



FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

**ALOINMUNIZACIÓN EN PACIENTES ONCOPEDIÁTRICOS TRANSFUNDIDOS
DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DE LIMA**

2019-2021

Línea de investigación:

Salud pública

Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado Tecnólogo Médico en
Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

Autora:

Canchanya Recuay, Bárbara

Asesor:

Guerrero Barrantes, César

ORCID: 0000-0001-9427-9281

Jurado:

Yovera Ancajima, Cleofe del Pilar

Suarez Obregon, Evert

Garay Bambaren, Juana Amparo

Lima - Perú

2024



“ALOINMUNIZACIÓN EN PACIENTES ONCOPEDIÀTRICOS TRANSFUNDIDOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DE LIMA 2019-2021.”

INFORME DE ORIGINALIDAD

26%

INDICE DE SIMILITUD

26%

FUENTES DE INTERNET

2%

PUBLICACIONES

6%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	pdfcookie.com Fuente de Internet	4%
2	www.nucleodoconhecimento.com.br Fuente de Internet	2%
3	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	2%
4	www.dspace.uce.edu.ec Fuente de Internet	1%
5	scielo.senescyt.gob.ec Fuente de Internet	1%
6	www.pediatriaintegral.es Fuente de Internet	1%
7	1library.co Fuente de Internet	1%
8	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%



FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

ALOINMUNIZACIÓN EN PACIENTES ONCOPEDIÁTRICOS TRANSFUNDIDOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DE LIMA 2019-2021.

Línea de investigación:

Salud Pública

Tesis para optar el título profesional de Licenciado Tecnólogo Médico en Laboratorio
Clínico y Anatomía Patológica

Autora:

Canchanya Recuay, Bárbara

Asesor:

Guerrero Barrantes, César

(ORCID: 0000-0001-9427-9281)

Jurado:

Yovera Ancajima, Cleofe del Pilar

Suarez Obregon, Evert

Garay Bambaren, Juana Amparo

Lima – Perú

2024

Dedicatoria

A mi madre y a mi abuelo por ser mi soporte emocional y saber impulsarme en todo momento para poder sacar adelante cada meta propuesta durante todos estos años, sin ustedes nada sería posible.

A mis hermanos por siempre celebrar conmigo todos mis logros.

Agradecimientos

Agradecer al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, por permitirme utilizar sus instalaciones y obtener la información necesaria para el estudio realizado.

Mi gratitud a la Universidad Nacional Federico Villarreal por permitirme ser parte de ella, mi gratitud a todos los docentes que fueron parte de mi formación profesional.

Al Mg. Fernando Palacios Butron por sus indicaciones y orientación en la elaboración del título y desarrollo de mi plan de tesis

A mi asesor y a los miembros del jurado, por sus observaciones para el perfeccionamiento del presente trabajo.

ÍNDICE

Resumen.....	8
Abstract.....	9
I. Introducción.....	10
1.1 Descripción y formulación del problema.....	11
1.2 Antecedentes.....	14
1.3. Objetivos.....	21
1.3.1. Objetivo general.....	21
1.3.2. Objetivo específico.....	21
1.4 Justificación.....	22
II. Marco teórico.....	24
2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación.....	24
III. Método.....	54
3.1. Tipo de investigación.....	54
3.2. Ámbito temporal y espacial.....	54
3.3. Variables.....	54
3.4. Población y muestra.....	55

3.5. Instrumentos.....	57
3.6. Procedimientos.....	57
3.7. Análisis de datos	58
3.8 Consideraciones éticas	58
IV. Resultados.....	59
V. Discusión de resultados.....	68
VI. Conclusiones.....	68
VII. Recomendaciones	72
VIII. Referencias.....	71
IX. Anexos	85

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de variables	54
Tabla 2. Prevalencia de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima durante el periodo, 2019-2021... ..	59
Tabla 3. Especificidad de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima durante el periodo, 2019-2021.....	60
Tabla 4. Relación entre el desarrollo de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas según la edad.....	61
Tabla 5. Relación entre el desarrollo de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas según el género.....	63
Tabla 6. Relación entre el desarrollo de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas según el número de paquetes globulares transfundidos	64
Tabla 7. Relación entre la frecuencia de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas según el tipo de cáncer diagnosticado.....	66

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del INEN	59
Figura 2. Especificidad de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del INEN.....	61
Figura 3. Relación entre la frecuencia de aloanticuerpos y la edad de pacientes oncopediátricos transfundidos del INEN.....	62
Figura 4. Relación entre aloanticuerpos desarrollados y género en pacientes oncopediátricos transfundidos del INEN.....	63
Figura 5. Relación entre el desarrollo de aloanticuerpos y el número de paquetes globulares transfundidos en pacientes oncopediátricos del INEN.....	65
Figura 6. Relación entre la frecuencia de aloanticuerpos y el tipo de cáncer diagnosticados en pacientes oncopediátricos del INEN.....	67

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia y especificidad de aloinmunización en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima durante el periodo 2019-2021 y su asociación según edad, género, número de paquetes globulares y tipo de cáncer diagnosticado **Método:** Estudio de enfoque cuantitativo con un diseño observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. La población de estudio estuvo conformada por 470 pacientes, de los cuales se obtuvo la información completa para el estudio de 212 pacientes. El instrumento de recolección de datos fue una ficha de recolección de datos. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron estadística descriptiva (frecuencias), Chi cuadrado y Rho de Spearman. **Resultados:** El 3,7% de los pacientes evaluados presentaron algún tipo de aloanticuerpo. El 1,4% no registró el tipo de aloanticuerpo identificado y el 0,9% presentó el tipo *Anti-JKA*; se observaron proporciones iguales de *Anti-E*, *Anti-K* y *Anti-M* (0,5% respectivamente). El género ($p=0,040$) y el número de paquetes globulares transfundidos ($p=0,009$) mostraron tener una asociación estadísticamente significativa con la presencia de aloanticuerpos. **Conclusiones:** El aloanticuerpo más frecuente fue el *Anti-JKA*; además, el género y el número de paquetes globulares transfundidos estuvieron asociado a la aloinmunización.

Palabras claves: Aloinmunización, Transfusiones de paquetes globulares y oncopediátricos.

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of alloimmunization in transfused oncopediatric patients from the National Institute of Neoplastic Diseases in Lima during the period 2019-2021 and its association according to age, gender, number of globular packages and type of cancer. **Method:** Quantitative approach study with an observational, descriptive, cross-sectional and retrospective design. The study population consisted of 470 patients, from whom complete information was obtained for the study of 212 patients. The data collection instrument was a data collection form. The statistical tests used were descriptive statistics (frequencies), Cuadrado's Chi and Spearman's Rho. **Results:** 3.7% of the patients evaluated presented some type of alloantibody. 1.4% did not register the type of alloantibody identified and 0.9% presented the Anti-JKA type; equal proportions of Anti-E, Anti-K and Anti-M (0.5% respectively) were observed. Gender ($p=0.040$) and the number of packed red blood cells transfused ($p=0.009$) were shown to have a statistically significant association with the presence of alloantibodies. **Conclusions:** The most frequent alloantibody was Anti-JKA; in addition, gender and the number of packed red blood cells transfused was associated with alloimmunization.

Keywords: Alloimmunization, transfusion of globular packages and oncopediatrics.

I. INTRODUCCIÓN

Las transfusiones de sangre son procedimientos seguros y eficaces sin embargo pueden presentar efectos adversos, tales como: transmisión de enfermedades infecciosas, reacciones a la transfusión enfermedad de injerto contra el huésped, aloinmunización, entre otras. La presencia de anticuerpos irregulares o también denominados aloanticuerpos está relacionada con la mayoría de reacciones hemolíticas reportadas, siendo la segunda causa de muerte relacionada con la transfusión. El soporte transfusional es importante en el manejo de pacientes con desórdenes hematológicos y malignidades, ya que durante el curso de su enfermedad y tratamiento presentan anemia, ya que está presente en el 90% de los pacientes oncológicos. (Schonewille et al., 1999)

Diversos estudios sugieren que la aloinmunización está asociada a enfermedades oncohematológicas y trasplante de órganos, ya que estos eventos generan un desequilibrio en el sistema inmune (10). Los niños que presentan enfermedades oncológicas son sometidos a quimioterapia o trasplante de médula ósea representando al grupo más grande de pacientes multitransfundidos. (Rodriguez et al., 2015)

La formación de estos anticuerpos irregulares puede ser de manera natural, no se conoce a ciencia cierta cómo o cuando ocurrió, o de manera inmune que es el resultado de la exposición a antígenos desconocidos por el individuo en el momento de la transfusión o en el caso sean mujeres por el embarazo, estos anticuerpos están dirigidos contra antígenos diferentes al sistema ABO. Los aloanticuerpos irregulares o adquiridos más frecuentes son los que pertenecen al sistema MNSs, P1, Kidd, Duffy, Kell, Lewis y Diego. Algunas son inmunoglobulinas M las cuales pueden producir una lisis intravascular y ocasionalmente insuficiencia renal o incluso causar la muerte del paciente, otras son inmunoglobulinas G, capaces de producir hemólisis extravasculares en el bazo o en el hígado. (Luna, 2005)

Existen diversos factores que involucran al donador, receptor, el hemoderivado a transfundir, características intrínsecas de los antígenos y la asociación al desarrollo de estos anticuerpos irregulares causantes de complicaciones. (Hendrickson, 2016) Por lo tanto, es importante la prevención en este tipo de pacientes con la finalidad de evitar complicaciones, ya que el tratamiento es más agresivo y el sistema inmunológico del paciente suele ser debilitado. (Brantley y Ramses, 1988) Es por ello, que todo banco de sangre debe tener información estadística sobre la presencia y especificidad de estos aloanticuerpos en la población que comúnmente se atiende, con el objetivo de poder implementar mejoras en la práctica de la transfusión con la finalidad de garantizar la seguridad transfusional, también poder disminuir la morbilidad y mortalidad relacionadas con los procedimientos de la hemoterapia, especialmente en los enfermos de cáncer que son más inmunocomprometidos. (Thaynara et al., 2021)

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia y especificidad de aloinmunización en los pacientes oncopediátricos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, e identificar la frecuencia respecto a la edad, número de concentrados eritrocitarios transfundidos y el diagnóstico que presenten. En el Perú no se ha realizado hasta el momento algún trabajo sobre la aloinmunización en paciente oncopediátricos, por lo tanto, podría ayudar en futuras investigaciones.

1.1 Descripción y formulación del problema

1.1.1. Descripción del problema

El uso de componentes de la sangre y derivados ha aumentado a lo largo de los años, teniendo un gran impacto en la medicina transfusional, es por ello que surgió la necesidad de establecer manuales que nos orienten a darle un uso adecuado a cada uno y a su vez determinar un sistema de gestión de la calidad. La importancia de las transfusiones es que nos permitirán

corregir alguna deficiencia de algún componente específico y al mismo tiempo salvar vidas, pero debemos tener en cuenta que debe tener un uso correcto, ya que no es un tratamiento definitivo.

No obstante, hay riesgos durante y después de realizar una transfusión y no solo hacemos referencia a las enfermedades infecciosas sino a las reacciones adversas que presentan diversas casusas, pero en esta ocasión nos enfocaremos a la aloinmunización. Esta se produce debido a una exposición de antígenos eritrocitarios que no son propios del receptor, si el paciente es expuesto por primera vez pasará por un proceso de sensibilización, posteriormente si presenta muchos estímulos aparecerán los anticuerpos dirigidos contra esos antígenos que son foráneos, los cuáles de acuerdo a la clase que pertenezca sea IgM o IgG provocará complicaciones que pueden llegar hasta la muerte si no son reconocidas adecuadamente.

Personas que hayan sufrido exposición a antígenos no propios presentan una aloinmunización entre 1,0 a 1,5% mientras que en pacientes politransfundidos este porcentaje puede llegar hasta 76%, debido a la exposición repetida y las características inmunológicas del antígeno. (Muñiz E., 2014)

Los rangos de aloinmunización varía de acuerdo a la enfermedad que presenten, pacientes con desórdenes hemoglobínicos (anemia drepanocítica y talasemia mayor) presentan un rango entre 19-43%, desórdenes linfoides <1%, dentro los desórdenes mieloides, la leucemia mieloide aguda presenta un rango de 3-16% y los síndromes mielodisplásicos 15-59%. Pacientes con tumores sólidos, no hematopoyéticos tienen un rango de aloinmunización de 1-10%. (Hendrickson y Tormey., 2016)

El grupo de pacientes que requiere frecuentemente muchas transfusiones son el principal grupo que genera problemas, debido a que la presencia de aloanticuerpos facilita el

desarrollo de reacciones transfusionales hemolíticas que pueden dificultar el tratamiento. (Aristizábal y Domingo.; 2007, pp. 380-381)

Es por ello la importancia de cumplir con los procedimientos para detectar e identificar anticuerpos irregulares del receptor ya que las pruebas cruzadas no nos dan la certeza de que no se presente más adelante reacciones adversas retardadas ni que se produzca la aloinmunización. Por lo cual, es importante determinar la tasa de aloinmunización en estos pacientes oncopediátricos que debido a su enfermedad pueden requerir transfusiones constantemente como también conocer cuáles son los anticuerpos más frecuentes y cuáles son los factores asociados para poder tomar medidas en la selección de sangre a transfundir y evaluar medidas para la prevención de aloinmunización en pacientes dependientes, lo cual facilitará brindar un mejor servicio y bienestar a nuestros pacientes, ya que, estos anticuerpos al generar reacciones transfusionales hemolíticas clínicamente significativas, ocasionan que sea difícil realizar pruebas cruzadas de sangre, provocando disminución de la supervivencia de los glóbulos rojos y un aumento de la necesidad de transfusión. (Pahuja et al; 2010) Además, los efectos posteriores que resultan de la depuración de los glóbulos rojos pueden provocar insuficiencia orgánica múltiple, perturbaciones electrolíticas, coagulopatía y, en algunos casos, muerte. La aloinmunización humoral contra los antígenos de los eritrocitos es, por tanto, un problema clínico significativo. (Pandey et al; 2014)

1.1.2. Formulación del problema

1.1.2.1. Pregunta general

- ¿Cuál será la prevalencia de aloinmunización en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima durante el periodo 2019-2021?

1.1.2.2. Preguntas específicas

- ¿Cuál será la especificidad de los aloanticuerpos presentes en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima durante el periodo 2019-2021?

- ¿Cuál es la relación entre prevalencia de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos y la edad?

- ¿Cuál es la relación entre prevalencia de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos y el género?

- ¿Cuál es la relación entre prevalencia aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos y el número de paquetes globulares transfundidos?

- ¿Cuál es la relación entre la frecuencia de aloinmunización y el tipo de cáncer diagnosticado?

1.2 Antecedentes

1.2.1. Antecedentes nacionales

Tasayco (2013), realizó un estudio en Perú titulado “Detección de anticuerpos inesperados y sus especificidades en pacientes politransfundidos del Hospital Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud”. El estudio fue descriptivo de corte prospectivo, cuyo objetivo fue detectar e identificar los anticuerpos inesperados en pacientes que habían recibido al menos 5 paquetes globulares en los últimos 3 meses, como también identificar qué tipo de enfermedades hematológicas conllevan al uso crónico de paquetes globulares. Participaron 143 pacientes que cumplían con criterios de inclusión y exclusión, durante noviembre del 2012 a abril del 2013, de los cuales 18 de ellos (12.6%) presentaron al menos un anticuerpo inesperado,

5 pacientes tuvieron más de un anticuerpo y 13 pacientes tuvieron un anticuerpo único. La frecuencia de anticuerpos identificados fue: anti-E (33.3%), anti-Di^a y anti-C (11.1% cada uno), anti-Jk^a, anti-e, anti-c (5.6% cada uno). Entre los pacientes con asociaciones de anticuerpos, 3 de ellos tenían anti-E y en 4 estaban comprometidos antígenos del sistema Rh. El fenotipo más frecuente encontrado en este estudio fue C+E-c+e+K-. Estos tipos de pacientes presentan alta probabilidad de tener aloanticuerpos a paquetes globulares, ya sea únicos o en combinación con otros, especialmente en aquellos pacientes hematológicos crónicos que son dependientes de ellas. No se encontró asociación estadística significativa respecto al sexo, al tiempo de evolución y a número de paquetes globulares transfundidos, pero si respecto a la edad. Se recomienda el uso de paquetes globulares con fenotipo compatible (Rh y Kell) con la finalidad de prevenir la aloinmunización y reacciones hemolíticas.

1.2.2. Antecedentes internacionales

Freitas. et al (2021), en Mina Gerais de Brasil realizó realizaron una investigación que llevó el título de “Perfil de aloinmunización en pacientes oncológicos”. El estudio fue descriptivo y transversal, cuyo objetivo fue identificar la frecuencia de aloanticuerpos y definir un perfil fenotípico frecuente en pacientes oncológicos del Hospital del Cáncer de Muriaé, mediante el análisis de datos de los protocolos del servicio de inmunohematología, que fueron facilitados por una agencia de transfusión de la Fundación Cristiano Varella entre los años del 2015-2018. Se analizaron los datos de 149 pacientes de los cuales el 29.7% presentaban anticuerpos de especificidad indeterminada, 25.5% presentaron autoanticuerpos y 45% son anticuerpos de individuos aloinmunizados, de determinada especificidad. Entre ellos los anticuerpos con mayor frecuencia fueron: anti-E (19.4%), anti-c (11,4%), anti-D (10,1%), seguidos de anti-K (8,3%) y anti-M (6%). Las mujeres presentaron mayor frecuencia con 59.7% (89) frente a los hombres con 40.3% (60). En este estudio, el anti-D fue el anticuerpo

más frecuente en las mujeres, con una proporción significativamente mayor que en los hombres (Tabla 3). Y al correlacionar el sexo con la presencia de anti-D, fue posible observar una p significativa (prueba exacta de Fisher; $p = 0.027$). Respecto al tipo de sangre, el grupo sanguíneo O (44,3%) fue más frecuente en relación a los demás: A (38,9%), B (13,4%) y AB (3,4%). El grupo de edad de la mayoría de los pacientes analizados fue entre 54 y 69 años (38,9%) y mayores de 70 años (32,2%). Según el tipo de neoplasia, se identificaron más de 50 tipos de cáncer distribuidos entre la población analizada. Se observó que, del total de 149 pacientes, se destacaron leucemias y linfomas, con 28 casos (18,8%), seguidos de neoplasia maligna de mama, con 22 casos (14,8%), neoplasia maligna del colon del útero, con 12 casos (8,1%). En cuanto a los sistemas de anticuerpos, los más frecuentes fueron: Rh (37,6%), Kidd (26,2%), Duffy y MNS (21,5%), son considerados sistemas característicos de los pacientes aloinmunizados.

Mangwana et al. (2019), en su estudio “Aloinmunización de glóbulos rojos en pacientes oncológicos multitransfundidos: riesgos y manejo”. Estimó la prevalencia de anticuerpos irregulares en pacientes oncológicos, fue un observacional realizado en pacientes oncológicos de un hospital de atención terciaria en la India. Se analizaron a 5886 pacientes dentro del periodo de Setiembre del 2015 a agosto del 2018, en el cual recibieron múltiples transfusiones y fueron sometidos a un screening de anticuerpos por 3 células paneles y aquellos que eran positivos pasaban por una segunda etapa de identificación a través de 11 a 14 células paneles mediante tecnología de adherencia de glóbulos rojos en fase sólida. Se determinó que de 8115 unidades leucoreducidas dirigidas para 5886 pacientes, 18 de ellos (0.30%) desarrollaron anticuerpos irregulares, de estos 17 (94,5%) eran mujeres y solo 1 (5,5%) fue un hombre, 78% (14) presentaban malignidades de órganos sólidos y 22% (4) malignidades hematológicas. Se identificó que 3 pacientes (16,6%) presentaron autoanticuerpos calientes y aloanticuerpos, mientras 5 pacientes (28%) tienen múltiples aloanticuerpos. El 68% de aloanticuerpos

desarrollados eran dirigidos contra el sistema Rh seguido por los sistemas Duffy, Kidd, Kell y MNS. Dentro del sistema Rh, los aloanticuerpos van dirigidos en su mayoría al antígeno D (36%). Es por ello que se recomienda detectar la aparición de nuevos aloanticuerpos o desaparición de antiguos anticuerpos irregulares para poder prevenir reacciones transfusionales tardías. La prevención de aloinmunización en este tipo de pacientes es necesaria para extender la expectativa de vida y reducir los requerimientos transfusionales.

Noor et al (2019) en su trabajo con el título de “Aloinmunización de glóbulos rojos en pacientes hemato-oncológicos en un hospital universitario de Malasia”, estimó la prevalencia y especificidad de anticuerpos irregulares que presentan pacientes hemato-oncológicos y correlacionarlos con otros factores como son la edad, número de transfusiones, diagnóstico y etnicidad. Es un estudio prospectivo que fue realizado en la Unidad de medicina transfusional, HUSM. Los pacientes que participaron en el estudio fue un total de 216, estas fueron analizadas para determinar la presencia e identificación usando reactivos de gel Diamed-ID microtyping system. Se determinó la presencia de aloinmunización en un 3.2% (7 personas), 4 personas solo desarrollaron anticuerpos irregulares para un solo antígeno, mientras 3 personas desarrollaron múltiples anticuerpos. Las 7 personas que desarrollaron anticuerpos irregulares padecían enfermedades linfoproliferativas y en su mayoría eran hombres con mayoría de edad, estos anticuerpos desarrollados eran contra los sistemas Rh, Lewis, MNS y Duffy (anti-E, anti-Le^a, anti-M y anti-S). La prevalencia de aloinmunización en estos pacientes hemato-oncológicos resulta ser baja en comparación a aquellas que requieren múltiples transfusiones, pero con otras enfermedades. Por lo tanto, es importante priorizar el fenotipo extendido en los pacientes para que sea más beneficioso.

Checa (2013), presentó un trabajo titulado “Determinación de la frecuencia de aloanticuerpos en pacientes hematológicos multitransfundidos que acuden a dos centros de

salud de Quito”. Es un estudio de tipo descriptivo y transversal, con un muestreo aleatorio estratificado, se trabajó con 371 pacientes de las cuáles 58% fueron niños y se identificó 16 aloanticuerpos en general, 4 presentes en pacientes pediátricos con dos tipos de anticuerpos a la vez. Se comprobó que hay una relación directa con el número de transfusiones y el tipo de patología que presenta el paciente. Dentro de las recomendaciones se mencionó realizar un fenotipo extensivo a las bolsas de los donantes para evitar aloinmunizaciones y facilitar fenotípicamente sangres compatibles.

Solh et al. (2016) realizó un estudio titulado “Aloinmunización por transfusión en niños: epidemiología y efectos de la quimioterapia”, cuyos objetivos fueron determinar la frecuencia y también la especificidad de aloanticuerpos en pacientes oncológicos de pediatría después de haber recibido transfusiones y también determinar el papel de la quimioterapia en la aloinmunización. Es un estudio retrospectivo de cohorte el cual fue realizado en un hospital de atención terciaria con 1273 niños incluidos en el estudio, dónde se evaluó a dos grupos: un grupo control, conformado por pacientes sin cáncer y un grupo de estudio, que son pacientes oncológicos quiénes reciben quimioterapia. Como resultados se obtuvo que de 1273 niños que fueron evaluados incluyendo 324 en el grupo de estudio, 909 en el grupo control y 40 pacientes con hemoglobinopatías. La tasa de aloinmunización fue 1.5%, siendo 0.3% en el grupo de estudio y 1.3% en el grupo control y 15% en hemoglobinopatías. La asociación entre aloinmunización y quimioterapia no fue significativa. Se llegó a la conclusión que la frecuencia de aloinmunización fue baja y no se pudo determinar la asociación entre aloinmunización y quimioterapia debido a la baja tasa de eventos.

Según lo mencionado por Poornima et al. (2018), en el estudio “Aloinmunización de glóbulos rojos en población pediátrica multitransfundida en un hospital de atención terciaria”, en el cual se determinó la prevalencia y especificidad de anticuerpos irregulares y se identificó

factores asociados. Fue un estudio descriptivo transversal el cual se realizó en el Departamento de Medicina Transfusional, Thiruvananthapuram (India), el tiempo abarcado fue de 2 años, participaron 63 pacientes los cuales cumplieron con criterios de inclusión y exclusión. Como resultado se obtuvo que en 4 pacientes (6.35%) presentaron aloanticuerpos y 1 paciente (1.59%) presentó autoanticuerpos. Estos aloanticuerpos presentaron especificidad dirigida contra el sistema RH, principalmente anti-e, anti-c y anti C+ anti D+. Se asoció que cuando el paciente presenta la primera transfusión a más de 2 años de edad hay mayor probabilidad de desarrollar aloinmunización.

En lo planteado Balbuena et al. (2020) en el estudio “Aloinmunización de glóbulos rojos en la población pediátrica con anemia de células falciformes de Puerto Rico: un estudio observacional”. Cuyo con el objetivo de era determinar la prevalencia de aloinmunización presente en pacientes con anemia falciforme en Puerto Rico, manejando la hipótesis de que dicha la prevalencia debería ser baja por la homogeneidad genética entre donante y receptor de trasfusión y al presentar un adecuado sistema que proporciona concentrados de glóbulos rojos compatibles cuando es solicitado. Fue un estudio retrospectivo realizado entre 2005-2014, en el cual participaron 52 niños menores de 18 años, con una media de 8 años, los cuales fueron diagnosticados de anemia falciforme por “electroforesis de Hemoglobina” y recibían trasfusiones en “PR Medical Center, Rio Piedras, PR”, todos participaron cumpliendo los criterios de inclusión. Se obtuvo una prevalencia de aloinmunización de 15.4% (8 pacientes), estos aloanticuerpos tenían especificidad contra M (4 pacientes, clase IgG), E (1 paciente), K (1 paciente), Fy^a (2 pacientes) y Jk^a (1 paciente), lo cual es considerado bajo en comparación a la tasa establecidas por otros estudios con la misma población y podría agregarse que este estudio presenta una población homogénea. Conclusión: es factible realizar un fenotipo extendido para prevenir reacciones transfusionales.

Bermúdez et al. (2016), desarrolló un estudio para determinar la frecuencia de los anticuerpos irregulares en estos niños con problemas oncológicos, este fue un estudio descriptivo de corte transversal, dónde se utilizó el método de Coombs para la determinar la presencia de anticuerpos irregulares. El universo de estudio fue de 750 niños politransfundidos y la muestra seleccionada fue de 138 niños. Resultados: Se obtuvo 131 niños con resultado negativo representando un 95% de la muestra y 7 niños con resultado positivo que representaron un 5%, a los que se le detectó los anticuerpos irregulares, como recomendación se debe utilizar el método de gel para identificar qué tipo de anticuerpos irregulares está presente.

Mosquera (2016), realizó un trabajo con el título de “Prevalencia de anticuerpos irregulares en pacientes politransfundidos en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz en el período 2012- 2015”, para establecer la frecuencia y los diferentes tipos de anticuerpos irregulares registrados en pacientes politransfundidos del Servicio de Medicina Transfusional del Hospital Pediátrico Baca Ortiz en el periodo 2012-2015. El trabajo es descriptivo, se estudió a 1342 pacientes con edades que oscilaban desde 0 a 17 años, la información fue recolectada de fichas electrónicas de la base de datos del servicio e Banco de sangre. Se evidenció que solo 17 pacientes presentaron anticuerpos irregulares, de los cuales se observó 8 tipos de anticuerpos, siendo mayoría la del sistema RH, predominando el anti-E en politransfundidos. No se estableció asociación entre el número de anticuerpos irregulares y transfusiones. Se concluyó en que la prevalencia de anticuerpos irregulares para estos pacientes politransfundidos del Hospital Pediátrico Baca Ortiz fue de 1,3% con mayor frecuencia en los pacientes con anemia falciforme, que presentaron más de un anticuerpo irregular.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

- Determinar la prevalencia de aloinmunización en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima durante el periodo 2019-2021.

1.3.2. Objetivo específico

- Determinar la especificidad de los aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima durante el periodo 2019-2021

- Identificar la relación entre la prevalencia de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas según la edad.

- Estimar la relación entre la prevalencia de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas según el género

- Determinar la relación entre la prevalencia de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas según el número de paquetes globulares transfundidos

- Establecer la relación entre la frecuencia de aloinmunización en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas según el tipo de cáncer diagnosticado.

1.4 Justificación

Los pacientes oncopediátricos son dependientes de transfusiones de acuerdo a las complicaciones que puedan presentar. Resulta difícil encontrar unidades compatibles debido al uso continuo de hemocomponentes, lo cual favorecería que presenten anticuerpos irregulares, es por ello la importancia de determinar la tasa de aloinmunización en estos pacientes con la finalidad de evitar la presencia de complicaciones o que su tratamiento no sea eficaz. Si bien es cierto, la quimioterapia puede reducir la probabilidad de aloinmunización, independientemente del cáncer o el volumen de glóbulos rojos transfundidos debido al efecto inmunosupresor de este tratamiento, aún hay pocos estudios relacionados a ello y a este tipo de pacientes. En adultos, dos estudios concluyeron que la formación de anticuerpos en pacientes hemato-oncológicos era similar a la de otras enfermedades que requieren múltiples transfusiones. Otro estudio no encontró aloinmunización en pacientes adultos con leucemia linfoblástica, mientras que otros pacientes hematológicos malignos y no malignos desarrollaron aloanticuerpos. Demostrando una variabilidad no solo en los resultados sino en el tipo de población de estudio, ya que es muy amplio. Es por ello que es necesario realizar estudios en niños ya que, los cánceres pediátricos (como la leucemia aguda y el neuroblastoma) y sus terapias son distintos de los cánceres de adultos y sus terapias, por lo que es necesaria una evaluación separada de la aloinmunización en la población pediátrica. (Solh et al. 2016)

El interés en el tema se dio debido al tipo de pacientes que maneja el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y a la gran solicitud de paquetes globulares que recibe el servicio de Banco de sangre, el cual generó curiosidad por saber si estos pacientes estaban inmunizados o no, y si en caso lo estuviesen como la institución manejaba ello. Actualmente no se ha logrado encontrar estudios similares en Perú para este tipo de población debido a eso consideramos que es relevante poder brindar una información que sirva de aporte para

posteriores estudios que se quieran realizar. Es importante determinar cuáles son los anticuerpos irregulares más frecuentes en este grupo de pacientes y si son de significancia clínica ya que podría poner en riesgo la vida del paciente, también es necesario saber si hay factores que favorecen la aparición de estos o si hay relación con respecto a la edad, procedencia, patología y número de transfusiones que haya presentado

Esto permitirá alertar al servicio de banco de sangre a disminuir la aloinmunización en los pacientes oncopediátricos y reducir el tiempo en el cual seleccionan los hemocomponentes compatibles, ya que al aumentar la tasa de aloinmunización en sus pacientes, produce que de la misma forma haya un incremento en las pruebas de laboratorios para identificar unidades compatibles y en el manejo de las reacciones transfusionales, también permitiría tener un registro de los paciente que presentan aloinmunización. Es necesario que se empiece a dar importancia al historial transfusional preciso. Debido a que conforme pasen los años hay anticuerpos que desaparecen o disminuyen y estarán bajo el nivel de detección y las bases de datos de bancos de sangre centralizados y / o los registros de anticuerpos basados en la web podrían aumentar significativamente la seguridad de las transfusiones.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Bases teóricas sobre el tema de investigación

2.1.1. *Generalidades en inmunohematología*

Es una rama de la inmunología que se ocupa de las propiedades inmunológicas de la sangre. Involucra el estudio de reacciones antígeno-anticuerpo y fenómenos análogos a medida que se relacionan con la patogénesis y las manifestaciones clínicas de los trastornos sanguíneos. (Ajmani, 2020).

El estudio de los grupos sanguíneos es un aspecto muy importante, debido a que está muy relacionado con el manejo de las transfusiones y la prevención de accidentes hemolíticos relacionados a éstas, ya que la incompatibilidad entre donante y receptor puede ocasionar una brusca destrucción de los eritrocitos transfundidos, con riesgos para la vida del paciente; esto se producía con frecuencia, hasta que Landsteiner descubriera la existencia de dichos grupos hemolíticos. Debido a los conocimientos en inmunohematología, se hace posible el trasplante de células madre hematopoyéticas.

2.1.1.1 Reacción antígeno – anticuerpo. Es una reacción química reversible que está conformada por dos etapas, la primera es la sensibilización y la segunda etapa es la unión de las células sensibilizadas que concluye en la aglutinación. Caracterizada por la especificidad, debido a que las dos moléculas presentan relación complementaria en sus estructuras tridimensionales. La estabilidad de la unión antígeno-anticuerpo es mantenida por fuerzas que actúan a distancias cortas, ejemplo puentes de hidrógeno, fuerzas de Van Der Waals y las uniones hidrófobas por asociación de grupos no polares. Puede aplicarse la ley de masas y establecer la constante de equilibrio, mientras mayor sea la constante, incrementa la afinidad del anticuerpo. Estas reacciones son exotérmicas, por lo tanto, mientras más negativa sea la

entalpía más liberación de calor presenta la reacción. Los anticuerpos fríos en su mayoría IgM al encontrarse con su antígeno correspondiente libera gran cantidad de calor y tiene un rango térmico corto, en esta situación, la constante de equilibrio presenta una variación de temperatura entre 4°C-37°C y la afinidad antígeno- anticuerpo es máxima a 4°C y nula a 37°C. Caso contrario es frente a la presencia de anticuerpos calientes generalmente tipo IgG, presentan calor de reacción muy débil y amplio rango térmico. La variación de la constante de equilibrio es baja y la afinidad del anticuerpo hacia el antígeno varía en un rango de 4°C- 37°C, siendo visible la aglutinación a 37°. (Cortés A. et al, 2014). Las reacciones más comunes aplicadas en serología de grupos sanguíneo son: hemólisis, aglutinación y precipitación. Cada etapa puede ser perjudicada o potenciada por diferentes factores como pH, temperatura, fuerza iónica, disolventes orgánicos, tiempo de incubación, proporción antígeno- anticuerpo, etc. (AABB, 2012)

2.1.1.2. Procesos físico- químicos de la aglutinación. Los glóbulos rojos permanecen en suspensión cuando están en solución salina fisiológica (NaCl 0,85%), es decir, las células se mantienen a una cierta distancia unas de las otras. La estabilidad puede alterarse por la entrada de anticuerpos específicos que se fijan a los antígenos de la membrana del glóbulo rojo, produciendo la aglutinación. Para poder entender este proceso, es necesario comprender los procesos físico-químicos de la aglutinación, donde los glóbulos rojos actúan como partículas electronegativas, esa negatividad asignada es debido a la presencia de proteínas localizadas en la membrana, especialmente la sialoglicoproteína. En medio salino (NaCl 0.85%), iones positivos de sodio (Na⁺) son atraídos hacia los glóbulos rojos, generando una doble capa de cargas positivas que genera una fuerte repulsión interglobular. La nube de iones positivos, que involucra cada glóbulo, se vuelve menos densa mientras se aleja del glóbulo. La diferencia de potencial eléctrico creada entre la doble capa de iones positivos (Na⁺) cerca del glóbulo y el medio con iones de sodio (Na⁺) y cloruro (Cl⁻) en equilibrio (neutro), se denomina “Potencial

Zeta”, el cual puede ser modificado por la disminución de la carga eléctrica en la membrana eritrocitaria y/o cambios en la composición del medio. La fuerza de repulsión entre los glóbulos rojos, en medio salino, depende del valor del potencial Zeta. (Cortés et al; 2014)

Por lo tanto, la aglutinación se produce cuando la distancia entre los hematíes se reduce a un valor mínimo, esta distancia se ve influenciada por la tensión superficial y la fuerza de repulsión. Abramson definió “Potencial zeta crítico” al valor en el cual se produce la aglutinación. La aglutinación de los glóbulos rojos, en una suspensión, no está relacionada simplemente con las clases de los anticuerpos, pero debemos mencionar la ventaja de la molécula de IgM sobre la de IgG está ligada a su mayor peso molecular y a su estructura pentamérica en vez de la monomérica presente en la molécula de la IgG que es mejor adaptada a la función aglutinante, por desplazar más iones de la doble capa de iones positivos (Na^+) alrededor de los glóbulos rojos, cuando reacciona con un antígeno de grupo sanguíneo. La relación entre la aglutinación eritrocitaria y el número de sitios antigénicos presentes en la membrana es fundamental. Hay un número crítico de sitios antigénicos para producir la aglutinación, cuyo valor depende del sistema de grupo sanguíneo estudiado. (Grispán; 1983)

También es importante la localización de estos antígenos, ya que, pueden estar expresados totalmente o de manera parcial e incluso ser inalcanzables por los anticuerpos. Un ejemplo de ello, es el antígeno “T” que normalmente no es reactivo en glóbulos íntegros, pero que después de la acción de enzimas proteolíticas bacterianas en pacientes con septicemia o muestras de sangre antiguas, quedan accesibles y poliaglutinables dado que los sueros humanos contienen autoanticuerpos anti-T. (Cortés et al; 2014)

2.1.1.3. Prueba de la antiglobulina humana. Coombs, Mourant y Race desarrollaron en 1945 la antiglobulina humana con la finalidad de poder detectar anticuerpos eritrocitarios que no podían llegar a la segunda etapa de la reacción antígeno-anticuerpo, la aglutinación. La

antigammaglobulina humana (AHG) se une mediante su fragmento Fab a la porción Fc de los anticuerpos que han sensibilizado a los glóbulos rojos. La aglutinación se hace visible, ya que, los dos fragmentos Fab ayudan a formar un puente entre anticuerpos adyacentes. La misma reacción se produce si el complemento fue activado y la AHG presenta reactividad hacia este. (Cortés et al; 2014) El reactivo de la AHG puede ser poliespecífica y monoespecífica, reacciona con moléculas de globulina humana, ya sea unida a glóbulos rojos o libres en suero. Los glóbulos rojos lavados recubiertos con globulina humana son aglutinados por AHG. (Harmening et al; 2018)

A. Prueba de Coombs Directo. El objetivo del test de Coombs directo (TAD) es estudiar la reacción antígeno- anticuerpo de manera in vivo, nos permite identificar si hay glóbulos rojos con inmunoglobulinas y/o fracciones del complemento adheridas in vivo a ellos. Su uso es aplicado en anemias hemolíticas autoinmunes, enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN), estudio de anticuerpos irregulares, reacciones hemolíticas post-transfusional, pruebas cruzadas incompatibles, entre otras. El procedimiento consiste en extraer sangre al paciente realizar lavados para retirar posibles anticuerpos en el plasma, luego se le agrega la AGH. Si en este caso, los glóbulos rojos están sensibilizados, es decir, presentan inmunoglobulinas y/o fracciones del complemento en la membrana eritrocitaria, se manifiesta la aglutinación y la prueba se considera positiva. En caso contrario, se considera negativa. No siempre una prueba de Coombs directa positiva es debido a las inmunoglobulinas, sino hay diferentes situaciones en la que es atribuible al complemento es por ello la importancia del uso de reactivo antiglobulina humana monoespecífico. (Cortés et al;2014) Con la finalidad de ahorrar un valioso tiempo técnico, algunas instituciones utilizan reactivos poliespecíficos y monoespecíficos a la vez, así como un control salino. El control salino sirve para detectar la aglutinación espontánea de las células o las reacciones que se producen sin la adición de

reactivos AHG. El TAD puede detectar un nivel de 100 a 500 moléculas de IgG por glóbulo rojo y de 400 a 1.100 moléculas de C3d por glóbulo rojo. (Harmening et al; 2018)

B. Prueba de Coombs Indirecto. A comparación del directo, estudio la reacción antígeno-anticuerpo in vitro permitiendo detectar la presencia de anticuerpos de clase IgG, evitando pérdida de información sobre posibles anticuerpos eritrocitarios clínicamente significativos e incompatibilidades pre-transfusionales. Su uso está indicado para el estudio de anticuerpos irregulares, fenotipificación eritrocitaria, fenotipos Rh débiles, etc. Se basa en poner en contacto anticuerpos con los antígenos, se realiza una incubación a 37°C. Debe haber entre 100 y 200 moléculas de IgG o C3 en la célula para obtener una reacción positiva El número de moléculas de IgG que sensibilizan a un glóbulo rojo y la velocidad a la que se produce la sensibilización pueden estar influidos por varios factores, entre los que se incluyen los siguientes: relación entre el suero y las células, medio de reacción, temperatura, tiempo de incubación, lavado de los glóbulos rojos y la solución salina para el lavado. El tipo de muestra y de reactivo variará según sea la prueba a realizar. Actualmente hay diversos métodos por los cuales se puede realizar (Harmening et al; 2018)

2.1.1.4. Antígenos eritrocitarios. Deben presentar ciertas propiedades como tamaño, solubilidad, conformación, composición estructural y funcional, las cuales pueden influenciar en la respuesta inmune. Algunos son proteínas mientras otras son carbohidratos, como también ciertos antígenos eritrocitarios presentan variabilidad en la densidad y el efecto de dosis. Los anticuerpos y las respuestas celulares son muy específico para la conformación física de un antígeno en oposición a su secuencia lineal. El acceso a los epítomos también influye en la respuesta inmune, las sustancias antigénicas que son menos solubles tienen menos probabilidades de provocar una respuesta inmune. A causa de estas diferencias en estructura,

conformación y naturaleza molecular, no todas las sustancias de los grupos sanguíneos son igualmente inmunogénicas in vivo. (Harmening et al; 2018)

2.1.1.5. Anticuerpos eritrocitarios. Presentan diversas características importantes, como si son monoclonales o policlonales, naturales o inmune, si son autoanticuerpos o aloanticuerpos. Los anticuerpos son llamados policlonales cuando se producen en respuesta a un solo antígeno que presenta varios epítomos, generando varias clonas de linfocitos B que reaccionan contra este, se necesita estos anticuerpos para brindar inmunidad contra un antígeno completo, como un patógeno. De otro lado, los anticuerpos monoclonales son producto de aislar linfocitos B de un cultivo de población policlonal y propagarlas en un cultivo celular con tecnología de hibridoma. El sobrenadante del cultivo celular contiene anticuerpos de un solo tipo de linfocitos B, por lo tanto, tiene la misma región variable y una especificidad de epítomo único. Los antígenos naturales, son encontrados en suero de pacientes que no tienen historial transfusional y/o embarazos, son probablemente estimulados en respuesta a sustancias en el medio ambiente que se asemejan a antígenos de glóbulos rojos como granos de polen y membranas de bacterias. Estas suelen ser de clase IgM, reaccionando a temperaturas bajas, activando el complemento y si puedo producir una reacción a 37°C llega a ser hemolítica, suelen reaccionar con antígenos de los sistemas ABH, Lewis, Ii, MN y P. Los anticuerpos inmunes están presentes en aquellos sueros de pacientes que han recibido transfusiones y/o embarazos. Generalmente de clase IgG, reaccionan mejor a 37°C y requiere el uso de la anti gammaglobulina humana para su detección, reaccionan con los sistemas Rh, Duffy, Kell, Kidd y Ss. Los aloanticuerpos son el resultado de una exposición a antígenos no propios, a comparación de los autoanticuerpos que se producen en respuesta a sus propios antígenos, no tienen una especificidad determinada y pueden ser fríos o calientes. Están asociados a enfermedades autoinmunes. (Harmening et al; 2018)

2.1.2. Sistema de Grupos Sanguíneos

2.1.2.1. Sistema ABO. En 1900, Karl Landsteiner descubrió el sistema ABO y en los siguientes años clasificó los tipos de sangre en 3: A, B y O. En 1902, Decastello y Sturli identificaron el cuarto grupo AB. Este sistema es considerado el más importante en medicina transfusional ya que una incompatibilidad puede provocar una hemólisis intravascular grave como también reacciones transfusionales agudas (RTA). (AABB; 2012)

AI. Antígenos. Estos se expresan dentro la quinta y sexta semana del embrión, pero terminan por desarrollarse por completo después del nacimiento. A medida que uno va desarrollándose se incluyen azúcares terminales sobre las cadenas de oligosacáridos de la membrana del hematíe, dando origen a antígenos específicos. Entre 2 y 4 años se completa totalmente el desarrollo de estos. Son 3 genes los encargados de controlar la expresión de estos antígenos, el gen H localizado en el cromosoma 19, codifica para la producción de una enzima transferasa. Personas que son homocigóticas para el gen nulo (h/h) no producen el antígeno H y desarrollan anticuerpos anti-H, por consiguiente, estos individuos no producen el antígeno H ni el antígeno A o B, este fenotipo es conocido como Bombay en el cual el individuo presenta anti-A, anti- B y anti-H. El gen ABO está localizado en el cromosoma 9 y posee 3 alelos: el alelo A que codifica una enzima transferasa A, el alelo B que codifica para una enzima transferasa B y el alelo O que solo difiere del alelo A en una delección de nucleótido. El gen Se está ubicado en el cromosoma 19, codifica una enzima fucosiltransferasa que se expresa en el epitelio de tejidos secretores. Esta enzima cataliza la producción del antígeno H en secreciones del organismo, de esta manera, individuos “secretores” poseen al menos una copia del gen Se mientras individuos “no secretores” son homocigotos para el gen nulo (se/se) y en consecuencia no pueden producir la forma soluble del antígeno H. (García et al; 2009).

B. Subgrupos. Las variantes del sistema ABO, se distinguen por la cantidad de antígeno que presentan sobre los hematíes.

Subgrupos Ay B. Dentro de los subtipos que se presentan en el grupo A, destaca el A₁ y A₂, pero no son los únicos también está el A₃, A_{end}, A_m, A_e, entre otros, todos difieren en la cantidad de antígeno A que presenten, estos presentan variaciones respecto a la población estudiada. Hay múltiples diferencias entre el subgrupo A₁ y A₂, una de ellas es que la transferasa A₁ es mucho más eficiente que la transferasa A₂ en convertir la sustancia H al antígeno A. Las variantes que presenta el grupo sanguíneo B también son clasificados según la cantidad de antígeno B y según aquello el orden sería: B, B₃, B_X, B_m, B_{el}, etc. Con el avance de la biología molecular, se sabe que la clasificación serológica no se correlaciona con el análisis genómico que es más complejo. (García et al; 2009).

Subgrupos AB. Están clasificados en 9 subgrupos: AxB, A₁B, A_mB, A₁B_m, A_{el}B, cisA₂B₃, cisA₂B y cisA₁B₃. Es raro que se presente el fenotipo cisAB y presenta 3 tipos cisA₂B₃, cisA₂B y cisA₁B₃. Detectar los subgrupos AB son importante en transfusiones sanguíneas y pruebas de paternidad. (García et al; 2009)

C. Anticuerpos. Presentan anticuerpos naturales de clase IgM que reaccionan a 4°C, pero tienen amplitud térmica lo cual permite que reaccionen a 37°C. El hecho de que los individuos del grupo O presentan, por lo general, cantidades apreciables de anticuerpos anti-A y anti-B de naturaleza IgG a diferencia de la IgM, la IgG es capaz de atravesar la barrera placentaria y puede causar EHRN por incompatibilidad ABO. Estos anticuerpos al ser regulares permiten su identificación de forma doble, a través de pruebas globulares y séricas. Las pruebas séricas no son recomendables en recién nacidos debido a que estos presentan anticuerpos después de los 3 meses de vida alcanzando títulos máximos entre los 5 y 10 años de edad. (Sans et al, 2006)

2.1.2.2. Sistema Rhesus. Es considerado el sistema más polimórfico, está constituido por 45 antígenos los cuales fueron definidos por métodos serológicos. Los antígenos más importantes son: D,d,C,c,E y e. Durante 1943 Fisher y Race, propusieron que el sistema Rh estaba compuesto por 3 genes cada uno con dos alelos, el resultado de estos genes serían los antígenos D/d, C/c y E/e. La formación de haplotipos DCe, Dce, DCE, DcE, dce, dCe, dcE y dCE, se produce debido a que los tres loci parecen estar ligados en cada cromosoma. Estos haplotipos se pueden transmitir a las posteriores generaciones. En 1951, Wiener propuso que la herencia del sistema RH dependía de un solo gen con múltiples alelos. Sin embargo, estas dos hipótesis no explicaban el polimorfismo del sistema RH. Collin en 1992, propuso que el locus de este sistema Rh está constituido por dos genes y se estableció las bases genéticas asociadas al fenotipo RhD positivo y RhD negativo. El locus Rh está ubicado en el brazo corto del cromosoma 1, está integrado por dos genes estructurales designados RHCE y RHD, los cuales están separados y compuestos por 10 exones. La presencia o ausencia del gen RHD determina el fenotipo RhD positivo, RhD negativo y otras variantes como: RhD débil y otras variantes. (Cotorruelo et al; 2021)

A. Antígenos. Los antígenos son muy dependientes de la conformación de las proteínas Rh en la membrana. Están desarrollados desde el nacimiento pudiendo causar EHRN. Los 5 antígenos más comunes son: D,C,c,E y e. (Harmening et al; 2018)El antígeno D es el más inmunogénico, compuesto por múltiples epítopes. La gran mayoría de fenotipos D positivos tiene una proteína RhD convencional, sin embargo también se ha evidenciado numerosos alelos que codifican para proteínas que muestran cambios a nivel de aminoácidos. Consecuencia de ello, las proteínas presentan diferentes niveles de expresión del antígeno D, entre ellos hacemos referencia al D parcial, D débil y DEL. Las causas del fenotipo Rh negativo, son la delección del gen RHD y también se han descrito alelos nulos o silentes. (Cortés et al; 2014) Los antígenos C y c, E y e representan dos duplas antitéticas, heredadas del gen RHCE. La

frecuencia en la cual se presentan estos antígenos varían de acuerdo a la población de estudio. El antígeno c es el siguiente con mayor probabilidad de generar una respuesta inmunitaria, seguido de E,C y e. (Harmening et al; 2018)

Dentro de los antígenos compuestos están: ce o antígeno F, Ce, cE, CE y G. El antígeno F expresan el antígeno c y e en una misma proteína, y también puede estar presente en individuos que son portadores de un haplotipo Dc-. El anticuerpo anti-f acostumbra a estar acompañado junto al anti-c o a anti-e y suelen ser producidos por individuos que portan antígenos c y e parciales. El antígeno Ce expresa ambos antígenos C y e en una misma proteína. El anti- Ce siempre está acompañado del anti-C. El antígeno cE, es considerado poco común, no se expresa cuando el antígeno c y E están expresados en haplotipos separados. El antígeno CE se ha reconocido por dos ejemplos de anti-CE aparentemente naturales, el antígeno C y E se expresa en una sola proteína. El Anti-G reacciona con aquellos hematíes que expresan en su superficie el antígeno D o C. (Cortés et al; 2014)

B. Fenotipo D variante. Cuando se realizan pruebas rutinarias para tipificar hematíes Rh positivos se espera tener una reacción positiva al usar los reactivos anti-D. Sin embargo, algunas personas presentan cambios fenotípicos cuantitativos y/o cualitativos, los cuáles se analizan con métodos serológicos. Durante mucho tiempo, se consideraba el término D débil para identificar individuos cuyo antígeno D no era detectable en las pruebas iniciales. Los tipos por lo cual se producen los D débil se puede agrupar en 3 categorías: Efecto de la posición, cuantitativa y antígeno D parcial. (García et al; 2009)

C. Efecto de posición. Se produce cuando el alelo portador de RHD es trans al alelo portador C, por ejemplo, Dce/dCe. El antígeno Rh de los hematíes es normal, pero la disposición estérica del antígeno C en relación con el antígeno D parece interferir con la expresión del antígeno D. Esta interferencia no se produce cuando el gen C se hereda en

posición cis al RHD. No se puede diferenciar por métodos serológicos la D débil genético con el D débil por efecto de posición. (Harmening et al; 2018)

D. Cambios cuantitativos. Se presenta un menor número de sitios para el antígeno D, se produce debido a que los genes RHD codifican una expresión debilitada del antígeno D, esto sucede por mutaciones causando cambios o supresiones en los aminoácidos presentes en la región transmembrana de la proteína RHD. Estos estarían expresados de manera completa, pero de manera disminuida en número. Personas que expresan este fenotipo rara vez producen anti-D, ya que los antígenos si están presentes y los cambios se producen dentro del hematíe. (Harmening et al; 2018)

E. D_{el}. Es un fenotipo en el cual los individuos presentan un número muy bajo de sitios del antígeno D que difícilmente son detectados por los reactivos anti-D. A través de estudios de biología molecular se pudo determinar un gen RHD que altera la expresión de la proteína RHD. Este fenotipo tiene mayor frecuencia en población asiática y representa el 30% en la población. (Cortés et al; 2014)

F. Mosaico parcial D. En esta categoría la expresión del antígeno D puede estar disminuida debido a falta o alteración de algunos epítopes. Algunos individuos con hematíes que presentan antígenos D parciales pueden ser más débiles de lo esperado o pasan desapercibido con los métodos de rutina en los cuales se usan reactivos comerciales anti-D, otros tipos de D parciales pueden mostrar una reactividad con esos reactivos. Tippet y Sanger realizaron estudios para clasificar estos antígenos, reconocieron 7 categorías las cuales fueron designadas con números romanos. Es importante determinar este tipo de antígeno D debido a que puede generar aloinmunización. (Harmening et al; 2018)

G. Anticuerpos. Estos son producidos por estímulo al ser expuesto a antígenos no propios, ya sea transfusiones o embarazo, son de naturaleza IgG y no fijan el complemento,

reaccionan mejor a 37°C y son identificados en la prueba de la antiglobulina indirecta. Las reacciones de aglutinación son potenciadas al usar albúmina bovina, salina de baja fuerza iónica (LISS), enzimas proteolíticas (ficina) y polietileno (PEG). Pueden producir reacciones adversas a la transfusión. Al ser IgG pueden atravesar la placenta y causar EHRN. Los anti-D, anti-C, anti-c y anti-e pueden causar reacciones hemolíticas graves. (Ajmani, 2020)

2.1.2.3. Sistema MNS. Fue el segundo grupo sanguíneo en ser descubierto en el año 1927. Las glicoforinas son codificadas por los genes homólogos GYPA y GYPB localizados en el cromosoma 4q28- q31. El tercer gen homólogo, GYPE, completa los genes de la familia glicoforina, pero aún no es claro si el producto de este gen es expresado en la membrana de los hematíes. (Cortés et al; 2014)

A. Antígenos. Está conformado por 43 antígenos, es altamente polimórfico. Mucho de los antígenos son productos de sustituciones de aminoácidos o múltiples rearrreglos entre GYPA y GYPB, pero estos no son comunes. La glicoforina A lleva los antígenos M y N mientras la glicoforina B lleva los antígenos S y s. Estos antígenos son expresados desde recién nacidos. (Hillyer et al; 2007). El antígeno U es expresada en todos los hematíes de individuos de raza caucásica y está presente en un 99% en individuos de raza negra. Los individuos que no expresen el antígeno U son con pocas excepciones S-s- y carecen de GPB o poseen GPB alterada. (Cortés et al; 2014)

B. Anticuerpos. Las anti-M y la anti-N reaccionan usualmente en frío y son clínicamente insignificativos, estos pueden producirse de manera natural sin haber recibido estímulo alguno. El anti-M puede ser IgM o IgG y la reactividad aumenta cuando se usa sueros acidificados. El anti-N es frecuentemente IgM y rara vez IgG, son más específicos a un pH alcalino y no se conoce que sea causante de RHT o EHRN. El anti-M es más frecuente respecto al anti-N y suele presentarse en pacientes prenatales, sin embargo, también hay reportes donde

es IgG que reaccionan a 37°C y causan EHRN. Los anti-S, anti-s y anti-U son productos de una previa estimulación y son capaces de causar EHRN y RHT. La anti-S y la anti-s son IgG y reaccionan en PAI. El anti-S también puede ser IgM en muchos casos y el anti-U es IgG pudiendo causar reacciones transfusionales severas o EHRN severo. (Hillyer et al; 2007)

2.1.2.4. Sistema Kell. Algunas semanas después de la introducción del test de la antiglobulina, fue descubierto este sistema en 1946, debido a que un recién nacido con sospecha de Enfermedad Hemolítica del Recién nacido (EHRN) dio positivo al test de antiglobulina directa. El suero de la madre reaccionaba con el de su esposo, hijo mayor y también con el 9% de los donantes seleccionados aleatoriamente. Este sistema fue nombrado Kelleher, por el apellido de la madre, denominado K (Kell, K1). Después de 3 años se identificó el antígeno Cellano (k, K2) en estudios donde se tipificaba muestras de glóbulos rojos con un anticuerpo que había causado una EHRN leve. Este antígeno Cellano suele ser de alta incidencia en todo tipo de poblaciones, por lo tanto, es difícil encontrar personas que presenten anticuerpos dirigidos hacia este. (Hillyer et al; 2007)

A. Antígenos. El gen Kell se encuentra en el cromosoma 7q32-36, este sistema tiene naturaleza glicoproteica. Presenta 25 antígenos, pero son 5 sets de alta incidencia y baja incidencia: K/k, Kp^a/Kp^b/Kp^c, Jsa/Js_b, K11 /K17 y K14/K24. El antígeno K es considerado el más inmunogénico después del antígeno D del sistema RH, por lo tanto, puede inducir aloinmunización, aproximadamente 20% de esta durante el embarazo es producido por el anti-K. La expresión de estos antígenos se da a partir de la décima semana de vida fetal. Se produce una inactivación de antígenos cuando estos son tratados con enzimas proteolíticas. (Marsh y Redman, 1990)

B. Anticuerpos. Suelen ser IgG, pero en algunos casos pueden ser IgM, estos son capaces de causar reacciones transfusionales hemolíticas tardías, autoanticuerpos de

especificidad Kell también han sido reportados, es probable que todos los anticuerpos producidos por este sistema supriman la eritropoyesis. El anti- K1 es un anticuerpo persistente y que suele ser detectado en el suero de pacientes después de muchos años del evento de inmunización. (Denomme GA, 2015) También hay anticuerpos naturales que se evidencia en personas que nunca recibieron transfusiones o estuvieron embarazadas, estas se deben por un antígeno K de origen microbiano. (Marsh y Redman, 1990).

2.1.2.5. Sistema Duffy. Fue descubierto en 1950 por Cutbush et al., en el suero de un paciente hemofílico politransfundido de 43 años que había recibido 3 unidades de sangre, quien posteriormente desarrolló anti-Fy^a. El siguiente año se descubrió el anti-Fy^b por Ikin et al., el antitético del antígeno Fy^a, en una mujer quién tenía varios hijos. En 1955, Sanger et al. determinaron el fenotipo Fy(a-b-) que era frecuente en personas afro-americanas y probablemente representaba un producto de un alelo silencioso. (Dean; 2015)

A. Antígenos. Este sistema está comprendido por 6 antígenos (Fya, Fyb, Fy3,Fy4,Fy5,Fy6) ,que generan 4 fenotipos (Fy(a+b-), Fy(a+b+), Fy(a-b+) y Fy(a-b-)), localizados en una glicoproteína que actúa como receptor para el Plasmodium vivax, que es causal del paludismo, esta es codificada por el gen Duffy que se encuentra en el cromosoma 1 en la posición 1q22-q23. Los antígenos Fy^a y Fy^b son producidos por un cambio en la posición Gly42Asp, siendo frecuente en poblaciones caucásicas y asiáticas. Por otro parte los antígenos F3, F5 y F6 son considerados de alta frecuencia en poblaciones blancas, mongoloides y población afro-americana. Los dos primeros antígenos mencionados son sensibles al tratamiento con con enzimas proteolíticas como la papaína, ficina, bromelina y pronasa, pero la tripsina no logra inhibir la actividad de estos. (Daniels; 2013)

B. Anticuerpos. Los anticuerpos anti-Fy^a son usuales y suelen causar reacciones transfusionales tardías como también EHRN, este anticuerpo es 40 veces menos antigénica que

el antígeno K. Puede ser producido por transfusiones y embarazos. Son de clase IgG1, el 50% activa el complemento en la etapa C3, tienen una mejor reacción en el test de la inmunoglobulina. Los anticuerpos anti-Fy^b no suele ser muy frecuente pero también tiene interés clínico ya que pueden causar RHT y EHRN leves, tienden a reaccionar de una manera débil. Los anticuerpos F3 son producidos en poblaciones que presentan el fenotipo excepcional Fy(a-b-) y también pueden generar reacciones transfusionales inmediatas y tardías, estos son similares a los anticuerpos F5, con la diferencia que estos no reaccionan con glóbulos rojos Rh nulo que expresan F3. (Daniels; 2013)

2.1.2.6. Sistema Kidd. Fue descubierto en 1951, debido a un caso de eritroblastosis fetal en el cual un anticuerpo iba dirigido hacia un antígeno eritrocitario fetal no conocido identificado en el suero de una paciente mujer parturienta, después de un parto, Mrs Kidd. (Allen et al, 1951). Más tarde se determinó que el anticuerpo en cuestión iba dirigido contra el antígeno JK^a, el cual fue llamado así en memoria al hijo de Mrs. Kidd. El anticuerpo antitetical, anti-Jk^b, fue reportado en Inglaterra dos años después. (Plaut et al, 1953)

El gen que codifica la glicoproteína JK se ubica en el cromosoma 18 (q11-q12), la cual está expresada en eritrocitos, facilitando el transporte rápido de urea por la membrana de este, en el endotelio de los vasos rectos descendentes y las superficies epiteliales de la médula interna del riñón. (Cortés et al; 2014)

A. Antígenos. Este sistema está compuesto por tres antígenos: Jk^a, Jk^b y Jk3, son heredados de manera autosómica codominante. Se desarrollan a partir de la 7-11 semana y están completamente desarrollados en el momento del nacimiento, es por ello, que pueden causar enfermedades hemolíticas. Los fenotipos productos de esos tres antígenos varían de acuerdo al grupo poblacional. Jk^a y Jk^b tienen una baja prevalencia en todos los eritrocitos en comparación con Jk3. El fenotipo nulo Jk(a-b-) identificado en eritrocitos que son JK:-3, son

raros, pero hay una gran frecuencia en personas con ascendencia polinesia o finlandesa quienes heredaron dos alelos silentes. Otro mecanismo es heredar un gen dominante supresor que conduce a una aparente pérdida de antígenos Jk. (Hamilton; 2015)

El uso de enzimas proteolíticas no destruye los antígenos al contrario incrementan la reactividad del anticuerpo. Presentan efecto de dosis y son de baja inmunogenicidad y es por eso que sus anticuerpos son de bajo título. (Daniels; 2013)

B. Anticuerpos. Los anticuerpos anti-Jk^a y anti-Jk^b reaccionan más en las pruebas globulínicas pero a veces presentan reactividad en la fase salina, particularmente en muestras recién extraídas. Ambos anticuerpos presentan una reactividad débil, son fácilmente identificable a través del complemento. El uso de polietilenglicol (PEG) o tratamiento enzimático incrementa la reactividad. Si bien es cierto, los anticuerpos de este sistema pueden generar enfermedades hemolíticas leves, son destacados debido a que pueden generar reacciones transfusionales tardías, las cuáles se presentan por las respuestas anamnésicas a los antígenos de los glóbulos rojos transfundidos. Las personas que presenten el fenotipo Jk(a-b-), pero no con los Jk(a-b-), presentan anticuerpos anti- Jk³ dirigidos hacia todos los eritrocitos jk^{a+} y Jk^{b+}. (AABB; 2012)

2.1.2.7. Sistema Diego. Fue descubierto por Philip Levine en junio de 1953, en una muestra de sangre de un niño fallecido 3 días antes por EHRN, esta fue enviada desde Venezuela. Levine decidió llamar así al antígeno debido al niño y fue considerado como factor familiar o privado de baja prevalencia. En 1955, Miguel Layrisse, Tulio Arents (1918-1990), y el obstetra Rafael Dominguez Sisco llegaron a la conclusión que tenía mayor frecuencia y lo consideraron un sistema de poblaciones indígenas venezolanas, pero posteriormente fue extendida a poblaciones indígenas de américa. (Soyano y Müller; 2014)

A. Antígenos. Presenta 22 antígenos los cuales están localizados en el gen de la banda 3, localizado en el cromosoma 17, que codifica la proteína AE-1, localizados en, están completamente desarrollados en el momento del nacimiento. Los principales antígenos son dos pares independientes Di^a/Di^b y Wr^a/Wr^b . Los antígenos Di^a/Di^b son considerados marcadores antropológicos. (AABB; 2012)). El denominado antígeno Di^a suele estar presente en poblaciones indígenas como en los indios Canguanges del Brasil, pero también llega a un 12% en población asiática y el antígeno Di^b es frecuente en población caucásica. (Daniels ; 2013)

El antígeno Wr^b es de alta frecuencia en comparación con el antígeno Wr^a del cual es su antitético. (Cortés et al; 2014)

B. Anticuerpos. Anti-Dia y anti-Dib generalmente son de clase IgG1 más IgG3. El Anti-Dia puede ocasionalmente fijar complemento. En pacientes politransfundidos de Brasil se detectó hasta en un 3,6%, y puede ocasionar EHRN grave. El Anti-Dib también puede ocasionalmente producir EHRN, pero ninguno de los dos anticuerpos parece causar reacciones hemolíticas. Los anti- Wr^a , suelen ser igG1, pero ocasionalmente pueden ser IgM o ambas, son más frecuentes llegando a producir EHRN graves y reacciones transfusionales hemolíticas. El anti- Wr^b , generalmente es raro y se desconoce su significado clínico, pero como autoanticuerpo es relativamente común llegando a causar anemia hemolítica autoinmune. (Cortés et al; 2014)

2.1.2.8. Sistema Lewis. Fue descubierto por Mourant quien reportó en 1946 uno de los principales anticuerpos del sistema Lewis, que después se identificó como anti- Le^a . En 1948, se identificó el anti- Le^b que reaccionaban con individuos que presenten $Le^a(-)$. Respecto a la genética el gen Lewis se encuentra en el cromosoma 19 cuya posición es 19p13.3 al igual que el gen secretor en 19q13.3.4. Hay dos alelos en el locus Lewis, Le y le , y hay dos alelos en el locus secretor, Se y se . (Harmening; 2018)

A. Antígenos. Este sistema es único ya que los antígenos no son intrínsecos a los glóbulos rojos sino están presentes en glucoesfingolípidos de tipo 1 que son absorbidos pasivamente del plasma a la membrana de los glóbulos rojos. Presentan varios antígenos, pero destacan solo dos: Le^a y Le^b , son encontrados en linfocitos, plaquetas, páncreas, estómago, intestino entre otros. Son solubles y se encuentran en la saliva, a su vez son resistentes al tratamiento con enzimas como ficina, papaína y dithiothreitol (DTT). Estos antígenos al no ser intrínsecos se eliminan fácilmente de los hematíes transfundidos a los pocos días. En el plasma transfundido, está presente la sustancia del grupo sanguíneo Lewis que neutraliza los anticuerpos de Lewis en el receptor, es por ello que es inusual que los anti- Le^a y/o anti- Le^b causen hemólisis en los hematíes transfundidos. (Harmening; 2018)

B. Anticuerpos. Frecuentemente ocurre de manera natural en personas $Le(a-b-)$, generalmente son IgM y no logran pasar la placenta, debido a eso y a que estos antígenos no están bien desarrollados en hematíes fetales, no llegan a causar enfermedad hemolítica del recién nacido. Los anti- Le^a y anti- Le^b pueden producirse juntos y ser neutralizados por la sustancia de Lewis presente en el plasma o saliva. Las mujeres gestantes, presentan transitoriamente el fenotipo $Le(a-b-)$ es por ello que estos anticuerpos son frecuentes en ellas. El Anti- Le^a es el más común y a menudo se detecta en pruebas a temperatura ambiente, pero a veces reacciona a $37^\circ C$ y en la antiglobulina indirecta prueba. Se han observado reacciones transfusionales hemolíticas (HTR) raras. El Anti- Le^b se produce con poca frecuencia por individuos $Le(a+b-)$ y puede clasificarse en dos categorías: anti- Le^{bh} y anti- Le^{bl} . El anti- Le^{bh} reacciona mejor cuando los antígenos Le^b y H están presente en los glóbulos rojos, como las células del grupo O y A2. El anti- Le^{bh} representa un anticuerpo contra un antígeno compuesto. El Anti- Le^{bl} reconoce cualquier antígeno Le^b independientemente del tipo ABO (Harmening,2018)

2.1.3. Sistema HLA

El MHC (complejo principal de histocompatibilidad) humano es una región genética conformada por un conjunto de genes polimórficos. Se descubrió al buscar moléculas en la superficie celular de un individuo que fuese reconocido como extraño por otro sujeto. Esto se hizo posible cuando se descubrió que los individuos que habían recibido transfusiones sanguíneas y/o trasplantes de órganos presentaban anticuerpos que reconocían células de la sangre o de los órganos trasplantados. Estas proteínas que fueron identificadas por los anticuerpos se designaron como “antígenos leucocíticos humanos” (HLA). Después de estudios posteriores se determinó la importancia de este para la aceptación o rechazo del injerto. (Abbas et al; 2015).

El sistema HLA se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 6, principalmente expresado en células nucleadas. Este sistema está conformado por 3 regiones: región de clase I que codifica moléculas de histocompatibilidad de clase I, región de clase II que codifica moléculas de histocompatibilidad de clase II y región de clase III que codifica moléculas de características estructurales y funciones diferentes. Los antígenos son heredados de manera autosómica codominante. Un individuo puede heredar estos antígenos HLA en forma de haplotipo, un cromosoma materno y un cromosoma paterno. (Trujillo et al., 2018)

2.1.3.1. Función de las moléculas HLA. Estas moléculas participan en la regulación de la respuesta inmune. Las moléculas de clase I clásicas están principalmente destinados a presentar péptidos antigénicos de origen endosómico a las células CD8+T citotóxicos, a comparación de las moléculas de clase II clásicas que presentan péptidos antigénicos exógenos (no exclusivamente) a las células CD4+. Las células naturales killer (NK) presentan, ya sea inhibidores y activadores, los cuales interactúan con las moléculas de clase I clásicas y no clásicas. Estos receptores a su vez se dividen en receptores NK o KIRs y la superfamilia de

lectina tipo C, también llamada CD94. Los receptores KIR interactúan con moléculas HLA-A, -B, -C y G, mientras los receptores CD94 se acoplan a los HLA-E. Las moléculas de clase II clásicas se encargan de presentar péptidos antigénicos de origen endógenos a las células T cooperadoras CD4, luego de que estas células sean activadas se produce diversos procesos que conducen a la maduración y diferenciación de células (células T CD8 citotóxicas) y efectos humorales. (Cortés et al; 2014)

2.1.3.2. Estructura de la molécula HLA. Las moléculas de clase tipo I están conformadas por una cadena polipeptídica pesada que se encuentra unida a un polipéptido designado b₂-microglobulina a través de un enlace no covalente. La parte más grande de la cadena pesada está integrada por 3 dominios globulares (a₁, a₂ y a₃), una porción hidrófoba que fija la molécula a la membrana y una corta secuencia hidrófila transporta el extremo C- terminal al interior del citoplasma. (Delves et al; 2003) Las moléculas de clase tipo II, están conformadas por cadenas polipeptídicas alfa y beta, la localización de estas moléculas es más limitadas, son glicoproteínas insertadas en la membrana de las células que lo expresan. (Trujillo et al; 2018) Los linfocitos B, monocitos, células dendríticas y células de Langerhans son los únicos en los cuales está expresado, sin embargo puede haber una expresión transitoria en las células endoteliales o fibroblastos por acción del IFN γ . El sistema está integrado por 3 loci, HLA-DRB, HLA-DQB y HLA-DPB1. (Rojas et al;2015)

2.1.4. Aloinmunización

Los aloanticuerpos de glóbulos rojos son desarrollados después de ser expuestos a antígenos no propios, debido a transfusiones, embarazo y/o el uso de drogas intravenosas. Los anticuerpos dirigidos contra algún antígeno de un grupo sanguíneo pueden resultar benigno o clínicamente no significativo mientras otros anticuerpos pueden provocar la muerte del paciente si es que el anticuerpo vuelve a encontrarse con el antígeno no propio. Si bien es cierto

que no hay gran número de muertes por transfusiones asociadas a la aloinmunización, pero la morbilidad a causa de este sí ha aumentado. No todos los pacientes que reciben unidades de sangre desarrollan aloanticuerpos detectables, a pesar de que contengan ciertos antígenos no propios. Para que se produzca la producción de estos, primero deben haber estado expuestos a antígenos eritrocitarios no propios y segundo tener un motivo de unión al HLA capaz de presentar una parte del antígeno no propio. (Picard et al; 2009)

También es importante conocer los factores que pueden influenciar en este proceso. Se estima que dos tercios de los aloanticuerpos terminan desapareciendo o caen por debajo del nivel de detección de las metodologías rutinarias del banco de sangre, esto puede ocasionar que en el futuro se produzca una reacción transfusional hemolítica retardada (RTHR), o también se puede presentar una reacción serológica retardada, donde se identifica el anticuerpo anamnésico, pero puede que no cause hemólisis. (Nickels et al; 2015)

Los estudios retrospectivos han determinado que aproximadamente una cuarta parte de los aloanticuerpos inducidos pueden desaparecer de la detección dentro de 1 mes de su descubrimiento inicial, y la mitad es indetectable a los 6 meses después de la detección. En general, cuando se combinan las especificidades evanescentes (donde destacan los sistemas Kidd, Lutheran y Kell), las tasas de desaparición se acercan al 60% al 70% del total de aloanticuerpos inducidos en un período de 5 años después de la detección inicial. (Tormey y Stack; 2009)

Los factores que pueden influenciar en la aloinmunización, se pueden dividir entre aquellos relacionadas al donador donde podríamos destacar la etnicidad, la inflamación, entre otras. Otros factores son los relacionados a los antígenos intrínsecos de los glóbulos rojos, destacando la inmunogenicidad, densidad y el número de copias que presente. Los estudios en humanos se ven dificultada debido al gran número y diversidad de los antígenos pertenecientes

a los grupos sanguíneos. Es importante tener en cuenta no solo la expresión de estos antígenos en los glóbulos rojos sino también en los órganos, ya que si se produce aloanticuerpos de glóbulos rojos no solo son relevantes a nivel de transfusiones y embarazo sino también en trasplantes. Aparte de la diversidad antigénica, hay más variables que participan en la extracción, procesamiento y almacenamiento de la sangre que pueden alterar la inmunogenicidad de una unidad de sangre. Si el paciente se encontraba nervioso en el momento de la transfusión esto podría favorecer la aparición de citoquinas inflamatorias transmisibles u otros factores solubles. El uso de unidades de sangre leucoreducidas favorece la disminución de tasa de aloanticuerpos eritrocitarios. Estudios en humanos realizados por Yazer et al (2010) y Dinardo et al (2015) mencionan que la duración de almacenamiento de las unidades no afecta la aloinmunización, pero si estudios in vitro manifiestan que a mayor tiempo de almacenamiento se fagocitan más rápido los glóbulos rojos. Algunos factores que pueden influenciar en el desarrollo de aloanticuerpos en el receptor son: la edad, etnicidad, reconocimiento del antígeno, estado inmune y la exposición pobre al antígeno. Los antígenos por si mismos no son suficientes para causar aloinmunización, deben estar presentados por el HLA receptor que dependen de las células T. (Hendrickson y Tormey ; 2016)

Natakunda B. (2012) menciona que el sexo, el número y momento en el que se dan las transfusiones, el diagnóstico y el tratamiento también pueden influenciar la aloinmunización de glóbulos rojos. En cuatro estudios sobre aloinmunización de glóbulos rojos realizados en recién nacidos (prematuros) que recibieron múltiples transfusiones durante los primeros 3-4 meses de vida no encontraron ningún anticuerpo de glóbulos rojos debido al sistema inmune inmaduro. (Strauss et al; 2000) Los lactantes y los niños pequeños tienen bajas aloinmunización de glóbulos rojos, incluso cuando se ajusta por exposición a las transfusiones. Dhawan et al. (2014) también observó lo mismo. La edad a la primera transfusión fue significativamente mayor en los pacientes aloinmunizados (23,28 meses) que en los no inmunizados (14,43 meses)

($P = 0,042$). Un sistema inmunológico inmaduro y alguna forma de tolerancia inmunitaria adquirida a los antígenos eritrocitarios alogénicos son responsables de la reducción del riesgo de aloinmunización. (Hemchandra et al; 2014)

2.1.4.1. Asociación entre aloinmunización y enfermedades. Hay un alto riesgo de desarrollo de anticuerpos irregulares en padecimientos como: Talasemia mayor, anemia aplásica, anemia falciforme, malignidades hematológicas, enfermedades renales crónicas y pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, debido a la alta demanda de transfusiones que presentan. (Mangwana et al; 2019)

Un estudio demostró que el riesgo de aloinmunización por primera vez a antígenos de glóbulos rojos aumenta al 6,5% con el número de transfusiones de glóbulos rojos hasta la 40 unidad, no se encontró asociación respecto a la edad. (Zalpuri et al; 2011)

En diversos estudios donde determinan la aloinmunización de hematíes entre pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD), se determinó que presentan un rango para desarrollar aloanticuerpos entre 15%-59% a comparación de pacientes con leucemia aguda cuya tasa está entre 3%-16%, mientras que aquellos que presentan anemia aplásica muestran una tasa entre 11%-14%. Consecuencia al desarrollo de aloinmunización en estos pacientes, se encontrará problemas para encontrar unidades de sangre compatibles y el potencial de los anticuerpos puede complicar la trasplatación de células madres. Es por ello, que investigadores sostienen que es necesario realizar un “emparejamiento profiláctico de antígenos” para pacientes con desórdenes mieloides o anemia aplásica. Cuando se ha usado esta estrategia para el manejo de SMD, disminuye el rango de desarrollo de aloanticuerpos. (Hendrickson y Tormey ;2016)

Según la investigación de Hendrickson y Tormey, donde recopilan tasas de aloinmunización de personas que padecen trastornos hematológicos y oncológicos. Se concluyó que los pacientes que padecen LLA presentan una tasa $<1\%$, LMA 3-16%, linfoma

de Hodgkin <1%, linfoma no hodgkin 2-3%, tumores sólidos 1-10%, enfermedad de células falciformes 19-43%, síndromes mielodisplásicos 15-59%.

A. Aloinmunización en trastornos hematológicos u oncológicos (no hemoglobinopatías). Hay pocos estudios sobre la tasa de aloinmunización en individuos con neoplasias y maduras linfoides. En general, se han observado tasas muy bajas de aloinmunización, que van desde el 0% en los pacientes con leucemia linfocítica aguda y linfoma de Hodgkin. En pacientes con linfoma no Hodgkin y neoplasias de células neoplásicas hasta aproximadamente 2%-3%. Una investigación reciente de Bauer encontró que los desórdenes linfoproliferativo en general tienden a estar asociados con ausencia de aloinmunización. Es por ello que se presenta la hipótesis que hay tasas de aloinmunización en aquellos desórdenes que están sometidos a quimioterapia o tratados con esteroides u otros inmunosupresores también tienen menos probabilidades de aloinmunización. (Ho et al, 2001). El soporte transfusional es un componente crítico para la trasplatación de células progenitoras, varios estudios han examinado las tasas de desarrollo de aloanticuerpos en el período posterior al trasplante. Las tasas para el desarrollo de aloanticuerpos son bajas, con un pequeño porcentaje de receptores que se aloinmunizan.

Pese a que los pacientes con tumores sólidos se someten con frecuencia a transfusiones de glóbulos rojos. Hay pocos estudios sobre la tasa de aloinmunización en este tipo de pacientes. Dos estudios presentan resultados muy diferentes con una tasa de aloinmunización muy bajo <1% y el otro con una tasa de moderada- alta 8%-10%. Una investigación de caso-control encontró que los antecedentes de una neoplasia sólida tenían más probabilidades de estar asociados a la aloinmunización de los glóbulos rojos. Sin embargo, un estudio en pacientes aloinmunizados con tumores malignos no hematológicos no logró identificar los factores de riesgo que podrían estar asociados con el estado de respuesta a los aloanticuerpos entre dichas personas. (Hendrickson y Tormey; 2016)

B. Aloinmunización en Síndrome mielodisplásicos. Pacientes que presentan este síndrome tiene una tasa de prevalencia a formar aloanticuerpos eritrocitarios altos. Un reciente estudio identifico que estos pacientes presentan más de un aloanticuerpo. (Celli et al; 2017). Esta enfermedad ha sido clasificada (por el sistema internacional revisado de pronóstico revisado) como de riesgo muy bajo, bajo o intermedio como asociada a tasas más altas de aloinmunización de glóbulos rojos. (Singhal et al; 2017)

En particular, se ha descrito que los SMD de riesgo tienen más células T CD4+ productoras de IL-17 y células T reguladoras disminuidas en comparación con la enfermedad de mayor riesgo (Kordasti et al; 2009) (Fozza et al; 2012) La falta de tratamiento con terapia modificadora de la enfermedad se ha identificado como un factor de riesgo para la aloinmunización, también es importante considerar las variantes RH en la aloinmunización, ya que muchas poblaciones estudiadas son predominantemente caucásicas. (Hendrickson; 2020)

C. Aloinmunización en Talasemia. Los pacientes con talasemia mayor presentan mayor prevalencia de aloinmunización de glóbulos rojos respecto a la población general que requiere transfusiones, pero presenta tasas más bajas en comparación a pacientes con SMD y ECF. Los pacientes con talasemia intermedia se ha descrito que tienen tasas de aloinmunización más altas que los que tienen talasemia mayor

D. Aloinmunización en Enfermedad de Células Falciformes. Los pacientes que padecen esta enfermedad presentan la mayor tasa de aloinmunización eritrocitaria. La diversidad genética del sistema RH en pacientes con ascendencia africana con ECF (y en donadores) juega un rol en el alto porcentaje de aloanticuerpos contra dichos antígenos, aparte de ello El hemo libre, presente debido a la hemólisis en curso, puede contribuir a la desregulación inmunitaria (al igual que ciertas poblaciones de monocitos). (DeBaun et al; 2014) Además, la transfusión durante una enfermedad como el síndrome torácico agudo (para

el que las transfusiones de glóbulos rojos son una terapia crítica) puede aumentar adicionalmente el riesgo de formación de anticuerpos. (Beverung et al; 2015) Varios estudios han investigado las consideraciones logísticas de la genotipificación de pacientes con ECF y sus donantes de sangre, con el objetivo de disminuir la exposición inadvertida a antígenos de glóbulos rojos extraños. Se han informado mejores resultados de transfusión en algunos estudios en los que se usa el genotipo para predecir el fenotipo. (Da costa et al; 2013) Sin embargo, la provisión de glóbulos rojos genéticamente emparejados en todos los sitios antigénicos sigue siendo imposible, porque el emparejamiento en un sitio puede aumentar la probabilidad de emparejamiento incorrecto en otro sitio. (Hendricckso y Tormey; 2016)

2.1.5. Principales Neoplasias en Pediatría

La incidencia mundial del cáncer viene incrementándose anualmente, representando un problema de salud pública. Según datos de la Organización Mundial de Salud (OMS), se presenta entre 50 a 100 casos por cada millón de habitantes. En nuestro país, se estima 1600 nuevos casos de cáncer infantil al año, 56% corresponde a varones y 44% corresponde a mujeres, de estos casos el 40% pertenece a Leucemia, 18% a tumores del Sistema Nervioso Central, 14% a linfomas y el restante a enfermedades como retinoblastoma, tumor de Wilms y sarcomas entre los más importantes

2.1.5.1. Leucemias agudas. Son enfermedades monoclonales, cuyo origen se da principalmente en la médula ósea, la cual se caracteriza por presentar un crecimiento incontrolado de formas celulares inmaduras de los componentes sanguíneos llamados blastos. Dependiendo de la estirpe celular afectada, se puede hacer la distinción de leucemias agudas mieloblásticas, linfoblásticas o de estirpe indiferenciada (NOS). (Mejía et al; 2005)

La leucemia mieloblástica aguda (LMA), no suele ser tan frecuente como la leucemia linfocítica aguda (LLA) ya que solo representa entre el 15-25% de las leucemias pediátricas,

pero es responsable del 30% de las muertes por leucemia en edad pediátrica. Esto debido a la peor respuesta al tratamiento quimioterápico, al mayor número de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de tratamientos más agresivos. Los protocolos americanos del Hospital Saint Jude han conseguido una supervivencia global a los 3 años del 71% y una supervivencia libre de eventos a los 3 años del 63%. Uno de los subtipos que presentan buen pronóstico es la LMA promielocítica. La leucemia linfocítica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia, constituye el 25% de los tumores y el 75% de leucemias presentes en edad pediátrica con un pico de incidencia máximo entre los dos y cinco años de edad. Predomina ligeramente en varones. Las anomalías genéticas primarias están presentes en el 75% de los pacientes pediátricos con LLA. Los factores genéticos tienen un rol importante en la etiología de la enfermedad, basado en que hay asociaciones entre translocaciones cromosómicas y LLA, hay mayor frecuencia de leucemias agudas cuando hay antecedentes familiares y determinadas enfermedades genéticas cursan con mayor índice de leucemia aguda. (Tasian et al; 2015)(Buitenkamp et al; 2014)

Los factores ambientales también pueden facilitar el desarrollo de esta, como la exposición a radiaciones ionizantes y la exposición a productos químicos. También hay virus asociados a la etiología de las leucemias, ejemplo de ello son el Epstein Barr en la LLA-L3 y los HTLV 1 y 2 en algunos casos de leucemia del adulto. Los síntomas iniciales consecuencia de la infiltración de los blastos en la médula ósea son: anemia, dolores óseos, leucopenia, trombopenia, etc. Con el avance de las técnicas citogenéticas y de biología molecular se ha podido establecer unos factores pronósticos, pero el más importante es la respuesta al tratamiento, cuantificado por la enfermedad mínima residual (EMR). Aquellos pacientes con una edad inferior a un año continúan teniendo un pronóstico malo respecto al resto de pacientes. Los pacientes que después de las primeras 4-6 semanas de la inducción no presentan remisión

completa, tiene una alta tasa de recaída y una supervivencia libre de enfermedad muy reducida. (Pui y Evans; 2013) (Lassaletta; 2016)

2.1.5.2. Tumores del sistema nervioso central. Son neoplasias que se presentan frecuentemente durante la infancia, después de los tumores linfohematopoyéticos. Un 20% de estas se producen durante los 0 – 14 años, siendo la población de 1-4 años las más afectadas y hasta un 10% se presentan en menores de 1 año. (Ramanauskienè et al; 2014) Estas neoplasias presentan variaciones a nivel histológico que tienen efecto en el comportamiento y pronóstico tumoral. Los más frecuentes son: astrocitoma (38 a 50%), el ependimoma (8 a 14%), los tumores neuroectodérmicos primitivos, entre los que se encuentran el meduloblastoma (16 a 25%) y otros gliomas (4 y 16%). (Peris et al; 2006) Estas neoplasias son el producto de alteraciones en factores genéticos (4-10%) y/o ambientales (90%). Los síndromes o también conocidos como cáncer hereditario se presentan en un 4-15% de la población pediátrica. Los principales síndromes asociados con el desarrollo de tumores del SNC son: la anemia de Fanconi, el xeroderma pigmentoso, el síndrome de Li-Fraumeni, la retinoblastoma familiar, la neurofibromatosis tipo I y II, las neoplasias endocrinas múltiples (NEM) tipo I y II, la esclerosis tuberosa y el síndrome de Von Hippel-Lindau. (López et al; 1999)

La Organización Mundial de Salud (OMS) realizó una clasificación en el año 2016, según características microscópicas y parámetros moleculares de los diferentes tumores, incluyendo un total de 17 categorías: tumores difusos astrocíticos y oligodendrogiales, otros tumores astrocíticos, tumores ependimarios, otros gliomas, tumores del plexo coroideo, tumores neuronales y mixtos neuronales-gliales, tumores de la región pineal, tumores embrionarios, tumores de los nervios craneales y paraespinales, meningiomas, tumores mesenquimales y no meningoteliales, tumores melanocíticos, linfomas, tumores histiocíticos, tumores de células germinales, tumores de la región selar y tumores metastásicos. (Louis et al;

2016) En menores de 15 años, los subtipos histológicos de tumores del sistema nervioso central más comunes son los gliomas de bajo grado (50%) y los tumores embrionarios (40%) (Spreafico et al; 2017), mientras el meduloblastoma es el tumor maligno pediátrico más frecuente a nivel encefálico.¹³ Las manifestaciones clínicas que se presentan están asociadas a diversos factores como: edad del paciente, la localización y el tipo de tumor, entre otros. Cuando se presenta un crecimiento de la neoplasia y genera una presión intracraneal, se produce una hipertensión endocraneana, resaltando la triada clásica de: cefalea matutina, papiledema y vómito. (Toro et al; 2017)

2.1.5.3. Linfomas. Son neoplasias que empieza a nivel del sistema linfático, estos representan el 12% de todos los tumores que se presentan en la edad pediátrica y es el tercer grupo más frecuente después de las leucemias y tumores del sistema nervioso central. Los linfomas suelen estar asociados con ciertos factores como: genéticos, infecciosos, inmunodeficiencias, condiciones médicas, exposiciones a radiaciones y exposiciones ocupacionales. (Rangel et al, 2013). El 60% de los linfomas están constituidos por los linfomas no hodgkin (LNH) mientras que el resto son los linfomas de Hodgkin (LH). El LNH se caracteriza por la proliferación neoplásica de linfocitos en diversas etapas madurativas. La incidencia aumenta con respecto a la edad y es raro en menores de 5 años con un predominio en varones. (Lassaletta y Madero; 2004)

Las características biológicas del tumor, la edad y la sobrevida presentan diferencias según sea niño, adolescente o adulto joven. Los niños frecuentemente presentan linfomas de alto grado, como el linfoma de Burkitt, el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma linfoblástico y el linfoma anaplásico de células grandes. (Soria; 2019). Los LNH en niños son más agresivos y pueden presentarse por primera vez con cuadros clínicos muy graves, como lo son: síndrome de la vena cava superior, síndrome de lisis tumoral, insuficiencia cardíaca o

respiratoria, compresión de la vía aérea, síndromes de compresión medular, entre otras. Los linfomas linfoblásticos son causados por células de linaje T y se presentan como masa mediastínica acompañada de derrame pleural o pericárdico, los linfomas de Burkitt se presenta en la mayoría de casos como una masa abdominal en niños de 5-10 años , siendo causante de invaginaciones intestinales y crisis suboclusivas, los linfomas difuso de células grandes B tienen una tendencia a afectar la piel y huesos, también tiene una variante mediastínica primaria es característico de mujeres jóvenes y los linfomas anaplásico de células grandes presenta dos formas clínicas, una cutánea exclusiva que tiene evolución benigna y otra de forma invasiva o sistémica que requiere tratamiento quimioterapéutico agresivo. (Sánchez et al; 2012)

Los LH es la neoplasia más frecuente entre pacientes de 15- 19 años de edad, representa el 7% de las neoplasias en edad pediátrica y una supervivencia mayor al 90%. La incidencia varía según localización geográfica, nivel socioeconómico y el estado inmunológico. (Vela; 2004) La OMS los clasifica en dos categorías: LH clásico y LH nodular de predominio linfocítico. El LH se presenta clínicamente como una masa adenopática no dolorosa en la región cervical baja, superclavicular o mediastínica y suele estar acompañada de síntomas sistémicos, como la fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. (Sánchez et al; 2012) El crecimiento ganglionar es rápido y progresivo, suele presentarse en abdomen, tórax, cuello y otros sitios. El pronóstico de ambos tipos de linfomas depende del subtipo histológico del tumor, la extensión de la enfermedad, el tipo de tratamiento aplicado y la respuesta que presenta al mismo (HO et al; 2003) (Sierrasesúmaga ; 2006) (Rangel et al; 2013)

III. MÉTODO

3.1. Tipo de investigación

Es un estudio con enfoque cuantitativo, con diseño de investigación no experimental, descriptivo por el nivel de estudio, retrospectivo según la cronológica de las observaciones y transversal según el número de mediciones.

3.2. Ámbito temporal y espacial

La investigación se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, situado en la av. Angamos este 2520, Surquillo – Lima, Perú. En el servicio de Banco de sangre durante el periodo 2019- 2021.

3.3. Variables

Tabla 1

Matriz de Operacionalización

Variables	Definición conceptual	Dimensiones	Indicadores	Escala de medición	Valor de medición
Aloinmunización	Producción de anticuerpos en respuesta a una exposición de antígenos eritrocitarios no propios	Presencia de aloanticuerpos	Test de Coombs	Nominal	Presencia Ausencia
		Especificidad de aloanticuerpos	Estudio de células panel y pantalla	Nominal	Nombrar la especificidad
Pacientes oncopediátricos transfundidos	Pacientes menores de edad diagnosticados con algún tipo de cáncer que hayan recibido transfusiones	Edad	El tiempo transcurrido desde el Nacimiento	Discreta	Grupo A 0 -4años Grupo B 5 - 9 años Grupo C 10 - 14 años
		Género	Características biológicas de cada persona.	Nominal	Hombre Mujer

Número de concentrados eritrocitarios transfundidos	Cantidad de concentrados de hematíes administrados a los pacientes.	Discreta	Menor de 5 transfusiones Entre 5 a 10 transfusiones Mayor de 10 transfusiones
Diagnóstico de algún tipo de cáncer	Conjunto de síntomas, signos y exámenes clínicos que permiten determinar algún tipo de cáncer en específico	Nominal	Mencionar el tipo de cáncer que padece el paciente

3.4. Población y muestra.

3.4.1. Población

Estuvo conformada por 470 pacientes receptores oncopediátricos que reciben transfusiones de paquetes globulares, cuya solicitud provenga del servicio de Banco de sangre del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2019-2021.

3.4.2. Muestra

La muestra fue conformada por 212 pacientes, según la fórmula para el cálculo será proporciones finitas, atendidos en el periodo establecido y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. En la selección de muestra se usará un muestreo probabilístico de tipo aleatorio simple.

$$n: \frac{NZ^2_{a/2}p(1-p)}{e^2(N-1) + Z^2_{a/2} p(1-p)}$$

$$e^2(N-1) + Z^2_{a/2} p(1-p)$$

Donde:

N: Número de sujetos que conforman la población

n: Número de sujetos que conforman la muestra

$Z^2_{\alpha/2}$: Nivel de confianza

p: Probabilidad de éxito

e: Error estimado (precisión)

Para el desarrollo se consideró un nivel de confianza del 95%, una probabilidad de evento del 50% y un error estimado del 5%. El desarrollo se presenta a continuación:

$$n = \frac{470 * (1,96)^2 * 0,5 * (1 - 0,5)}{(0,05)^2}$$

$$= \frac{470 * (1,96)^2 * 0,5 * (1 - 0,5)}{(0,05)^2}$$

n = 211.6 (redondeando 212 participantes)

Según lo establecido por la fórmula se ha obtenido que la muestra debe estar conformada por 212 pacientes.

Criterios de inclusión

- Pacientes oncopediátricos atendidos en el servicio de Banco de sangre del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, cuya edad este comprendida entre 0 a 14 años, durante el periodo que comprenda el estudio.
- Pacientes oncopediátricos a los que se les realizó una o más transfusiones en el servicio de Banco de sangre durante el periodo del estudio

Criterios de exclusión

- Pacientes mayores de edad
- Pacientes oncopediátricos que no hayan recibido alguna transfusión

- Pacientes oncopediátricos que condiciones reumatológicas, inmunodeficiencias y/o anemias autoinmunes.

3.5. Instrumentos

Se revisó el sistema informático del servicio de Banco de sangre del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, donde se registró información sobre los pacientes que requirieron uso de concentrado de glóbulos rojos cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión durante los años 2019-2021, previa presentación de la copia del proyecto aceptado por la universidad adjuntando una solicitud dirigida a la gerencia, dirección y comité de ética del INEN para conseguir el permiso y desarrollo del proyecto, así como también al servicio de Banco de Sangre.

3.6. Procedimientos.

La recolección de datos se obtuvo del Sistema informático del servicio de Bancos de Sangre del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de la ciudad de Lima, según el cronograma de actividades establecido y mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes en edades comprendidas entre los 0 a 14 años, que recibieron más de un paquete globular en forma frecuente ante el diagnóstico de una enfermedad oncológica, el lapso de tiempo que se determinó para este estudio fue de 6 meses. Para registrar los datos de los pacientes como la edad, el género, el número de transfusiones, la patología que padecen los pacientes por la que recibieron la transfusión, se elaboró una hoja de recolección de datos y luego se procesó estos datos en Excel, posteriormente se realizó un análisis estadístico mediante el uso del paquete SPSS versión 10.0 para Windows y finalmente se pudo correlacionar la frecuencia de aloinmunización según las variables antes mencionadas mediante la prueba Chi cuadrado y el coeficiente correlacional R_{h0} de Spearman

3.7. Análisis de datos

Con el objetivo de detallar con mayor precisión la especificidad de los anticuerpos producidos en los pacientes oncopediátricos transfundidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, se elaboró una base de datos con la información recolectada en el programa Excel Office 2013. Para el análisis estadístico se usó el paquete estadístico SPSS versión 10.0 para Windows. Para la correlación de la frecuencia de anticuerpos irregulares según las características de edad, sexo y tipo de neoplasias se empleará la prueba Chi cuadrado y el coeficiente correlacional R_{h0} de Spearman.

3.8 Consideraciones éticas

El presente trabajo es un análisis secundario por lo que no es necesario tener contacto con los participantes. Los datos de los pacientes fueron tratados según los principios éticos, también fueron manejados de forma leal y exclusiva para el estudio. Se realizó un sistema de codificación que solo será manejado por el investigador y serán excepcionalmente revelados en caso sea necesario por la ley.

IV. RESULTADOS

Se revisaron 212 historias clínicas, de los cuales se observa que la prevalencia de aloanticuerpos es de 3,7% en los pacientes oncopediátricos transfundidos (ver Tabla 2), dicha prevalencia tiene un intervalo de confianza que oscila entre 1,2% y 6,4%.

Tabla 2

Prevalencia de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima durante el periodo 2019-2021.

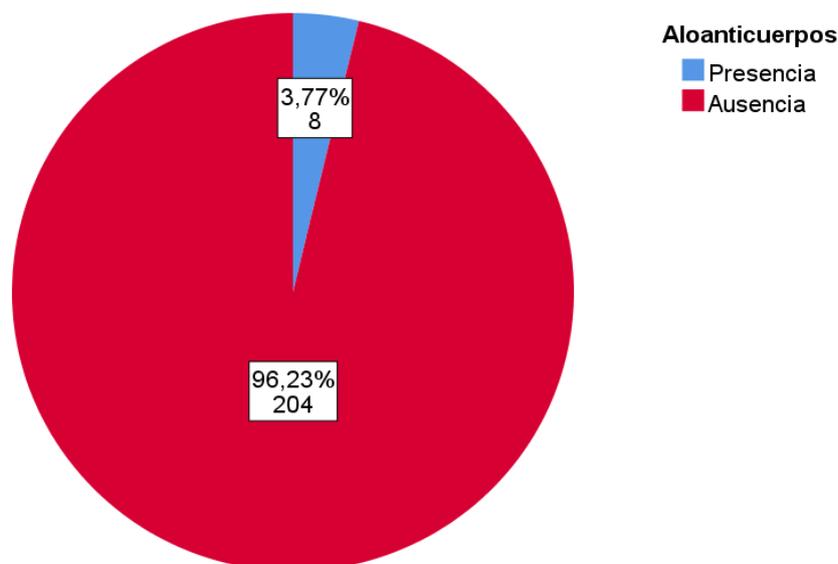
Variable	Prevalencia	IC95%	
		Lim. Inf	Lim. Sup.
Aloanticuerpos	3,77 %	1,18%	6,35%

Nota: Historias clínicas del INEN (2019-2021).

Se observa que el 96,23% de los pacientes no desarrolló aloanticuerpos; mientras que el 3,77% si desarrolló aloanticuerpos. (ver Figura 1)

Figura 1

Prevalencia de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del INEN.



Nota: Historias clínicas del INEN (2019-2021).

La prevalencia de los pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2019-2021, que llegaron a desarrollar aloanticuerpos fue del 3,7%, es decir, 8 personas. El sistema más predominante fue el KIDD, siendo el anticuerpo *Anti-JK^a* (1,0%) el más frecuente. Seguido de *Anti-E*, *Anti-K* y *Anti-M* (0,5% cada uno), los cuales pertenecen a los sistemas: Rh, Kell y MNS. No se reportó la especificidad de 1.4% aloanticuerpos, debido a que el título era demasiado bajo para poder ser detectado con los métodos usados (ver Tabla 3).

Tabla 3

Especificidad de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima durante el periodo 2019-2021.

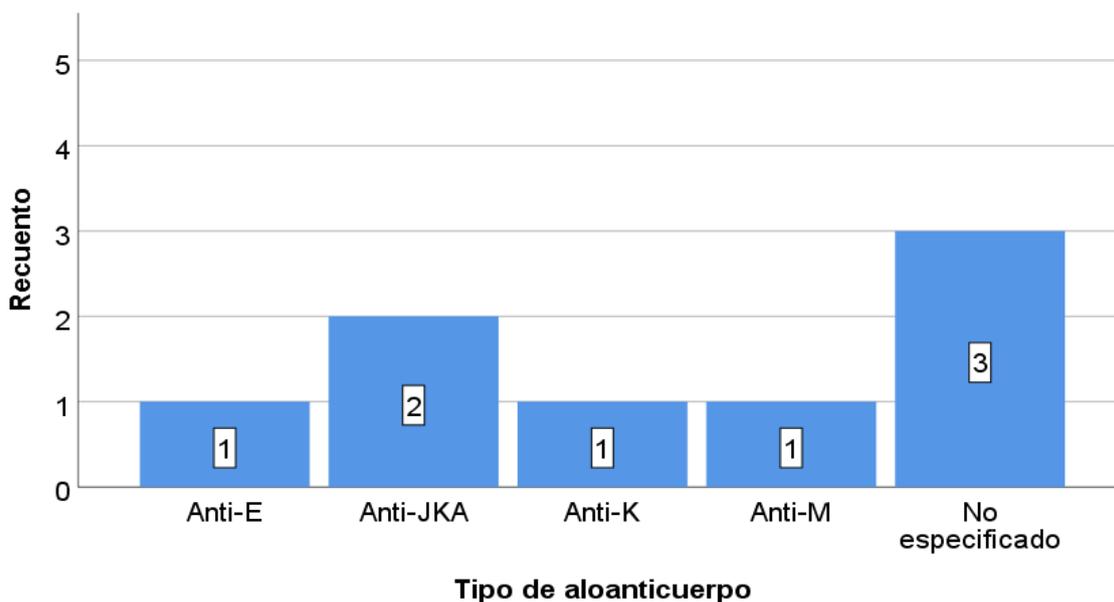
Aloanticuerpo	Frecuencias	
	N	%
Anti-E	1	0,5
Anti-JKA	2	1,0
Anti-K	1	0,5
Anti-M	1	0,5
No especificado	3	1,4
Sin aloanticuerpos	204	96,1
Total	212	100,0

Nota: Historias clínicas del INEN (2019-2021).

Se determinó que hubo un total de 8 pacientes con casos de aloanticuerpos. En tres de ellos no se logró determinar la especificidad del aloanticuerpos. Del tipo Anti-JKA se encontraron 2 pacientes, y del Anti-E, Anti-K y Anti-M se encontraron 1 de cada tipo. (ver Figura 2)

Figura 2

Especificidad de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del INEN



Nota: Historias clínicas del INEN (2019-2021).

Se puede observar mayor cantidad de pacientes entre 10 a 14 años. Según el análisis bivariado no se logró observar una asociación estadísticamente significativa ($p > 0,05$). En las frecuencias se observa que la proporción de aloanticuerpos en los pacientes que tenían 1 a 4 años (5.9%) fue mayor respecto a las otras categorías. (Ver Tabla 4)

Tabla 4

Relación entre el desarrollo de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas según la edad.

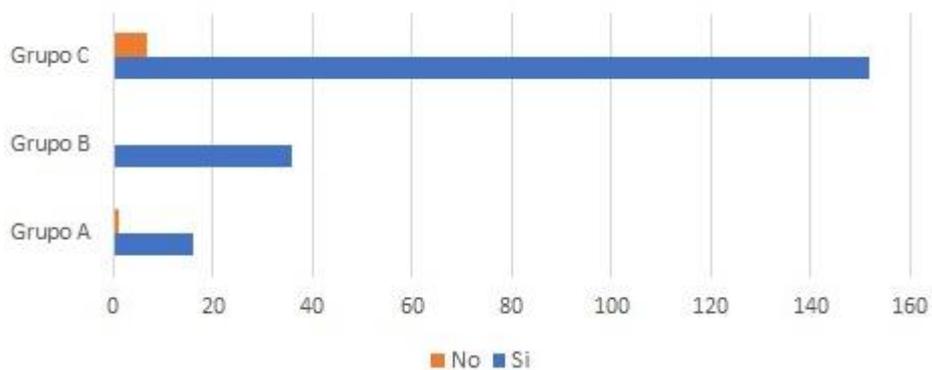
Edad	Aloanticuerpos				Chi ² (p-valor)	Rho de Spearman
	No		Si			
	N	%	N	%		
Grupo A (1 a 4 años)	16	94,1	1	5,9		
Grupo B (5 a 9 años)	36	100,0	0	0,0	3,113	
Grupo C (10 a 14 años)	152	95,6	7	4,4	(0,211)	-0,047

Nota: Historias clínicas del INEN (2019-2021).

Se observa que dentro del grupo C, 152 pacientes no desarrollaron aloanticuerpos y 7 si desarrollaron, caso contrario al grupo A, donde solo 1 desarrolló aloanticuerpos y 16 no los desarrollaron, en el grupo B ninguno logró (36 pacientes) desarrollar aloanticuerpos. (ver figura 3)

Figura 3

Relación entre la frecuencia de aloanticuerpos y la edad de pacientes oncopediátricos transfundidos del INEN



Nota: Historias clínicas del INEN (2019-2021).

Según el análisis bivariado se aprecia que si existe una asociación estadísticamente significativa ($p=0,040$). Además, se observa que la relación fue débil ($Rho=0,132$). La frecuencia de aloanticuerpos fue mayor en el género masculino (fue observado en 7 pacientes) en comparación del género femenino (6,1% vs. 1,0% respectivamente) (ver tabla 5)

Tabla 5

Relación entre el desarrollo de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas según el género.

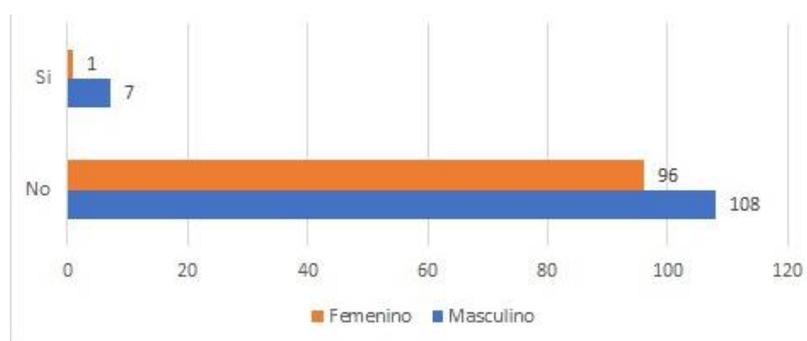
Género	Aloanticuerpos				Chi ² (p-valor)	Rho de Spearman
	No		Si			
	N	%	N	%		
Masculino	108	93,9	7	6,1	4,238	0,132
Femenino	96	99,0	1	1,0	(0,040)	

Nota: Historias clínicas del INEN (2019-2021).

Se evidencia que hubo mayor casos donde no se desarrolló de aloanticuerpos (93.9% en hombres y 99% en mujeres), mientras casos positivos solo representó 6.1% en hombres y 1% en mujeres. (Ver Figura 4)

Figura 4

Relación entre aloanticuerpos desarrollados y el género en pacientes oncopediátricos transfundidos del INEN



Nota: Historias clínicas del INEN (2019-2021).

La prueba de Chi cuadrado muestra una relación estadísticamente significativa ($p=0,009$). La prueba Rho de Spearman indica que la relación existente es de fuerza débil ($Rho=-0,205$). En las frecuencias se puede observar que la repetibilidad de aloanticuerpos fue

mayor en aquellos que presentaron de 5 a 10 paquetes globulares transfundidos (9,3%) y fue ligeramente menor en aquellos con más de 10 paquetes globulares transfundidos (8,7%). Solo el 0,7% de los pacientes con hasta 5 transfusiones desarrolló aloanticuerpos. (ver Tabla 6)

Tabla 6

Relación entre el desarrollo de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas según el número de paquete globulares transfundidos.

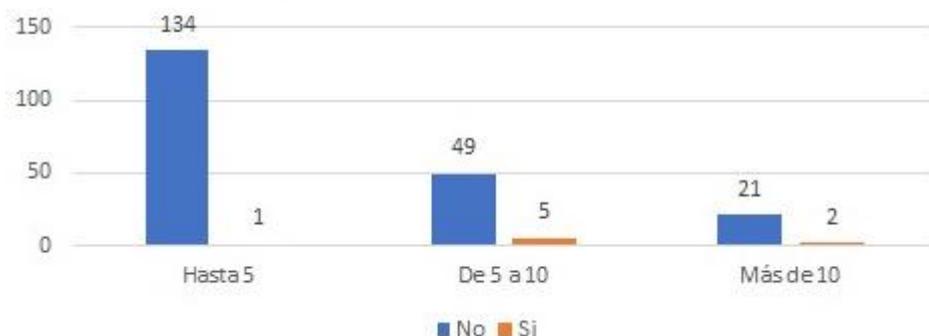
Número de concentrados de hematíes transfundidos	Aloanticuerpos				Chi ² (p-valor)	Rho de Spearman
	No		Si			
	N	%	N	%		
Hasta 5	134	99,3	1	0,7	9,418 (0,009)	-0,205
De 5 a 10	49	90,7	5	9,3		
Más de 10	21	91,3	2	8,7		

Nota: Historias clínicas del INEN (2019-2021).

Se puede observar que de los casos donde hubo desarrollo de aloanticuerpos, 1 paciente pertenece al grupo de menos de 5 transfusiones, 5 pacientes pertenecen al grupo de 5 a 10 transfusiones y 2 pacientes pertenecen al grupo de más de 10 transfusiones. Siendo el segundo grupo donde hubo mayor frecuencia. (ver Figura 5)

Figura 5

Relación entre el desarrollo de aloanticuerpos y el número de paquetes globulares transfundidos en pacientes oncopediátricos transfundidos del INEN



Nota: Historias clínicas del INEN (2019-2021).

La prueba estadística Chi cuadrado de Pearson dio como resultado un p-valor no significativo ($p > 0,05$) lo que indica que no existe una asociación estadísticamente significativa. Referente a las frecuencias se puede observar que los pacientes diagnosticados con linfomas y leucemias fueron los que presentaron la mayor frecuencia de aloanticuerpos (7,1% y 4% respectivamente). Los pacientes con neoplasias del sistema nervioso, hepáticos u osteocartilaginosos no mostraron casos de aloanticuerpos. Dentro del grupo otro tipo de cáncer (Tumor de Wilms, cáncer de testículo, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, sarcoma renal, entre otros). (Ver Tabla 7)

Tabla 7

Relación entre la frecuencia de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas según el tipo de cáncer diagnosticado.

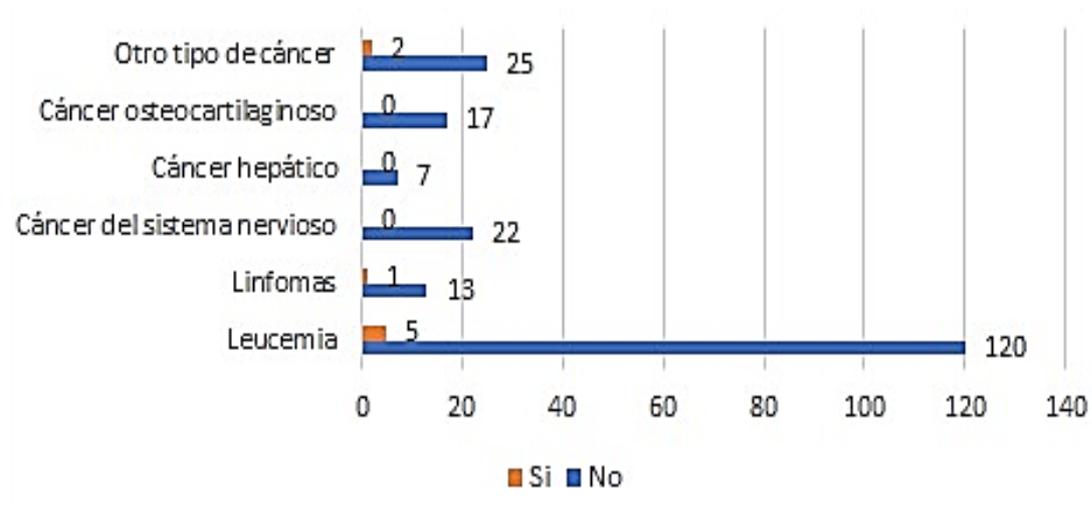
Tipo de cáncer diagnosticado	Aloanticuerpos				Chi ² (p-valor)	Rho de Spearman
	No		Si			
	N	%	N	%		
Leucemias	120	96,0	5	4,0		
Linfomas	13	92,9	1	7,1		
Cáncer del sistema nervioso	22	100,0	0	0,0	4,679	0,003
Cáncer hepático	7	100,0	0	0,0	(0,456)	
Cáncer osteocartilaginoso	17	100,0	0	0,0		
Otro tipo de cáncer	25	92,6	2	7,4		

Nota: Historias clínicas del INEN (2019-2021).

Se observa que el diagnóstico más frecuente en general fueron las leucemias y a nivel de casos positivos donde hubo desarrollo de aloanticuerpos, los diagnósticos más frecuentes fueron las linfomas (7.1%) y leucemias (4%). (Ver Figura 6)

Figura 6

Relación entre la frecuencia de aloanticuerpos y el tipo de cáncer diagnosticado en pacientes oncopediátricos del INEN



Nota: Historias clínicas del INEN (2019-2021).

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La aloinmunización se refiere al proceso por el cual el sistema inmunológico de una persona desarrolla una respuesta inmunológica contra los aloantígenos resistentes presentes en otra persona, en otras palabras, es la producción de pruebas por parte de un individuo en respuesta a la exposición a antígenos procedentes de otro individuo, si una persona recibe sangre de otro individuo que tiene un fenotipo diferente en sus glóbulos rojos, el sistema inmunológico del receptor puede reconocer esos antígenos como extraños y producir anticuerpos contra ellos; estos resultados pueden causar reacciones adversas, como la destrucción de los glóbulos rojos transfundidos (Bencomo, 2018). El estudio está basado en población pediátrica comprendida entre 0 a 14 años, con la finalidad de estimar la prevalencia y asociación con variables como: edad, género, número de paquetes globulares y diagnóstico. Los resultados de la presente investigación han demostrado que el aloanticuerpo más frecuente fue el *Anti-JK^a* y que tanto el género como el número de concentrados que se transfundieron ha estado asociado a la aloinmunización.

En nuestro estudio la prevalencia de aloinmunización en pacientes oncopediátricos fue de 3,7% (identificado en 8 pacientes), similar al que obtuvo Noor (2019), quien reportó una prevalencia de 3.2% en pacientes hemato-oncológicos, lo que implicaría que resultados similares se pueden obtener con otras enfermedades que requieren múltiples transfusiones.

El anticuerpo más frecuente pertenecía al sistema del grupo sanguíneo *Kidd*, siendo predominante el *Anti-JK^a* (1%), seguido por el *Anti-E*, *Anti-K* y *Anti-M* con un 0,5% cada uno, sin embargo en el 1,4% no se logró reportar el tipo de aloanticuerpo, lo cual se puede deber a su desaparición o porque su valor está por debajo del límite de detección la prueba respectiva, por lo que es importante implementar políticas de detección de aloanticuerpos. (Hendrickson; 2019), Estos resultados proporcionan información relevante sobre los aloanticuerpos

identificados en esta población específica, lo cual es importante para la gestión de transfusiones y el cuidado de los pacientes. Abe et al (2018), reportaron los mismos resultados (*anti- Jk^a*, *anti-M* y *anti-E*) y el más frecuente fue el *anti-Jk^a*. Sin embargo, Tasayco (2013) en un estudio realizado en 143 pacientes pediátricos, obtuvo 12,6% de aloanticuerpos, destacando el *anti- E*, *anti-Di^a*, *anti-C*, *anti-Jk^a*, *anti- e* y *anti-c*, observándose que los únicos dos aloanticuerpos específicos encontrados también en nuestro estudio fueron el *anti-JK^a* y *anti-E*; esto puede deberse al tipo de población estudiada, por lo que se sugiere realizar más estudios en la población pediátrica peruana.

La relación entre la prevalencia de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos y la edad no mostró una asociación estadísticamente significativa ($p > 0,05$), resultado similar a lo reportado por Tasayco (2013) no encontró asociación en el desarrollo de aloanticuerpos y la edad. Por lo que se puede recomendar realizar más estudios sobre la relación entre edad y especificidad de aloanticuerpos.

La relación entre la prevalencia de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos con el género, se pudo apreciar que el género masculino tuvo una asociación estadísticamente significativa ($p = 0.040$), lo que difiere con lo reportado por Verduín (2012), quién encontró que las mujeres presentaron una frecuencia mayor de aloinmunización de glóbulos rojos (27%), en comparación con los hombres; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas de riesgo entre mujeres y hombres en otros grupos evaluados, lo cual sugiere que la asociación entre el sexo y la aloinmunización puede depender del contexto clínico y la enfermedad específica, manifestando que estos resultados resaltan la importancia de considerar el género como un factor relevante en la evaluación y manejo de la aloinmunización en pacientes oncológicos pediátricos, y sugieren la necesidad de realizar más investigaciones para comprender mejor los mecanismos subyacentes y los factores de riesgo asociados.

La relación entre la prevalencia de aloanticuerpos y el número de paquetes globulares transfundidos mostraron una relación estadísticamente significativamente ($p= 0.09$). Zalpuri et. al. (2011), reportaron resultados similares en pacientes no aloinmunizados a quienes les realizaron transfusiones hasta determinar los aloanticuerpos por primera vez, encontrando una incidencia acumulada de aloinmunización del 1,0% con 5 unidades, del 2,4% con 10 unidades, del 3,4% con 20 unidades y del 6,5% con 40 unidades de glóbulos rojos transfundidos, a ocurrir tanto en varones como en mujeres, llegando a mencionar que existe una asociación entre el desarrollo de aloanticuerpos y el número de paquetes globulares. Poornima et al (2018), difiere con nuestros resultados, ellos reportaron que no hay una significativa asociación entre el desarrollo de aloinmunización y el número de paquetes globulares transfundidos, ya que todos los pacientes que formaron aloanticuerpos recibieron menos de 10 unidades de paquetes globulares. Sin embargo, nosotros encontramos que los pacientes que recibieron 10 a más transfusiones formaron aloanticuerpos, presentando una asociación entre ambas variables.

En la relación entre la frecuencia de aloinmunización según el tipo de cáncer diagnosticado, se presentó que no hubo una asociación estadísticamente significativa. Se observó que en los pacientes diagnosticados con linfomas, leucemias y otros tipos de cáncer (tumor de Wilms, cáncer de ovario, cáncer de testículo, etc.), la frecuencia de aloanticuerpos fue 7,1%, 4,1% y 7.4%, respectivamente. Se requieren más investigaciones para demostrar si hay una asociación y comprender mejor sus implicaciones clínicas. Resultado similar al nuestro son los indicados por Freitas et al. (2021), quienes señalaron que las leucemias y los linfomas fueron los tipos de enfermedades más predominantes donde detectaron aloanticuerpos (*anti-E*, *anti-c*, *anti-D*, *anti-K* y *anti-M*), de los cuales, nosotros determinamos el *anti-E*, *anti-K* y *anti-M*, y diferimos en el *anti-D* y *anti-c*.

VI. CONCLUSIONES

6.1. La prevalencia de aloinmunización en pacientes oncopediátricos transfundidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas fue del 3.7%. La especificidad de los aloanticuerpos presentes en este estudio fueron: *anti- Jk^a*, *anti-E*, *anti- K*, *anti-M*. Sin embargo, también se evidenció que hubo aloanticuerpos no determinados.

6.2. No se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre la prevalencia de aloanticuerpos según la edad.

6.3. Se presentó una asociación estadísticamente significativa según el género. El sexo masculino tuvo una mayor asociación frente a las mujeres.

6.4. Existe relación débil entre la prevalencia de aloanticuerpos según el número de paquetes globulares transfundidos. A mayor cantidad de paquetes globulares transfundidos mayor riesgo de formar aloanticuerpos.

6.5. No se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre las frecuencias de aloinmunización según el tipo de cáncer diagnosticado. Los tipos de diagnósticos más frecuentes fueron los linfomas (7.1%) y leucemias (4%)

VII. RECOMENDACIONES

7.1. Se recomienda al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Lima llevar a cabo un seguimiento epidemiológico riguroso de la incidencia de aloinmunización, estratificado por el tipo de cáncer diagnosticado en los pacientes. Para poder realizar una recopilación sistemática de datos sobre la prevalencia y la distribución de aloinmunización en distintos tipos de neoplasias malignas. Al realizar un análisis detallado de estos datos, el instituto podrá investigar posibles asociaciones y establecer correlaciones significativas entre determinados tipos de cáncer y la incidencia de aloinmunización, lo que facilitará la identificación de factores de riesgo específicos y la implementación de medidas preventivas adecuadas.

7.2. Promover el desarrollo de un programa a nivel nacional con el objetivo de tener registros digitales de los historiales transfusionales de todos los hospitales, ya que muchas veces, los pacientes al cambiar de institución no brindan la información requerida por desconocimiento o debido a que se olvidan.

7.3. Realizar más investigaciones sobre aloinmunización en pacientes pediátricos, ya que a nivel nacional no hay muchos estudios, tener en cuenta trabajar con muestras grandes representativas en un periodo largo de tiempo y si es posible trabajar con diagnósticos de algún tipo de cáncer específico.

VIII. REFERENCIAS

- Abbas, A., Andrew, L., & Shiv, P. (2015). *Inmunología celular y molecular*. Elsevier.
- Afonso, T. F., Oliveira, A. R. D., Alves, M. D., & Vasconcellos, C. M. M. (2021). Perfil de aloinmunización en pacientes oncológicos. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, 13(05), 05–19.
- Ajmani, P. S. (2020). *Immunohematology and blood banking: Principles and practice* (1a ed.). Springer.
- Allen, F. H., JUN, Diamond, L. K., & Niedziela, B. (1951). A new blood-group antigen. *Nature*, 167(4247), 482–482.
- American Association of Blood Banks. (2012). *Manual técnico*. Asociación Argetina de Hemoterapia e Inmunohematología.
- Aristizábal, J. M. A., & Torres, J. D. (2007). *Universidad de Antioquia Colombia*. Redalyc.org. <https://www.redalyc.org/pdf/1805/180513860004.pdf>
- Balbuena-Merle, R. I., Nazario-Delgado, C. M., Rosario-Rosado, R. V., Millán-Tapia, D., & Climent-Peris, C. (2020). Red blood cell alloimmunization in pediatric sickle cell disease population of Puerto Rico: An observational study. *Annals of Laboratory Medicine*, 40(2), 187–189.
- Bencomo, A. (2018). Aloinmunización en la drepanocitosis: una definición pendiente. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 34(03), 44–46. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892018000300001&lng=es&nrm=iso

- Bermúdez López, Paula Auxiliadora; Castellon Sánchez, Yara de los Ángeles y Ocón Centeno, Yocsan Abimelek (2016). *Frecuencia de anticuerpos irregulares en niños politransfundidos en el departamento de Hemato - oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", Managua Enero-Marzo 2016*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua]. Repositorio Institucional UNAN. <https://repositorio.unan.edu.ni/8606/>
- Beverung, L. M., Strouse, J. J., Hulbert, M. L., Neville, K., Liem, R. I., Inusa, B., Fuh, B., King, A., Meier, E. R., Casella, J., DeBaun, M. R., Panepinto, J. A., & SIT trial investigators. (2015). Health-related quality of life in children with sickle cell anemia: impact of blood transfusion therapy: Blood Transfusion and HRQL in Children with SCA. *American Journal of Hematology*, *90*(2), 139–143.
- Bierman, P. J., Sweetenham, J. W., Loberiza, F. R., Jr, Taghipour, G., Lazarus, H. M., Rizzo, J. D., Schmitz, N., van Besien, K., Vose, J. M., Horowitz, M., Goldstone, A., & Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. (2003). Syngeneic hematopoietic stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a comparison with allogeneic and autologous transplantation--The Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *21*(20), 3744–3753.
- Brantley, S. G., & Ramsey, G. (1988). Red cell alloimmunization in multitransfused HLA-typed patients. *Transfusion*, *28*(5), 463–466.

- Buitenkamp, T. D., Izraeli, S., Zimmermann, M., Forestier, E., Heerema, N. A., van den Heuvel-Eibrink, M. M., Pieters, R., Korbijn, C. M., Silverman, L. B., Schmiegelow, K., Liang, D.-C., Horibe, K., Arico, M., Biondi, A., Basso, G., Rabin, K. R., Schrappe, M., Cario, G., Mann, G., ... Zwaan, C. M. (2014). Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood*, *123*(1), 70–77.
- Celli, R., Schulz, W., Hendrickson, J. E., & Tormey, C. A. (2017). A novel network analysis tool to identify relationships between disease states and risks for red blood cell alloimmunization. *Vox Sanguinis*, *112*(5), 469–472.
- Checa Torres, José. (2013). Determinación de la frecuencia de aloanticuerpos en pacientes hematológicos multitransfundidos que acuden a dos centros de salud en Quito, en el año 2012. [Tesis de pregrado, Pontificia Universidad Católica del Ecuador]. Repositorio Institucional PUCE. <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/5681>
- Cortés, A., Muñiz, E., & León, G. (2014). *Inmunoematología básica y aplicada*. GCIAMT.
- Cotruello, C. A., Biondi, C., García, S., Di Monáco, R., & A., R. (Eds.). (2021). *GENETICA MOLECULAR DEL SISTEMA RH. IMPORTANCIA CLINICA*. Sociedad Iberoamericana de Información Científica. <https://www.siicsalud.com/des/expertoimpreso.php/68689>
- Da Costa, D. C., Pellegrino, J., Jr, Guelsin, G. A. S., Ribeiro, K. A. R., Gilli, S. C. O., & Castilho, L. (2013). Molecular matching of red blood cells is superior to serological matching in sickle cell disease patients. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, *35*(1), 35–38.

- Daniels, G. (2013). *Human Blood Groups: Daniels/human blood groups* (3a ed.). Wiley-Blackwell.
- Dean, L. (2005). *Blood Groups and Red Cell Antigens*.
- DeBaun, M. R., Gordon, M., McKinstry, R. C., Noetzel, M. J., White, D. A., Sarnaik, S. A., Meier, E. R., Howard, T. H., Majumdar, S., Inusa, B. P. D., Telfer, P. T., Kirby-Allen, M., McCavit, T. L., Kamdem, A., Airewele, G., Woods, G. M., Berman, B., Panepinto, J. A., Fuh, B. R., ... Casella, J. F. (2014). Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *The New England Journal of Medicine*, *371*(8), 699–710.
- Delves, P. J., & Roitt, I. (2003). *Inmunologia. Fundamentos*. Editorial Medica Panamericana.
- Denomme, G. A. (2015). Kell and Kx blood group systems. *Immunohematology*, *31*(1), 14–19.
- Dhawan, H. K., Kumawat, V., Marwaha, N., Sharma, R. R., Sachdev, S., Bansal, D., Marwaha, R. K., & Arora, S. (2014). Alloimmunization and autoimmunization in transfusion dependent thalassemia major patients: Study on 319 patients. *Asian Journal of Transfusion Science*, *8*(2), 84–88.
- Donato Hugo, Rosso Amadeo, Rossi Néstor, Buys MA, Rapetti María Cristina. (2003). *Adenomegalias en niños. Normas de diagnóstico y tratamiento*. Arch.argent.pediatr. <https://sap.org.ar/uploads/consensos/adenomegalias-en-ni-ntildeos-normas-de-diagn-oacutestico-y-tratamiento.pdf>
- Freitas Alfonso, T., Ribeiro De Oliveira, A., Drummond Alves, M., & Moura Vasconcellos, C. M. (2021). Perfil de aloinmunización en pacientes oncológicos. *Revista Científica*

Multidisciplinar Núcleo Do Conhecimento, 13(05), 05–19.
<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/salud/perfil-de-aloinmunizacion>

Fozza, C., Longu, F., Contini, S., Galleu, A., Viridis, P., Bonfigli, S., Murineddu, M., Gabbas, A., & Longinotti, M. (2012). Patients with early-stage myelodysplastic syndromes show increased frequency of CD4+CD25+CD127(low) regulatory T cells. *Acta Haematologica*, 128(3), 178–182.

García, C. A. A. (2009). *Sistema de grupo sanguíneo ABO*. Medigraphic.com.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2009/myl097-8c.pdf>

Grispan, S. (s/f). *GRUPOS SANGUÍNEOS ABO Y Rh*. Bvs.hn. Recuperado el 2 de septiembre de 2023, de <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/1983/pdf/Vol51-3-1983-6.pdf>

Hamilton, J. R. (2015). Kidd blood group system: a review. *Immunohematology*, 31(1), 29–35.

Harmening, D. M. (2018). *Modern blood banking & transfusion practices* (7a ed.). F.A. Davis Company.

Hendrickson, J. E. (2020). Recipient factors influencing red blood cell alloimmunization. *ISBT Science Series*, 15(1), 194–200.

Hendrickson, J. E., & Tormey, C. A. (2016a). Red blood cell antibodies in hematology/oncology patients: Interpretation of immunohematologic tests and clinical significance of detected antibodies. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 30(3), 635–651.

Hendrickson, J. E., & Tormey, C. A. (2016b). Understanding red blood cell alloimmunization triggers. *Hematology*, 2016(1), 446–451.

- Hillyer, Silverstein, Ness, & Roback, A. y. (2007). *Blood banking and transfusion medicine*. Churchill Livingstone Elsevier.
- Ho, H. K., Ha, S. Y., Lam, C. K., Chan, G. C., Lee, T. L., Chiang, A. K., & Lau, Y. L. (2001). Alloimmunization in Hong Kong southern Chinese transfusion-dependent thalassemia patients. *Blood*, 97(12), 3999–4000.
- Kordasti, S. Y., Afzali, B., Lim, Z., Ingram, W., Hayden, J., Barber, L., Matthews, K., Chelliah, R., Guinn, B., Lombardi, G., Farzaneh, F., & Mufti, G. J. (2009). IL-17-producing CD4(+) T cells, pro-inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk myelodysplastic syndrome. *British Journal of Haematology*, 145(1), 64–72.
- Lassaletta, Á., & Madero, L. (2004). Linfomas. *Anales de Pediatría Continuada*, 2(3), 146–152.
- Lassaletta Atienza, A. (s/f). *Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda*. *Pediatriaintegral.es*. Recuperado el 26 de octubre de 2021, de https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx06/03/n6-380-389_Lassaletta.pdf
- Linares G, J. (1986). *Inmunoematología y transfusion: principios y procedimientos*. Cromotip.
- Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin*. (s/f). *Pediatriaintegral.es*. Recuperado el 27 de octubre de 2021, de <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-antteriores/publicacion-2012-07/linfomas-de-hodgkin-y-hodgkin/>
- López Andreu, J. A., & Pellicer, C. (1999). *Factores genéticos asociados a*. *Aeped.es*. <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/50-1-2.pdf>

- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Kleihues, P., & Ellison, D. W. (2016). The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathologica*, *131*(6), 803–820.
- Luna-González, J. (2005). Anticuerpos irregulares, su importancia en medicina transfusional. *Revista Médica del Instituto Mexicano*, *43*(2005), 17–20. <https://www.redalyc.org/pdf/4577/457745546005.pdf>
- Mangwana, S., Kacker, A., & Simon, N. (2019). Red cell alloimmunization in multi-transfused, oncology patients: Risks and management. *Global Journal of Transfusion Medicine*, *4*, 74–78. https://doi.org/10.4103/GJTM.GJTM_11_19
- Marsh, W. L., & Redman, C. M. (1990). The Kell blood group system: a review. *Transfusion*, *30*(2), 158–167.
- Mejía-Aranguré, J. M., Ortega-Álvarez, M. C., & Fajardo-Gutiérrez, A. (2005). Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 2. *Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, *43*(5), 401–409.
- Mosquera Plata, Alejandro Samuel (2016). *Prevalencia de anticuerpos irregulares en pacientes politransfundidos en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz en el período 2012-2015*. [Tesis de pregrado, Universidad Central del Ecuador]. Repositorio Institucional UCE. <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/9610>
- Natukunda, B. (2012). Red blood cell alloimmunization and antigen matching in sickle cell disease - the African perspective: Alloimmunization and Antigen Matching in Africa. *ISBT Science Series*, *7*(1), 129–133.

- Nickel, R. S., Horan, J. T., Fasano, R. M., Meyer, E., Josephson, C. D., Winkler, A. M., Yee, M. E. M., Kean, L. S., & Hendrickson, J. E. (2015). Immunophenotypic parameters and RBC alloimmunization in children with sickle cell disease on chronic transfusion: RBC alloimmunization in SCD. *American Journal of Hematology*, *90*(12), 1135–1141.
- Noor, N. H. M., Arifin, N., & Hassan y Rapiaah Mustaffa, M. N. (2019). Red cell alloimmunization among haemato-oncologic patients in a teaching hospital in Malaysia. *The Kandy medical journal*, *28*(1), 41.
- Pahuja, S., Pujani, M., Gupta, S. K., Chandra, J., & Jain, M. (2010). Alloimmunization and red cell autoimmunization in multitransfused thalasseemics of Indian origin. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*, *15*(3), 174–177.
- Pandey, H., Das, S. S., & Chaudhary, R. (2014). Red cell alloimmunization in transfused patients: A silent epidemic revisited. *Asian Journal of Transfusion Science*, *8*(2), 75–77.
- Perez, Yessenia; Reyna V. Patrones de anticuerpos antinucleares en pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad autoinmune del Laboratorio SYNLAB, 2020 - 2021 [Internet]. Universidad Continental; 2023. Available from: https://repositorio.continental.edu.pe/bitstream/20.500.12394/12861/5/IV_FCS_508_TE_Perez_Reyna_2023.pdf
- Peris-Bonet, R., Martínez-García, C., Lacour, B., Petrovich, S., Giner-Ripoll, B., Navajas, A., & Steliarova-Foucher, E. (2006). Childhood central nervous system tumours--incidence and survival in Europe (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, *42*(13), 2064–2080.

- Picard, C., Frassati, C., Basire, A., Buhler, S., Galicher, V., Ferrera, V., Reviron, D., Zappitelli, J.-P., Bailly, P., & Chiaroni, J. (2009). Positive association of DRB1 04 and DRB1 15 alleles with Fya immunization in a Southern European population. *Transfusion*, *49*(11), 2412–2417.
- Plaut, G., Ikin, E. W., Mourant, A. E., Sanger, R., & Race, R. R. (1953). A new blood-group antibody, anti Jkb. *Nature*, *171*(4349), 431.
- Poornima, A. P., Fazal, S., Shaiji, P. S., Usha, K. C., & Kailas, L. (2019). Red blood cell alloimmunization in multitransfused pediatric population in a tertiary care hospital. *Indian Journal of Pediatrics*, *86*(3), 245–249.
- Pui, C.-H., & Evans, W. E. (2013). A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in Hematology*, *50*(3), 185–196.
- Ramanauskienė, E., Labanauskas, L., Verkauskienė, R., & Šileikienė, R. (2014). Early development of endocrine and metabolic consequences after treatment of central nervous system tumors in children. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, *50*(5), 275–280.
- Rangel-Vega, A., Villano-Castillejos, J. C., López-Facio, E. E., Covarrubias-Espinoza, G., & Rendón-García, H. (2013). *Linfomas en Pediatría. Abordaje Clínico. Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora*. Medigraphic.com. <https://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2013/bis131h.pdf>
- Rodrigues, L., Barbosa, A., Barbosa, C., Pereira, J., Novello, R., Pessôa, V., & Ferreira, A. C. (2015). Transfusión de hemocomponentes en niños: ¿qué, cuándo y cómo usar? *Residência Pediátrica*, *5*(1), 14–20.

- Sánchez de Toledo Codina, J., & Sábado Álvarez, C. (2012). Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. *Pediatría integral*, 463–474.
- Sans-Sabrafen, J., Besses, C., & Vives, J. L. (2006). *Hematología Clínica*. Elsevier.
- Schonewille, H., Haak, H. L., & van Zijl, A. M. (1999). Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion*, 39(7), 763–771.
- Sierrasesumaga, L. (2006). Linfoma de Hodgkin y Linfomas no Hodgkin. En *Tratado de oncología pediátrica* (pp. 365–412). Pearson Educacion.
- Singhal, D., Kutyna, M. M., Chhetri, R., Wee, L. Y. A., Hague, S., Nath, L., Nath, S. V., Sinha, R., Wickham, N., Lewis, I. D., Ross, D. M., Bardy, P. G., To, L. B., Reynolds, J., Wood, E. M., Roxby, D. J., & Hiwase, D. K. (2017). Red cell alloimmunization is associated with development of autoantibodies and increased red cell transfusion requirements in myelodysplastic syndrome. *Haematologica*, 102(12), 2021–2029.
- Solh, Z., Athale, U., Arnold, D. M., Cook, R. J., Foley, R., & Heddle, N. M. (2016). Transfusion-related alloimmunization in children: epidemiology and effects of chemotherapy. *Vox Sanguinis*, 111(3), 299–307.
- Soria, M. E. (2019). Linfomas no Hodgkin en niños, adolescentes y adultos jóvenes: nuevos desafíos. *HEMATOLOGÍA*, 39–53.
- Soyano, A., & Müller, A. (2014). El antígeno Diego alcanza los 60 años de edad: su descubrimiento y desarrollo. *Gaceta medica*, 122, 46–52.
- Spreafico, F., Bongarzone, I., Pizzamiglio, S., Magni, R., Taverna, E., De Bortoli, M., Ciniselli, C. M., Barzanò, E., Biassoni, V., Luchini, A., Liotta, L. A., Zhou, W., Signore, M.,

- Verderio, P., & Massimino, M. (2017). Proteomic analysis of cerebrospinal fluid from children with central nervous system tumors identifies candidate proteins relating to tumor metastatic spread. *Oncotarget*, 8(28), 46177–46190.
- Stack, G., & Tormey, C. A. (2016). Detection rate of blood group alloimmunization based on real-world testing practices and kinetics of antibody induction and evanescence. *Transfusion*, 56(11), 2662–2667.
- Strauss, R. G., Johnson, K., Cress, G., & Cordle, D. G. (2000). Alloimmunization in preterm infants after repeated transfusions of WBC-reduced RBCs from the same donor. *Transfusion*, 40(12), 1463–1468.
- Tasayco Barrios, A. (2013). *Detección de anticuerpos inesperados y sus especificidades en pacientes politransfundidos del Hospital Edgardo Rebagliati Martins EsSalud* [Trabajo de investigación, Universidad Nacional Mayor de San Marcos]. Repositorio Institucional UNMSM. <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/14117>
- Tasian, S. K., Loh, M. L., & Hunger, S. P. (2015). Childhood acute lymphoblastic leukemia: Integrating genomics into therapy: Childhood ALL Genomics. *Cancer*, 121(20), 3577–3590.
- Tormey, C. A., & Stack, G. (2009a). Immunogenicity of blood group antigens: a mathematical model corrected for antibody evanescence with exclusion of naturally occurring and pregnancy-related antibodies. *Blood*, 114(19), 4279–4282.
- Tormey, C. A., & Stack, G. (2009b). The persistence and evanescence of blood group alloantibodies in men. *Transfusion*, 49(3), 505–512.

- Toro-Moreno, A. C., Serna-Velez, L., Gallego-González, D., Jaramillo-Jaramillo, L. I., Martínez-Sánchez, L. M., & Álvarez-Hernández, L. F. (2017). Tumores de Sistema Nervioso Central en Pediatría: Presente y Futuro del Abordaje Diagnóstico. *Revista ecuatoriana de neurología*, 26(3), 283–288.
- Trujillo, Y., Arce, S., Viguera, R., Martínez, I., & Victor, W. (2018). El complejo mayor de histocompatibilidad. Organización genética, estructura, localización y función. *Revista panorama*, 13(1), 69–73
- Vela, F. (2004). Linfomas No Hodgkin y enfermedad de Hodgkin. *Pediatría Integral*, VIII(6), 475–86.
- Zalpuri, S., Zwaginga, J. J., le Cessie, S., Elshuis, J., Schonewille, H., & van der Bom, J. G. (2012). Red-blood-cell alloimmunization and number of red-blood-cell transfusions: RBC alloimmunization and transfusion exposure. *Vox Sanguinis*, 102(2), 144–149.

IX. ANEXOS

Anexo A. Matriz de Consistencia

PROBLEMAS	OBJETIVOS	VARIABLES E INDICADORES
<p>GENERAL: ¿Cuál será la prevalencia de aloinmunización en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima durante el periodo 2019-2021?</p> <p>ESPECÍFICOS:</p> <p>PE1: ¿Cuál será la especificidad de los aloanticuerpos presentes en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima durante el periodo 2019-2021?</p> <p>OE2: ¿Cuál es la relación entre prevalencia de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos y la edad?</p> <p>OE3: ¿Cuál es la relación entre prevalencia de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos y el género?</p> <p>OE4: ¿Cuál es la relación entre prevalencia aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos y el número de concentrados de hematíes transfundidos?</p> <p>OE5: ¿Cuál es la relación entre prevalencia aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos según el tipo de cáncer y que diagnóstico es el más frecuente?</p>	<p>GENERAL: Determinar la prevalencia de aloinmunización en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima durante el periodo 2019-2021.</p> <p>ESPECÍFICOS:</p> <p>OE1: Determinar la especificidad de los aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima durante el periodo 2019-2021.</p> <p>OE2: Determinar la relación entre el desarrollo de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas según la edad.</p> <p>OE3: Determinar la relación entre el desarrollo de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas según el género.</p> <p>OE4: Determinar la relación entre el desarrollo de aloanticuerpos en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas según el número de concentrados de hematíes transfundidos.</p> <p>OE5: Establecer la tasa de aloinmunización en pacientes oncopediátricos transfundidos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas según el tipo de cáncer y determinar que diagnóstico es el más frecuente</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Variable de estudio <ul style="list-style-type: none"> • Aloinmunización <ul style="list-style-type: none"> ○ Presencia de aloanticuerpos ○ Especificidad de aloanticuerpos • Variables de caracterización <ul style="list-style-type: none"> • Edad • Género • Número de paquetes globulares transfundidos • Diagnóstico de algún tipo de cáncer

Diseño metodológico	Población y Muestra	Técnicas e Instrumentos
<p>-Nivel: Relacional</p> <p>-Tipo de Investigación: Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo</p>	<p>Población: Conformada por 420 pacientes receptores oncopediátricos que reciben transfusiones de paquetes globulares, cuya solicitud provenga del servicio de Banco de sangre del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2019-2021.</p> <p>Criterios de inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes oncopediátricos atendidos en el servicio de Banco de sangre del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, cuya edad este comprendida entre 0 a 14 años, durante el periodo que comprenda el estudio. • Pacientes oncopediátricos a los que se les realizó una o más transfusiones en el servicio de Banco de sangre durante el periodo del estudio <p>Criterios de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes mayores de edad • Pacientes oncopediátricos que no hayan recibido alguna transfusión • Pacientes oncopediátricos que condiciones reumatológicas, inmunodeficiencias y/o anemias autoinmunes. <p>Muestra: Sin muestra</p> <p>Muestreo: No requerido</p>	<p>Técnica: Revisión documental</p> <p>Software estadístico: SPSS v26.0</p> <p>Instrumento: Hoja de recolección de datos</p>

Anexo B. Hoja de Recolección de datos

Historia
clínica

Género

Edad

Tipo de cáncer

Número de transfusiones de
paquetes globulares

Presencia de
anticuerpos

Especificidad de
anticuerpos

Número de anticuerpos

Género	Edad	#_paquete_globu_tranf	Dx_cáncer	Presencia de aloac	Espec_AloAc	numero de aloac
1	11		7	1 SI	anti-e	1
1	12		7	1 NO	NO	
1	11		2	1 NO	NO	
1	11		2	6 SI	NO ESPEC	1
1	14		1	2 SI	NO ESPEC	1
1	10		10	1 SI	ANTI- M	1
1	13		9	5 NO		
1	11		3	1 SI	ANTI-JKA	1
2	13		8	1 SI	ANTI- JKA	1
1	10		11	6 SI	NO ESPEC	1
1	3		22	1 SI	ANTI- K	1
2	10		3	6 NO	NO	
2	14		5	2 NO	NO	
2	10		14	4 NO	NO	
1	13		6	1 NO	NO	
2	1		4	6 NO	NO	
1	9		2	2 NO	NO	
1	9		2	1 NO	NO	
2	12		2	3 NO	NO	
1	9		10	1 NO	NO	
1	9		4	1 NO	NO	
2	9		4	1 NO	NO	
1	14		11	6 NO	NO	
2	12		7	1 NO	NO	
1	12		6	3 NO	NO	
1	12		1	1 NO	NO	
2	14		1	6 NO	NO	

1	10	1	1	NO	NO
1	12	2	1	NO	NO
2	14	14	1	NO	NO
1	13	2	1	NO	NO
2	12	5	1	NO	NO
1	10	3	6	NO	NO
1	10	15	1	NO	NO
2	13	17	6	NO	NO
1	14	4	2	NO	NO
2	9	11	1	NO	NO
2	11	12	1	NO	NO
2	9	2	1	NO	NO
2	11	23	6	NO	NO
1	9	16	1	NO	NO
2	14	10	4	NO	NO
2	14	2	5	NO	NO
1	9	7	1	NO	NO
2	13	3	5	NO	NO
1	13	12	5	NO	NO
1	14	11	1	NO	NO
2	1	4	6	NO	NO
1	13	5	1	NO	NO
2	12	8	1	NO	NO
2	14	2	5	NO	NO
2	11	12	1	NO	NO
2	9	16	1	NO	NO
2	9	3	1	NO	NO

1	10	5	1	NO	NO	
2	13	9	5	NO	NO	
2	12	11	5	NO	NO	
2	10	3	1	NO	NO	
1	10	3	1	NO	NO	
2	11	7	1	NO	NO	
2	10	7	2	NO	NO	
2	14	15	1	NO	NO	
1	10	3	1	NO	NO	
1	10	5	1	NO	NO	
2	1 MES	1	4	NO	NO	
2	14	2	1	NO	NO	
1	14	2	1	NO	NO	
2	11	6	1	NO	NO	
2	14	2	6	NO	NO	
2	10	1	4	NO	NO	
1	11	4	2	NO	NO	
2	9	3	1	NO	NO	
1	11	9	1	NO	NO	
2	13	2	5	NO	NO	
1	11	4	6	NO	NO	
1	11	5	1	NO	NO	
1	4	1	1	NO	NO	
2	1	7	6	NO	NO	
2	12	15	1	NO	NO	
1	10	16	1	NO	NO	
1	10	21	1	NO	NO	

2	9	5	1	NO	NO	
1	9	11	1	NO	NO	
1	7	2	6	NO	NO	
1	1	10	6	NO	NO	
2	9	7	1	NO	NO	
1	9	2	3	NO	NO	
1	13	12	1	NO	NO	
2	9	9	4	NO	NO	
2	11	1	3	NO	NO	
1	11	11	1	NO	NO	
2	10	5	1	NO	NO	
2	14	2	1	NO	NO	
2	13	1	1	NO	NO	
1	9	5	1	NO	NO	
2	14	7	1	NO	NO	
2	13	4	5	NO	NO	
2	12	2	1	NO	NO	
1	10	3	1	NO	NO	
2	10	1	6	NO	NO	
1	9	4	1	NO	NO	
2	13	5	1	NO	NO	
1	10	2	6	NO	NO	
2	11	2	2	NO	NO	
1	12	5	5	NO	NO	
2	1	7	1	NO	NO	
1	8	4	1	NO	NO	
1	11	1	1	NO	NO	

1	10	11	1	NO	NO	
1	14	4	1	NO	NO	
1	10	8	1	NO	NO	
2	13	2	5	NO	NO	
2	10	5	5	NO	NO	
1	2 MESES	2	4	NO	NO	
1	1	1	6	NO	NO	
2	14	8	1	NO	NO	
1	12	4	2	NO	NO	
2	14	1	5	NO	NO	
2	9	1	3	NO	NO	
1	11	6	2	NO	NO	
1	14	1	1	NO	NO	
1	13	3	2	NO	NO	
1	9	10	6	NO	NO	
1	10	2	1	NO	NO	
2	13	9	5	NO	NO	
2	12	3	6	NO	NO	
1	13	2	3	NO	NO	
2	10	4	6	NO	NO	
2	12	8	1	NO	NO	
1	11	5	2	NO	NO	
2	10	4	1	NO	NO	
1	12	4	5	NO	NO	
1	11	3	1	NO	NO	
1	1	2	6	NO	NO	
1	11	4	2	NO	NO	

2	12	7	1	NO	NO	
2	13	7	1	NO	NO	
1	9	4	1	NO	NO	
1	9	1	1	NO	NO	
1	13	2	3	NO	NO	
2	13	2	1	NO	NO	
2	11	5	3	NO	NO	
2	13	8	1	NO	NO	
1	10	4	1	NO	NO	
2	10	2	1	NO	NO	
1	14	2	1	NO	NO	
1	10	2	1	NO	NO	
1	13	1	3	NO	NO	
1	10	1	3	NO	NO	
1	12	1	1	NO	NO	
1	14	1	1	NO	NO	
2	9	2	5	NO	NO	
2	1	9	1	NO	NO	
2	1	2	6	NO	NO	
1	10	8	1	NO	NO	
2	12	3	3	NO	NO	
2	13	5	1	NO	NO	
1	11	2	1	NO	NO	
1	12	7	3	NO	NO	
2	11	2	1	NO	NO	
1	14	7	1	NO	NO	
1	11	2	1	NO	NO	

1	13	8	3	NO	NO	
2	9	4	1	NO	NO	
1	11	4	1	NO	NO	
1	11	5	1	NO	NO	
1	11	7	1	NO	NO	
1	10	2	1	NO	NO	
1	9	1	3	NO	NO	
1	13	6	5	NO	NO	
1	13	4	1	NO	NO	
1	9	3	1	NO	NO	
1	11	1	3	NO	NO	
2	12	10	1	NO	NO	
2	12	1	1	NO	NO	
2	1	3	6	NO	NO	
1	14	2	1	NO	NO	
1	9	4	1	NO	NO	
1	11	7	1	NO	NO	
1	14	3	1	NO	NO	
1	10	2	1	NO	NO	
2	9	1	2	NO	NO	
2	11	8	3	NO	NO	
2	11	6	1	NO	NO	
2	1	11	1	NO	NO	
1	12	5	1	NO	NO	
1	13	5	1	NO	NO	
1	12	1	2	NO	NO	
1	14	10	1	NO	NO	

2	11	5	1	NO	NO	
2	9	4	1	NO	NO	
2	9	2	6	NO	NO	
2	14	2	3	NO	NO	
2	14	4	1	NO	NO	
1	14	6	1	NO	NO	
1	14	6	1	NO	NO	
1	12	1	6	NO	NO	
2	1	3	6	NO	NO	
1	9	1	1	NO	NO	
2	14	10	1	NO	NO	
2	10	5	1	NO	NO	
1	13	7	1	NO	NO	
1	11	2	1	NO	NO	
2	1	8	1	NO	NO	
2	12	6	3	NO	NO	
1	12	10	3	NO	NO	
2	13	4	5	NO	NO	
2	11	1	3	NO	NO	
1	8	3	1	NO	NO	
1	9	6	1	NO	NO	
2	11	6	1	NO	NO	
2	13	4	1	NO	NO	