁻¹¹³ son fuertemente expuestos a la aloinmunización de glóbulos rojos en comparación con cualquier otra población. Esto se debe en gran medida a la alta carga de transfusiones de los pacientes que implica vivir con β -talasemia y, en menor medida, con ECF. Esta situación se agrava por el número de variantes Rh (de D, E/e o C/c). Se sabe que ocurre en pacientes de ascendencia africana. Estos difieren de la mayoría de los antígenos comunes expuestos en los eritrocitos de los donantes de sangre usuales. Sin embargo, cabe señalar que los pacientes con talasemia transfundidos en la infancia o la primera infancia tienen tasas más bajas de aloinmunización que los transfundidos intermitentemente ¹⁰⁴. Otras poblaciones de pacientes con altas tasas de aloinmunización eritrocitaria incluye aquellos con SMD¹¹⁴. Pacientes que han producido autoanticuerpos son propensos a la aloinmunización¹¹⁵. Por el contrario, los pacientes que reciben inmunosupresores y corticosteroides, tienden a estar menos predispuestos a la aloinmunización⁶⁴. La esplenectomía parece prevenir aún más la inmunización primaria para aloantígenos¹¹⁰. Otras poblaciones de pacientes están menos expuestas a la aloinmunización de glóbulos rojos que lo previsto según las poblaciones promedio, es decir, pacientes con leucemia y aquellos sometidos a quimioterapia, aunque dependiendo del tipo celular y molecular de la enfermedad ^{116, 117}. Los bebés y los niños muy pequeños generalmente tienen niveles más bajos de tasas de aloinmunización que los niños mayores^{118, 119}. Excepto en población con hemoglobinopatías ¹²⁰.

Lesiones por almacenamiento

Algunos debates se han centrado en el resultado de las transfusiones en pacientes y la relación con las lesiones por almacenamiento. Aunque no se ha confirmado una relación

directa, la mayoría de las publicaciones estaban sesgadas y no consideraron la supervivencia a largo plazo de los receptores^{121, 122}. De hecho, pocos estudios se han centrado en el almacenamiento de componentes eritrocitarios y aloinmunización en los receptores^{73, 123}. Esto hace que tenga sentido optar por no transfundir componentes sanguíneos que tengan riesgo de aumento de hemólisis¹²⁴ o de lesión de almacenamiento¹²⁵. La extracción de sangre per se también puede crear lesiones¹²⁶. Algunos informes consideran la influencia de algunos parámetros del donante, como edad y género^{127,128}. Además, en relación a la historia de embarazo; se ha demostrado que la inmunización producto de la gestación afecta el resultado de la transfusión en receptores¹²⁹.

Gestión de la sangre del paciente (GSP)

Estudios orientados a la transfusión han mostrado que las estrategias de transfusión restrictivas son tan seguras o más seguras que las estrategias liberales, para muchas poblaciones de pacientes e indicaciones llevando a una declinación de las transfusiones de glóbulos rojos en la década pasada¹³⁰. A pesar de la disminución de la transfusión, la formación de los anticuerpos por la transfusión continúa siendo un problema clínicamente significativo. Por tanto, debe considerarse y tiene sentido evitar a toda costa las transfusiones innecesarias. Alternativas a la transfusión con menos limitaciones y riesgos para el receptor que la transfusión per se, se deben ofrecer en la medida que estén disponibles. La prescripción cautelosa de componentes sanguíneos y la buena práctica de transfusiones es de hecho el medio más seguro para evitar la aloinmunización¹³¹.

Seguimiento y vigilancia

La hemovigilancia se ha identificado como un factor central en la seguridad del receptor y de los donantes. Sin embargo, poco se sabe de la eficacia de la transfusión aún en programas sólidos de hemovigilancia, lo que sucede con los eritrocitos entre uno y tres meses después de la transfusión, así como el desenlace clínico después del último episodio de transfusión¹³². Además de su papel epidemiológico central, el seguimiento de la aloinmunización es una precaución básica del receptor con el fin de organizar más eficientemente los controles de seguimiento de hemoterapia, cuando sea necesario. No se debe minimizar el papel de los comités de transfusión hospitalarios, es el escenario de discusión entre el banco de sangre, los especialistas en transfusión, las enfermeras y los encargados de la hemovigilancia para decidir sobre los procedimientos apropiados para maximizar los beneficios de la transfusión y minimizar la exposición a todo tipo de riesgos prevenibles. También hay que tener en cuenta que la aloinmunización entra en la categoría de riesgos parcialmente evitables. El uso juicioso de la transfusión o evitar la transfusión es una estrategia para prevenir la aloinmunización de eritrocitos. Sin embargo, a menudo esto no es posible.

Intervenciones farmacológicas

La supresión farmacológica de la formación de aloanticuerpos no ha sido suficientemente investigada. Como está escrito previamente, los pacientes que reciben esteroides o quimioterapia para mantenimiento de la enfermedad es menos probable que desarrollen aloanticuerpos. Los modelos animales han sugerido el papel del interferón tipo 1 en la inducción de aloanticuerpos, con bloqueo de receptores de interferón tipo 1 se ha sido capaz de prevenir la formación de aloanticuerpo¹³³. Han sido estudiadas las intervenciones farmacológicas para mitigar y prevenir el compromiso de la vida por la reacción hemolítica tardía con hioerhemolisis^{134,135}; sin embargo, son necesarias amplias colaboraciones para desarrollar terapias efectivas para esta relativa rara complicación que compromete la vida. La identificación de los factores que aumentan las tasas de aloinmunización puede permitir el desarrollo de las pruebas de pesquisa e intervenciones terapéuticas para disminuir estas tasas.

Comentarios finales

La información actual sobre la lesión por almacenamiento de sangre ha cuestionado algunas de nuestras tradicionales prácticas de la transfusión. Es concebible que la sangre fenotipada “vieja”, sea menos óptima para el paciente que la sangre fresca no fenotipada. El compromiso de proporcionar sangre compatible fenotipada más fresca agravaría la situación de los inventarios.

La decisión de embarcarse en una norma de prevención de la aloinmunización de eritrocitos obliga al servicio de transfusión a aplicar de forma coherente la práctica y compromete a los proveedores de sangre para apoyarla constantemente. Otra medida útil para evitar la aloinmunización es proporcionada por la disponibilidad de un inventario de grupos raros, igualmente se hace necesario el empleo de programas de reclutamiento activo y retención de donantes afroamericanos; en este sentido la Cruz Roja Americana presenta un “modelo para colegios y universidades”^{136,137}. Claramente, evitar la aloinmunización de eritrocitos será un beneficio para cualquier paciente. Sin embargo, hay que conservar un equilibrio entre las expectativas para mejorar la evolución de los pacientes a través de un programa de fenotipaje ampliado y su efecto en el inventario, las colectas de sangre, y otras funciones necesarias que compiten por los recursos. Una experiencia en Hong Kong que permitió fenotipar a todos los pacientes, y dar eritrocitos fenotipados (ABO, Rh, Kidd, Kell, MNS, y Miltenberger) sin pruebas pretransfusionales, permitió que el costo del fenotipaje fuese compensado con la eliminación de las pruebas de compatibilidad serológicas¹³⁸. Las plataformas de alto rendimiento para genotipaje pueden mejorar el inventario disponible de donantes con genotipo extendido y aliviar la situación¹⁹, ya que permiten la búsqueda de donantes y satisfacen la necesidad de pacientes altamente aloinmunizados con tipos raros,¹³⁹ recientemente transfundidos, o cuando no hay reactivos disponibles como anti-Jsa y - Js,¹⁴⁰ e identifican discrepancias entre eritrocitos fenotipados y los fenotipos probables con el beneficio de mejorar la sobrevida de los eritrocitos transfundidos. Por lo pronto, se puede prevenir la aloinmunización con la administración de sangre fenotipada/genotipada coincidente a los pacientes que están particularmente en riesgo de aloinmunización, con base en sus factores de riesgo clínicos y de transfusión. Un problema

que afrontan los pacientes es la llamada “transfusión promiscua”, cuando acuden a diferentes centros de atención y les ofrecen estrategias de manejo no estandarizadas según las posibilidades del centro. En estos casos, la falta de disponibilidad de los registros de pruebas y transfusiones previas, colocan al paciente a riesgo de reacción hemolítica por el desconocimiento de los anticuerpos desarrollados que han podido desaparecer con el tiempo. Las experiencias de los registros regionales de anticuerpos irregulares, muestran cómo se pueden evitar posibles reacciones transfusionales al compartir los registros de anticuerpos entre varias instituciones¹⁴¹. La estrategia de transfusión se simplificaría si se pudiera distinguir los respondedores de los no respondedores antes de la aloinmunización. El estudio del CMH puede comenzar a permitir este tipo de predicciones, por lo menos con los antígenos para los cuales las respuestas de anticuerpos son restringidas al HLA. Sin embargo, es necesario una mayor comprensión de la biología del fenómeno de respondedores/no respondedores para predecir y/o manipular las respuestas a los aloantígenos de eritrocitos e investigar la relación causal y el poder predictivo de estas variables. Un problema adicional es la existencia de antígenos parciales, al presuponer que la reactividad positiva al reactivo de fenotipo refleja el estado de la totalidad de la molécula que porta el antígeno de grupo sanguíneo. En el caso de antígenos parciales, el donante y el receptor pueden compartir el epítipo reconocido por el reactivo, pero difieren en otras partes de la molécula, lo que facilita la aloinmunización. El genotipado de ADN es probablemente la única manera de manejar este tipo de situaciones. En el caso del antígeno D, si no se puede evitar la exposición al antígeno, la aplicación de inmunoglobulina anti- Rh puede prevenir la aloinmunización de pequeñas cantidades de eritrocitos D positivos. Sin embargo, actualmente, no hay otros métodos aceptados para prevenir la aloinmunización a otros antígenos de grupos sanguíneos. Aun no está claro si la leucorreducción incide en las tasas de aloinmunización; un estudio retrospectivo en Holanda, no mostró ningún efecto benéfico en las tasas de aloinmunización al implantar la leucorreducción universal, y en pacientes con talasemia los resultados son discordantes^{75, 142, 143}.

En relación con la esplenectomía, en animales se ha demostrado el papel de los macrófagos esplénicos y las células dendríticas en la presentación de los antígenos de glóbulos rojos en condiciones de inflamación y como los mediadores inflamatorios en la infección viral potencian la aloinmunización, pero este efecto solo se logra en animales no esplenectomizados⁵⁷. Se considera que es necesario un componente celular del bazo para la respuesta aloinmune. Aún no está claro el papel de la IL-6 y el desarrollo de la aloinmunización. Al momento no existe un marcador biológico que permita distinguir entre respondedores y no respondedores, no está claro el papel de la expresión del Ag HLA-B35, ni el polimorfismo rs660 en el gen Ro52 como marcadores, o el incremento de IL-4 en CD4+. Por lo pronto, sabemos que el 75% de los pacientes no se aloinmunizan a pesar de la politransfusión, por tanto, la detección de un aloanticuerpo inicial (o autoanticuerpo) es un indicador de respuesta inmune, y de un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos¹⁴⁴. Además de determinar la probabilidad de que un receptor puede hacer aloanticuerpos, el hecho de conocer los receptores genéticos que predisponen a la aloinmunización puede proporcionar objetivos para la intervención terapéutica y ser beneficioso el empleo de medicamentos que modulen la respuesta inmune innata, algunos de los cuales ya están aprobados para

uso humano en otras circunstancias clínicas similares. Si se aclara y define el papel protagónico de la inflamación en el riesgo de aloinmunización, el empleo de anti-inflamatorios de forma concomitante con la transfusión podría disminuir las tasas de aloinmunización. En el mismo sentido, si la “lesión por almacenamiento” es la causante de la inflamación, se espera que el empleo de las nuevas soluciones de almacenamiento pueda mitigar estos efectos, e impedir la aloinmunización. Se hace necesario una amplia investigación humana para evaluar el uso potencial de estos enfoques en la medicina transfusional (Ver Tabla 3). Tales cambios se deben basar idealmente en la investigación de resultados clínicos.

Tabla 3. Límites y alcances de las estrategias de prevención de la aloinmunización de eritrocitos

No podemos modificar:

- La antigenicidad.
- Identificar los susceptibles con marcadores biológicos.
- Evitar los procesos inflamatorios de base en receptores.
- Esterilizar las unidades o eliminar virus (reducción de patógenos).
- Esplenectomizar a los pacientes.

No es claro el papel

Efectos de la leucorreducción.

Efectos de los productos con aditivos.

Efectos de anti-inflamatorios con la transfusión.

Reducir el uso de sangre “vieja”.

Podemos modificar

- Moderar las diferencias raciales entre donantes y receptores
 - Promover la donación de afroamericanos
- Reducir el uso de transfusiones innecesarias
 - Guías, auditorías de pertinencia
- Evitar la transfusión promiscua
 - Programa para compartir la información entre instituciones
- Reducción de la exposición a antígenos carentes
 - Fenotipaje ampliado o limitado, y manejo en centros especializados

Futuro

- Medicamentos que modulen la respuesta inmune innata, algunos aprobados para uso humano.
- Anti-inflamatorios de forma concomitante con la transfusión
- La profilaxis inmune, la “vacuna” para aloanticuerpos diferentes de D, no está en desarrollo
- Nuevas soluciones de almacenamiento pueden mitigar “lesión por almacenamiento”
- Ampliar la investigación de resultados clínicos para evaluar el uso potencial de estos enfoques en la medicina transfusional.
- La inequívoca determinación del grupo sanguíneo del donante por oligohibridización y secuenciamiento, como también el genotipaje de receptores para la provisión de glóbulos

rojos fenotipados/genotipados serán integrados en los centros de sangre y servicios de transfusión.

- La remoción o camuflaje de los antígenos eritrocitarios de la superficie de los glóbulos rojos donados mediante bioingeniería.

Conclusión

La aloinmunización asociada a transfusión contra antígenos de eritrocitos puede ser un problema clínicamente significativo. Los anticuerpos contra eritrocitos que identificamos y las complicaciones que reportamos como atribuidas a la aloinmunización eritrocitaria podría representar sólo una parte de lo que realmente sucede y es presumiblemente la punta del iceberg. Estudios multidisciplinarios en la ciencia básica transnacional y a nivel clínico son necesarios para entender los factores de riesgo para el desarrollo de aloanticuerpos. Es necesario optimizar las estrategias para prevenir el desarrollo de aloanticuerpos, cómo también las estrategias para mitigar los peligros de los aloanticuerpos existentes. Los aloanticuerpos asociados a la transfusión y el embarazo tienen implicaciones que van más allá del banco de sangre y la medicina transfusional, con relevancia a hematología oncológica, trasplante, obstetricia e inmunología, entre otras áreas

Referencias

1. World Health Organization 2022: <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/blood-transfusion>.
2. Garraud O. How to reposition the benefice-risk balance to safely transfuse patients in non-vital situations? *Transfus Clin Biol.*2019;26:171–3.
3. Ameen R, Al SS, Al-Bashir A: Red blood cell alloimmunization among sickle cell Kuwaiti Arab patients who received red blood cell transfusion. *Transfusion* 2009; 49:1649–1654
4. Tormey CA, Fisk J, Stack G: Red blood cell alloantibody frequency, specificity, and properties in a population of male military veterans. *Transfusion* 2008; 48:2069–2076
5. Higgins JM, Sloan SR: Stochastic modeling of human RBC alloimmunization: evidence for a distinct population of immunologic responders. *Blood* 2008; 112:2546–2553
6. Davies SC, McWilliam AC, Hewitt PE, et al: Red cell alloimmunization in sickle cell disease. *Br J Haematol* 1986; 63:241–245
7. Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS. Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med* 1990; 322:1617-21.
8. Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O. The cooperative study of sickle cell disease. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Blood* 1990; 76:1431-7.
9. Blumberg N, Ross K, Avila E, Peck K. Should chronic transfusions be matched for antigens other than ABO and Rho(D)? *Vox Sang.*1984;47:205-8.
10. Heddle NM, Soutar RL, O'Hoski PL, Singer J, McBride JA, Ali MA, Kelton JG. A prospective study to determine the frequency and clinical significance of alloimmunization posttransfusion. *Br J Haematol* 1995; 91:1000-5.
11. Ness PM, Shirey RS, Thoman SK, Buck SA. The differentiation of delayed serologic and delayed hemolytic transfusion reactions: incidence, long-term serologic findings and clinical significance. *Transfusion* 1990; 30:688-93.
12. Pineda AA, Brzica SM Jr, Taswell HF. Hemolytic transfusion reaction. Recent experience in a large blood bank. *Mayo Clin Proc* 1978; 53:378-90.
13. Hillman NM. Fatal delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-c + E. *Transfusion.*1979; 19:548-51.

14. Sazama, K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion*.1990; 30: 583–590.
15. Pineda, A. A., Taswell, H. F., Brizca, S. M., “Delayed hemolytic transfusion reaction. An immunologic hazard of blood transfusion”, *Transfusion* 1978; 18:1-7.
16. Nickel RS, Hendrickson JE, Fasano RM, et al. Impact of red blood cell alloimmunization on sickle cell disease mortality: a case series. *Transfusion*. 2016;56(1):107-114.
17. Pineda AA, Vamvakas CE, Gorden DL, Winters LJ, Moore BS. Trends in the incidence of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions. *Transfusion* 1999; 39:1097-1103 44
18. Tormey CA, Stack G. The persistence and evanescence of blood group alloantibodies in men transfusion 2009; 49:505-512
19. Tormey CA, Stack G. The characterization and classification of concurrent blood group antibodies *Transfusion* 2009; 49:2709-2718
20. Mota M, Bley C, Aravechia MG, et al. Autoantibody formation after alloimmunization inducing bystander immune hemolysis. *Immunohematology* 2009; 25:9-12.
21. Tormey CA, Fisk J, Stack G. Red blood cell aloantibody frequency, specificity, and *Transfusion*.2009; 49:505-51
22. Schonewille H, van de Watering LM, Brand A. Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? *Transfusion* 2006; 46:630-35.
23. Davenport RD. Hemolytic transfusion reactions. In: Popovsky MA, editor. *Transfusion Reactions*,. 3rd ed. Bethesda, MD: AABB Press; 2007:1-56.
24. Hendrickson JE, Delaney M. Hemolytic disease of the fetus and newborn: modern practice and future investigations. *Transfus Med Rev*. 2016;30(4):159-164
25. Moise KJ Jr, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2012;120(5):1132-1139.
26. Delaney M, Matthews DC. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015: 146-151.
27. Eder AF. Update on HDFN: new information on long-standing controversies. *Immunohematology*. 2006;22(4):188-195.
28. Schonewille H, Prinsen-Zander KJ, Reijnart M, et al. Extended matched intrauterine transfusions reduce maternal Duffy, Kidd, and S antibody formation. *Transfusion*. 2015; 55(12):2912-2919, quiz 2911.
29. Lenkiewicz B, Zupanska B. Significance of alloantibodies other than anti-D hemolytic disease of the fetus and newborn (HDF/N) *Ginekol Pol*.2003;74:48–54
30. Bowman JM. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-fetal medicine*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999:736-67.
31. Van Dijk BA, Hirasing RA, Overbeeke MAM. Hemolytische ziekte van de pasgeborene en irregulaire-bloedgroepantagonisme in Nederland: prevalentie en morbiditeit. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 1465-9.
32. Koelewijn JM. Risk factors for RhD immunization despite antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. *BJGO* 2009; 116:655-64
33. Bowman JM, Pollock JM. Reversal of Rh alloimmunization. Fact or fancy? *Vox Sang* 1984; 47:209.
34. Wenk RE, Goldstein P, Felix JK. Kell alloimmunization, hemolytic disease of the newborn, and perinatal management. *Obstet Gynecol*. 1985; 66(4):473-6
35. Wenk RE, Goldstein P, Felix JK. Alloimmunization by hr'(c), hemolytic disease of newborns, and perinatal management. *Obstet Gynecol*. 1986; 67:623-626.
36. Public Health Service. Centers for Disease Control and Prevention congenital. *Teratology*.1993; 48:545-709.
37. Bowman JM. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-fetal medicine*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999:736-67.
38. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by... *Am J Obstet Gynecol*.1985;153:655-602

39. ACOG educational bulletin. No. 227. Washington, D.C.: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1996.
40. Koelewijn JM, Vrijkotte TG, Van der Schoot CE, et al. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion*. 2008;48:941–52
41. Shaz BH, Zimring JC, Demmons DG, Hillyer CD. Blood donation and blood transfusion: special considerations for African Americans. *Transfus Med Rev* 2008; 22:202-14.
42. Garratty G. Severe reactions associated with transfusion of patients with sickle cell disease. *Transfusion* 1997;37:357-61
43. Reviron, D., Dettori, I., Ferrara, V. et al. HLA-DRB1 alleles and Jk(a) immunization. *Transfusion*, 2005; 45: 956-959.
44. Noizat-Pirenne, F., Tournamille, C., Bierling, P. et al. Relative immunogenicity of Fya and K antigens in a Caucasian population, based on HLA class II restriction analysis. *Transfusion*, 2006; 46: 328-333.
45. Zimring, J. C., Spitalnik, S. L., Roback, J. D., Hyllier, C. D. Transfusion-induced autoantibodies and differential immunogenicity of blood group antigens: a novel hypothesis. *Transfusion*, 2007; 47: 2189-2196.
46. Olujohungbe, A., Hambleton, E., Stephens, L., Serjeant, B. & Serjeant, G. Red cell antibodies in patients with homozygous sickle cell disease: a comparison of patients in Jamaica and the United Kingdom. *British Journal of Haematology* 2001; 113: 661–665
47. Schonewille H, Brand A. Does an alloimmune response to strong immunogenic red blood cell antigens enhance a response to weaker antigens? *Transfusion* 2008; 48:958-63.
48. Reisner EG, Kostyu DD, Phillips G, et al.: Alloantibody responses in multiply transfused sickle cell patients. *Tissue Antigens* 1987; 30:161–166
49. Tatari-Calderone Z, Minniti CP, Kratovil T, et al. rs660 polymorphism in Ro52 (SSA1; TRIM21) is a marker for age-dependent tolerance induction and efficiency of alloimmunization in sickle cell disease. *Mol Immunol* 2009; 47:64-70.
50. Patel SR, Hendrickson JE, Smith NH, Cadwell CM, Ozato K, Morse HC, Yoshimi R, Zimring JC. Alloimmunization against RBC or PLT antigens is independent of TRIM21 expression in a murine model. *Mol Immunol*.2011; 48:909-13.
51. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Ann Rev Immunol* 2002; 20:197-216.
52. Hod EA, Zhang N, Sokol S, et al. Harmful effects of red blood cell transfusions: Iron and inflammation (abstract). *Transfusion* 2009; 49 (Suppl):2A.
53. Hendrickson JE, Hod EA, Perry JR, Ghosh S, et al. Alloimmunization to transfused HOD red blood cells is not increased in mice with sickle cell disease. *Transfusion*.2012;52:231- 40
54. Hendrickson JE, Hod EA, Spitalnik SL, et al Storage of murine red blood cells enhances alloantibody responses to an erythroid-specific model antigen. *Transfusion* 2010; 50:642-8.
55. Hendrickson JE, Roback JD, Hillyer CD, et al. Discrete toll-like receptor agonists have differential effects on alloimmunization to transfused red blood cells. *Transfusion* 2008; 48: 1869-77.
56. Hendrickson JE, Desmarests M, Deshpande SS, et al. Recipient inflammation affects the frequency and magnitude of immunization to transfused red blood cells. *Transfusion* 2006; 46:1526-36.
57. Hendrickson JE, Chadwick TE, Roback JD, et al. Inflammation enhances consumption and presentation of transfused RBC antigens by dendritic cells. *Blood* 2007; 110:2736-43.
58. Zimring JC, Hendrickson JE. The role of inflammation in alloimmunization to antigens on transfused red blood cells. *Curr Opin Hematol* 2008; 15:631-5.
59. Yazer MH, Triulzi DJ, Shaz B, et al. Does a febrile reaction to platelets predispose recipients to red blood cell alloimmunization? *Transfusion* 2009; 49:1070-5.
60. Bauer MP, Wiersum-Osselton J, Schipperus. et al. Clinical predictor of alloimmunization after red blood cell transfusion. *Transfusion* 2007, 47: 2066-71
61. Papay P, Hackner K, Vogelsang H, et al. High risk of transfusion-induced alloimmunization of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Med*. 2012;125(7):717.e711-718.

62. Hendrickson JE, Tormey CA. Red blood cell antibodies in hematology/oncology patients: interpretation of immunohematologic tests and clinical significance of detected antibodies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(3):635-651.
63. Arora K, Kelley J, Sui D, et al. Cancer type predicts alloimmunization following RhDincompatible RBC transfusions. *Transfusion.* 2017;57(4):952-958.
64. Zalpuri S, Evers D, Zwaginga JJ, et al. Immunosuppressants and alloimmunization against red blood cell transfusions. *Transfusion.* 2014;54(8):1981-1987.
65. Karafin MS, Westlake M, Hauser RG, et al; NHLBI Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III). Risk factors for red blood cell alloimmunization in the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS III) database. *Br J Haematol.* 2018;181(5):672-681.
66. Land WG. Transfusion-related acute lung injury: the work of DAMPs. *Transfus Med Hemother.* 2013;40(1):3-13.
67. Radwanski K, Garraud O, Cognasse F, Hamzeh-Cognasse H, Payrat JM, Min K. The effects of red blood cell preparation method on in vitro markers of red blood cell aging and inflammatory response. *Transfusion.* 2013;53(12):3128-3138
68. Thibault L, Beausejour A, de Grandmont MJ, Lemieux R, Leblanc JF. Characterization of blood components prepared from wholeblood donations after a 24-hour hold with the platelet-rich plasma method. *Transfusion.* 2006;46(8):1292-1299.
69. Tormey CA, Hendrickson JE. Irradiation of red blood cells and alloimmunization. *Lab Med.* 2017;48(2):172-177.
70. Rapido F, Brittenham GM, Bandyopadhyay S, et al. Prolonged red cell storage before transfusion increases extravascular hemolysis. *J Clin Invest.* 2017;127(1):375-382.
71. Yazer MH, Triulzi DJ. Receipt of older RBCs does not predispose D-negative recipients to anti-D alloimmunization. *Am J Clin Pathol.* 2010;134(3):443-447.
72. Zalpuri S, Schonewille H, Middelburg R, et al. Effect of storage of red blood cells on alloimmunization. *Transfusion.* 2013;53(11): 2795-2800.
73. Dinardo CL, Fernandes FL, Sampaio LR, Sabino EC, Mendrone A Jr. Transfusion of older red blood cell units, cytokine burst and alloimmunization: a case-control study. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(5):320-323.
74. Desai PC, Deal AM, Pfaff ER, et al. Alloimmunization is associated with older age of transfused red blood cells in sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2015;90(8):691-695.
75. Schonewille H, Brand A. Alloimmunization to red blood cell antigens after universal leucodepletion. A regional multicentre retrospective study. *Br J Haematol.* 2005;129:151-6.
76. Bilgin YM, van de Watering LM, Brand A. Clinical effects of leucoreduction of blood transfusions. *Neth J Med.* 2011;69:441-50.
77. Bianchi M, Vaglio S, Pupella S, Marano G, Facco G, Liembruno GM, et al. Leucoreduction of blood components: an effective way to increase blood safety? *Blood Transfus.* 2016;14:214-27.
78. Campbell-Lee SA, Gvozdzan K, Choi KM, Chen YF, Saraf SL, Hsu LL, et al. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: assessment of transfusion protocols during two time periods. *Transfusion* 2018;58(7):1588-96.
79. Lannan KL, Sahler J, Spinelli SL, Phipps RP, Blumberg N. Transfusion immunomodulation—the case for leukoreduced and (perhaps) washed transfusions. *Blood Cells Mol Dis.* 2013;50:61-8.
80. Bao W, Zhong H, Yazdanbakhsh K. Immunologic characterization suggests reduced alloimmunization in a murine model of thalassemia intermedia. *Transfusion.* 2014;54:2880-91.
81. Gibb DR, Calabro S, Liu D, Tormey CA, Spitalnik SL, Zimring JC, et al. The Nlrp3 inflammasome does not regulate alloimmunization to transfused red blood cells in mice. *EBioMedicine.* 2016;9:77-86.
82. Gibb DR, Liu J, Natarajan P, Santhanakrishnan M, Madrid DJ, Eisenbarth SC, et al. Type I IFN is necessary and sufficient for inflammation-induced red blood cell alloimmunization in mice. *J Immunol* 2017;199(3):1041-50.
83. Medved J, Knott BM, Tarras SN, Li AN, Shah N, Moscovich TC, et al. The lysophospholipid-binding molecule CD1D is not required for the alloimmunization response to fresh or stored RBCs in mice despite RBC storage driving alterations in lysophospholipids. *Transfusion* 2021;61(7):2169-78.

84. Yazdanbakhsh K. Immunoregulatory networks in sickle cell alloimmunization. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016 (1):457–61.
85. Soldatenko A, Hoyt LR, Xu L, Calabro S, Lewis SM, Gallman AE, et al. Innate and adaptive immunity to transfused allogeneic RBCs in mice requires MyD88. *J Immunol.*2022;208:991–7.
86. Tamagne M, Pakdaman S, Bartolucci P, Habibi A, Galactéros F, Pirenne F, et al. Whole-blood CCR7 expression and chemoattraction in red blood cell alloimmunization. *Br J Haematol.*2021;194:477–81.
87. Tamagne M, Pakdaman S, Bartolucci P, Habibi A, Galactéros F, Pirenne F, et al. Whole-blood phenotyping to assess alloimmunization status in transfused sickle cell disease patients. *Blood Adv.*2021;5:1278–82.
88. Elayeb R, Tamagne M, Pinheiro M, Ripa J, Djoudi R, Bierling P, et al. Anti-CD20 antibody prevents red blood cell alloimmunization in a mouse model. *J Immunol.*2017;199:3771–80.
89. Bao W, Zhong H, Manwani D, Vasovic L, Uehlinger J, Lee MT, et al. Regulatory B-cell compartment in transfused alloimmunized and non-alloimmunized patients with sickle cell disease. *Am J Hematol.*2013;88:736–40.
90. Yazdanbakhsh K. FcR and SCD alloimmunization: a nonclass(ical) act. *Blood.*2017;130:2051–2.
91. Meindert SM, Sins JWR, Fijnvandraat K, Nagelkerke SQ, Geissler J, Tanck MW, et al. Nonclassical FCGR2C haplotype is associated with protection from red blood cell alloimmunization in sickle cell disease. *Blood.* 2017;130:2121–30.
92. Nelson KA, Aldea GS, Warner P, Latchman Y, Gunasekera D, Tamir A, Gernsheimer T, Bolgiano D, Slichter SJ. Transfusion-related immunomodulation: gamma irradiation alters the effects of leukoreduction on alloimmunization. *Transfusion* 2019;59(3):3396-3404.
93. Saris A, Kerkhoffs JL, Norris PJ, van Ham SM, Ten Brinke A, Brand A, et al. The role of pathogen-reduced platelet transfusions on HLA alloimmunization in hemato-oncological patients. *Transfusion.*2019;59:470–81.
94. Schonewille H. Red blood cell alloimmunization after blood transfusion (PhD thesis). 2008 Leiden University press, Leyden, the Netherlands Leukoreduction
95. Kanas T, Sinchar D, Osei-Hwedieh D, et al Testosterone-dependent sex differences in red blood cell hemolysis in storage, stress, and disease. *Transfusion.* 2016;56(10): 2571-2583.
96. Kanas T, Lanteri MC, Page GP, et al. Ethnicity, sex, and age are determinants of red blood cell storage and stress hemolysis: results of the REDS-III RBC-Omics study. *Blood Adv.* 2017;1(15):1132-1141.
97. Francis RO, Jhang J, Hendrickson JE, Zimring JC, Hod EA, Spitalnik SL. Frequency of glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient red blood cell units in a metropolitan transfusion service. *Transfusion.* 2013; 53(3):606-611.
98. Osei-Hwedieh DO, Kanas T, Croix CS, et al. Sickle cell trait increases red blood cell storage hemolysis and post-transfusion clearance in mice. *EBioMedicine.* 2016;11: 239-248.
99. Schonewille H, Honohan Á, van der Watering LM, Hudig F, Te Boekhorst PA, Koopman-van Gemert AW, et al. Incidence of alloantibody formation after ABO-D or extended matched red blood cell transfusions: a randomized trial (MATCH study). *Transfusion.*2016;56:311–20.
100. Boateng LA, Campbell AD, Davenport RD, Osei-Akoto A, Hagan S, Asamoah A, et al. Red blood cell alloimmunization and minor red blood cell antigen phenotypes in transfused Ghanaian patients with sickle cell disease. *Transfusion.*2019;59:2016–22.
101. Dunbar NM. Does ABO and RhD matching matter for platelet transfusion? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.*2020;1:512–7.
102. Tahhan HR, Holbrook CT, Braddy LR, Brewer LD, Christie JD. Antigen-matched donor blood in the transfusion management of patients with sickle cell disease. *Transfusion* 1994; 34:562-69.
103. Natukunda, B., Schonewille, H., Ndugwa, C., Brand, A. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease patients in Uganda. *Transfusion*, 2010; 50: 20-25.
104. Azarkeivan A, Ansari S, Ahmadi MH, et al. Blood transfusion and alloimmunization in patients with thalassemia: multicenter study. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011;28(6):479-485.
105. Sanz, C., Nomdedeu, M., Belkaid, M., Martinez I., Nomdedeu, B., Pereira, A. Red blood cell alloimmunization in transfused patients with myelodysplastic syndrome or chronic myelomonocytic leukemia. *Transfusion*, 2013; 53: 710-715.

106. Tremblay A, King KE. Red blood cell alloimmunization: lessons from sickle cell disease. *Transfusion*, 2013; 53: 692-695.
107. Schonewille H. Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion*, 1999; 39:763.
108. Rodrigues C, Sell AM, Guelsin GAS, Higa TT, Pagliarini E Silva S, Macedo LC, Sippert EA, de Alencar JB, Zanette A, Acorsi CRL, Castilho L, Visentainer JEL. HLA polymorphisms and risk of red blood cell alloimmunization in polytransfused patients with sickle cell anaemia. *Transfus Med* 2017;27:437-443.
109. Evers D, van der Bom JG, Tijmensen J, Middelburg RA, de Haas M, Zalpuri S, et al. Red cell alloimmunization in patients with different types of infections. *Br J Haematol* 2016;175:956-66.
110. Evers D, van der Bom JG, Tijmensen J, de Haas M, Middelburg RA, de Vooght KMK, et al. Absence of the spleen and the occurrence of primary red cell alloimmunization in humans. *Haematologica* 2017;102:e289-92.
111. Al-Riyami AZ, Daar S. Red cell alloimmunization in transfusion-dependent and transfusion-independent beta thalassemia: A review from the Eastern Mediterranean Region (EMRO). *Transfus Apher Sci* 2019, 58:102678.
112. Linder GE, Chou ST. Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Haematologica* 2021;106(7):1805-15.
113. Pirenne F. Prevention of delayed hemolytic transfusion reaction. *Transfus Clin Biol*.2019;26:99-101.
114. Garraud O. The complexity of setting up clinical trials for the transfusion support of myelodysplastic syndromes: how to best serve the patients' interests? *Transfus Apher Sci*. 2020;59:102750.
115. Ryder AB, Hendrickson JE, Tormey CA. Chronic inflammatory autoimmune disorders are a risk factor for red blood cell alloimmunization. *Br J Haematol*. 2016;174:483-5.
116. Leisch M, Weiss L, Lindlbauer N, Jungbauer C, Egle A, Rohde E, et al. Red blood cell alloimmunization in 184 patients with myeloid neoplasms treated with azacitidine - A retrospective single center experience. *Leuk Res* 2017;59:12-9.
117. Evers D, Zwaginga JJ, Tijmensen J, Middelburg RA, de Haas M, de Vooght KM, et al. Treatments for hematologic malignancies in contrast to those for solid cancers are associated with reduced red cell alloimmunization. *Haematologica*. 2017;102:52-9.
118. Oakley FD, Woods M, Arnold S, Young PP. Transfusion reactions in pediatric compared with adult patients: a look at rate, reaction type, and associated products. *Transfusion*. 2015;55:563-70.
119. Tamai Y, Ohto H, Takahashi H, Kitazawa J. Pediatric RBC alloimmunization consortium. Transfusion-related alloimmunization to red blood cell antigens in Japanese Pediatric recipients. *Transfus Med Rev*. 2021;35:29-36.
120. Allali S, Peyrard T, Amiranoff D, Cohen JF, Chalumeau M, Brousse V, 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;177:641-7.
121. Castilho L. Red blood cell storage and alloimmunization: a fact or a myth? *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015;37:359-60.
122. Garraud O, Tissot JD, Vlaar AP. Short-term versus long-term blood storage. *N Engl J Med* 2017;376:1091.
123. Maier CL, Jajosky J, Verkerke H, Patel SR, Allen SW, Fuller M, et al. Storage differentially impacts immunization to red cell antigens. *Blood* 2021;138 (S1):3239.
124. Garraud O. Hemolysis in six-week-old autologous red blood cell components questioned: Worth addressing the issue of homologous components as well? *Transfus Apher Sci* 2017;56:261-2
125. Längst E, Tissot JD, Prudent M. Storage of red blood cell concentrates: clinical impact. *Transfus Clin Biol*. 2021;28:397-402.
126. Radwanski K, Garraud O, Cognasse F, Hamzeh-Cognasse H, Payrat JM, Min K. The effects of red blood cell preparation method on in vitro markers of red blood cell aging and inflammatory response. *Transfusion* 2013;53:3128-38.
127. Roubinian NH, Reese SE, Qiao H, Plimier C, Fang F, Page GP, Cable RG, Custer B, Gladwin MT, Goel R, Harris B, Hendrickson JE, Kaniyas T, Kleinman S, Mast AE, Sloan SR, Spencer BR, Spitalnik SL, Busch MP, Hod EA; National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) Recipient Epidemiology and Donor

- Evaluation Study IV Pediatrics (REDS-IV-P). Donor genetic and nongenetic factors affecting red blood cell transfusion effectiveness. *JCI Insight* 2022;7:e152598.
128. Roubinian NH, Westlake M, St Lezin EM, Edgren G, Brambilla DJ, Lee C, et al. NHLBI Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III). Association of donor age, body mass index, hemoglobin, and smoking status with in-hospital mortality and length of stay among red blood cell-transfused recipients. *Transfusion* 2019;59:3362–70.
 129. Caram-Deelder C, Kreuger AL, Evers D, de Vooght KMK, van de Kerkhof D, Visser O, et al. Association of blood transfusion from female donors with and without a history of pregnancy with mortality among male and female transfusion recipients. *JAMA* 2017;318(15):1471–8.
 130. Yazer MH, Jackson B, Beckman N, et al; Biomedical Excellence for Safer Transfusions (BEST) Collaborative. Changes in blood center red blood cell distributions in the era of patient blood management: the trends for collection (TFC) study. *Transfusion*. 2016; 56(8):1965-1973.
 131. Gammon RR, Coberly E, Jindal A, Nalezinski S, Varisco JL. Patient blood management—it is about transfusion blood appropriately. *Ann Blood* 2022;7:21.
 132. Le Niger C, Andre C. What is the optimal pretransfusion testing interval for multi-transfused patients? The University Hospital of Brest experience. *Transfus Clin Biol* 2022;29:20–3.
 133. Gibb DR, Liu J, Santhanakrishnan M, et al. B cells require Type 1 interferon to produce alloantibodies to transfused KEL-expressing red blood cells in mice. *Transfusion*. 2017; 57(11):2595-2608.
 134. Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood*. 2018;131(25):2773-2781.
 135. Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood*. 2018;131(25):2773-2781.
 136. American Red Cross. "CIAA Increase Minority Blood and Bone Marrow Donations." Available at: http://www.redcross.org/article/0,1072,0_332_23
 137. Afenyi-Annan A. African American blood donors at a local historically black college/ university (abstract). *Transfusion* 2004; 44 (Suppl 9):183-18.
 138. Lau, FY. Provision of phenotype-matched blood units: no need for pre-transfusion antibody screening *Haematologica* 2001; 86: 742-748
 139. Avent ND. Large scale blood group genotyping. *Transfus Clin Biol*. 2007; 14:10–15
 140. Lee S. The value of DNA analysis for antigens of the Kell and Kx blood group systems. *Transfusion*. 2007; 47:325–395
 141. Schwickerat V, Kowalski M, Menitove JE. Regional registry of patient alloantibodies: first-year experience. *Transfusion* 2010, 50:1465-1470
 142. Singer S.T., Wu V., Mignacca R., Kuypers F.A., Morel P. & Vichinsky E.P. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood* 2000, 96: 3369-3373.
 143. Ameen R, Al-Shemmari S, Al-Humood S, Chowdhury RI, Al-Eyaadi O, Al-Bashir A. RBC alloimmunization and autoimmunization among transfusion-dependent Arab thalassemia patients. *Transfusion*. 2003; 43(11):1604-1610.
 144. Ness PM. To match or not to match: the question for chronically transfused patients with sickle cell anemia. *Transfusion*. 1994; 34:558–61.