



Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba
15 al 19 de mayo de 2023

Reacciones adversas a la terapia con hemocomponentes en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

Dra. MSc Daymi Serpa Almaguer¹
Dr. MSc Jesús Lázaro Diego de La Campa²
Dr: MCs Julio Antonio López Silva³
Lic. Yaqueline Morales Novo⁴
Dr. MSc Yamila Adams Villalón⁵

¹ Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba, dayserpa@infomed.sld.cu

² Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba, diego@infomed.sld.cu

³ Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba, jalsilva@infomed.sld.cu

⁴ Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba, ylmn@infomed.sld.cu

⁵ Hospital de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba, yamila.adams78@gmail.com

Resumen:

Introducción: La hemoterapia es un método terapéutico que es globalmente aceptado y efectivo sin embargo aproximadamente del 1-3% de los eventos transfusionales están asociados a reacciones adversas. **Objetivo:** Caracterizar las reacciones postransfusionales en los pacientes atendidos en el servicio de transfusiones. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo longitudinal prospectivo en el Hospital “Hermanos Ameijeiras” durante el período de enero de 2018 a diciembre de 2020. **Resultados:** La incidencia de efectos no deseados se determinó en un 3.21 por cada 1000 unidades. Las féminas representaron un 57.14 % de los pacientes atendidos y el grupo de mayores de 69 el más frecuente (30.47%). El grupo O positivo estuvo asociado al 48.57% de las reacciones observadas y el concentrado de eritrocitos el componente implicado en el 73.33% de los casos. La mayor frecuencia de aparición de reacción a la infusión por componente específico fue atribuible en un 1.29% a las plaquetas obtenidas por aféresis y todos los hemocomponentes fueron trazables hasta su despacho o producción. El 83% de los eventos fueron de gravedad 1 y el más observado fue la reacción alérgica en 39.04%. La imputabilidad de la reacción a la transfusión resultó en un 65.71% probable y en un 9.52% seguro. **Conclusiones:** La terapia transfusional es una práctica bastante segura con una baja incidencia de efectos adversos que depende íntimamente de la búsqueda activa de los mismos.

Palabras clave: *Transfusión, Efecto Adverso, Hemocomponentes, Aloinmunización*

INTRODUCCIÓN

Las transfusiones sanguíneas pueden salvar o mantener una vida. Son un tratamiento transitorio o no definitivo y deben considerarse como un trasplante de tejido con vida corta y auto limitada. ^(1, 2,3)

Las grandes diferencias que exhiben los reportes de efectos adversos relacionados a la transfusión ha llevado a los organismos internacionales a proponer la implementación de sistema de gestión que permita la vigilancia de toda la cadena transfusional desde el donante y el receptor. ^(4,5)

La Hemovigilancia como un sistema de seguridad, tiene años de desarrollo en otros países, predominantemente en Europa. ⁽⁵⁾ El término fue utilizado por primera vez en Francia en 1991, extendiéndose paulatinamente al resto de los países de la Unión Europea, y a otros países como Japón, Canadá, EE.UU. y en Latinoamérica, Brasil y Colombia

A pesar de los esfuerzos unificadores el alcance de los sistemas de Hemovigilancia varía de acuerdo a su implementación en cada país. ⁽⁶⁻¹¹⁾

En Cuba a pesar de existir un Programa Nacional de Sangre y de la creación de los Comités de Medicina Transfusional Institucionales persisten algunas debilidades a la hora de abordar la Hemovigilancia. ^(12,13) La instauración de un programa piloto de Hemovigilancia Regional (2003-2009) en la provincia de Matanzas liderado por la Dra. Hilda María Ballester Santovenia demostró los beneficios de su implementación. ^(14,15) La experiencia de esta intervención permitió el establecimiento de un consenso en cuanto a la necesidad del reporte de los efectos adversos relacionados con la transfusión y la unificación de los criterios a reportar. A pesar de los avances en esta materia todavía no contamos con un Sistema Nacional de Hemovigilancia. ⁽¹⁶⁾

En Cuba no contamos con datos estadísticos nacionales que permitan establecer la incidencia ni calcular los riesgos relativos a la práctica transfusional. Es ampliamente asumido que la mayor cantidad de complicaciones no infecciosas de las transfusiones son no reconocidas y no reportadas. ⁽⁹⁻¹¹⁾

Este trabajo tiene como objetivo la caracterización de las reacciones adversas a la transfusión en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras en el período de enero de 2018 a diciembre de 2020.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal prospectivo en el Hospital “Hermanos Ameijeiras” durante el período de enero de 2018 a diciembre de 2020 con el propósito de caracterizar las reacciones postransfusionales en los pacientes atendidos en el servicio de transfusiones del Hospital Hermanos Ameijeiras. La muestra estuvo conformada de los pacientes que sufrieron reacciones transfusionales en el Hospital Hermanos Ameijeiras durante el período de enero de 2018 a diciembre de 2020 que fuera notificada por al Servicio de Transfusiones de manera oportuna para su correcta identificación y estudio previa firma del consentimiento informado a participar en el estudio (n=105).

Toda la información quedó recogida en el registro primario de reacciones transfusionales del servicio según modelo consensuado por la Comisión de Expertos y se confeccionó un modelo de recogida de datos con fines investigativos.

Una vez identificados los eventos, se procedió a la revisión de los reportes y se registraron los informes de los análisis de laboratorio realizados al momento de las reacciones en las muestras postransfusionales del receptor, así como en el remanente de la unidad transfundida. Se realizaron los análisis inmunohematológicos para la identificación de cada tipo de reacción y que incluyeron: la repetición del grupo sanguíneo en la muestra pre transfusional y postransfusional, verificación del grupo sanguíneo de la(s) bolsa(s) de hemocomponente(s) involucrado(s), repetición de las pruebas cruzadas y realización de la prueba de Coombs en las muestras pre y postransfusionales. Determinaciones adicionales fueron indicadas de acuerdo a la sintomatología del paciente.

Las variables del estudio incluyeron Edad en años cumplidos, Sexo, Grupo Sanguíneo ABO Y Rh (D), Servicio Hospitalario, Componente Sanguíneo Transfundido, Manifestaciones Clínicas, Tipo de Reacción según Manual de la AABB, Gravedad e Imputabilidad de acuerdo a la clasificación del Manual Iberoamericano de Hemovigilancia.⁽¹⁷⁾

En la identificación de la especificidad de anticuerpos se usó un panel celular de 10 donantes grupo O con fenotipos conocidos en el que están representados los antígenos eritrocitarios más frecuentes de la población cubana. A través de la técnica de exclusión por reactividad, se identificaron las especificidades probables y se confirmó el carácter alogénico por la carencia del antígeno en el receptor y su presencia en las células de las unidades transfundidas. De acuerdo al tipo de reacción fue necesario la evaluación adicional de laboratorio. Las determinaciones de la cuantificación de IgA, Dosificación de LDH, Transferrina, Haptoglobina, Creatinina y Bilirrubina total y fraccionada se realizaron empleando el método turbidimétrico mediante el procesamiento automático en un equipo Cobas 4000. Se confeccionó una base de datos en Microsoft Excell. El procesamiento estadístico se realizó utilizando el programa Graphpad Prism 9. El análisis sustentado en los métodos de la estadística descriptiva permitió la expresión de los resultados en frecuencias e índices de correlación. Esta investigación se desarrollará teniendo en cuenta los principios éticos y pautas elaborados sobre investigación Biomédica en seres humanos en el ámbito internacional.

RESULTADOS

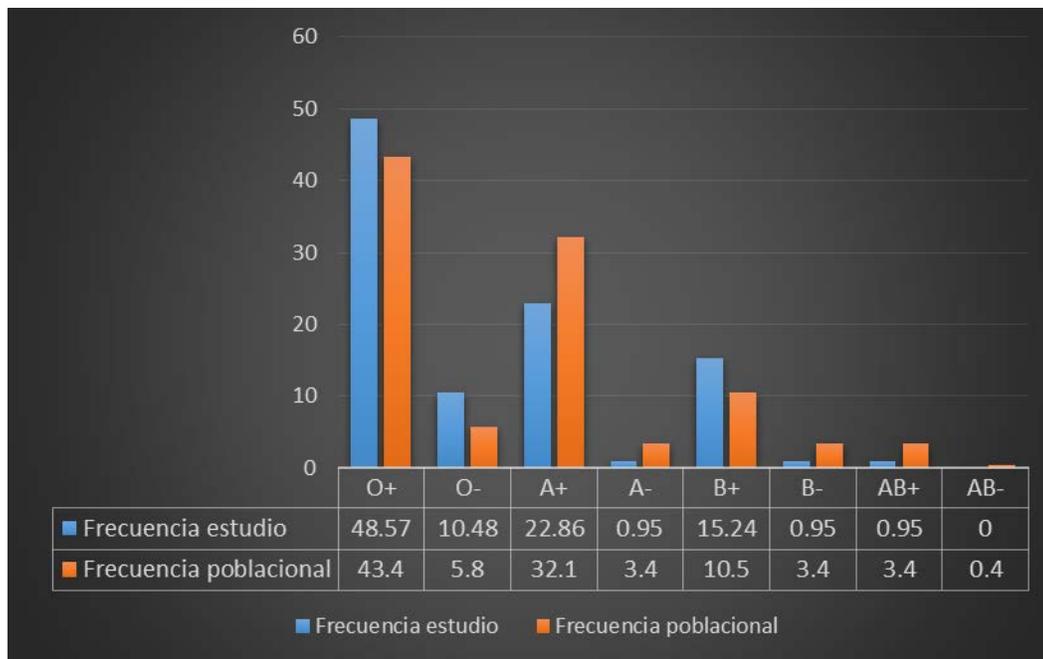
En el Hospital Hermanos Ameijeiras durante el año 2018 y 2020 se administraron 32702 unidades de sangre y/o hemocomponentes, y se reportaron 105 reacciones adversas asociadas a la transfusión. La incidencia de efectos no deseados se determinó en un 3.21 por cada 1000 unidades es decir 1 reacción por cada 311 transfusiones. El número de eventos transfusionales mostró una tendencia a la disminución a la vez que se constató un aumento en la incidencia de las reacciones postransfusionales llegando a reportarse 4.23 RAT/1000 unidades en el 2020.

El 57.14% de los pacientes que sufren reacciones adversas a la transfusión son femeninos ($p=0.0131$) y el grupo de edad más afectado fue el de 69 y más (30.47%). Un análisis combinado muestra a las mujeres de más de 69 años como el estrato más afectado.

El grupo sanguíneo más frecuentemente descrito en asociación a las reacciones postransfusionales fue el O positivo (48.57%) y el AB negativo no estuvo involucrado en ninguno de los eventos como se muestra en el Gráfico No. 1.

El análisis de los grupos sanguíneos muestra un comportamiento similar a la frecuencia poblacional de grupos ABO y Rh registrada en nuestro país. El análisis estadístico muestra un coeficiente de correlación $r=0.9564$ con una $p=0.0001$, lo que traduce que las diferencias de frecuencias observadas están determinadas por el comportamiento a nivel poblacional y que el grupo sanguíneo no representa una condición predisponente a sufrir RAT.

Gráfico No. 1 Eventos adversos asociados a la transfusión según Grupo Sanguíneo



La historia transfusional previa estuvo presente en 85 de los 105 pacientes (80.95%) que presentaron efectos adversos y el 27.62% tenía un antecedente referido y/o constatado de reacción transfusional previa. En el análisis de la incidencia de reacciones adversas según servicios se muestra un predominio franco del servicio de Hematología como mayor contribuyente (32.28%).

Tabla No. 1 Eventos adversos asociados a la transfusión según Componente Transfundido

Componente	F & R *	F & C **
CE	73.33%	0.43%
CP	7.62%	0.09%
PTF	7.62%	1.29%
PFC	7.62%	0.16%
CRIO	1.90%	0.19%
ST	0%	0%
Más de un componente	1.90%	0%

*F & R (Frecuencia Relativa & Reacción) = número de reacciones asociadas al componente/ número total de reacciones X 100

** F & C (Frecuencia Relativa & Componente específico) = número de reacciones asociadas al componente/ número de total de unidades transfundidas del componente X 100

CE concentrado de eritrocitos, CP concentrado de plaquetas, PTF plaquetas obtenidas por aféresis, PFC plasma fresco congelado, CRIO crioprecipitado, ST sangre total.

El análisis de las frecuencias de reacción transfusional por componentes en relación a los eventos adversos transfusionales arroja que un 73.33% de las reacciones están asociadas a la administración de CE, seguido con igual incidencia por la hemoterapia con CP, PTF y PFC. La sangre

total administrada en nuestro centro como parte del protocolo de autodonación no registró efectos adversos. (Tabla No. 1)

Como los CE son el hemocomponente más transfundido en nuestro servicio quisimos establecer el análisis de frecuencia por transfusión específica del hemocomponentes. Los resultados obtenidos muestran que las plaquetas obtenidas por aféresis son el componente con más riesgo de provocar una RT (1.19%) seguidas del CE

El análisis de los tipos de reacciones identificadas en nuestro estudio mostró un predominio de las reacciones alérgicas (39.04 %), seguida por las reacciones Febriles no hemolíticas (35.25%). La frecuencia de cada tipo de reacción varía de acuerdo al hemocomponente. La reacción febril no hemolítica es la reacción más descrita ante la administración de CE, sin embargo, el 76,47% de los eventos asociados a la administración de componentes plaquetarios es de tipo alérgico. A pesar del estudio de todos los eventos permanece un 5.71% de los mismos en los que no se logra clasificar el tipo de reacción observada. El TRALI es el evento menos descrito representando el 0.95% y la hemólisis estuvo presente en el 6,66% de los casos (**Tabla No. 2**)

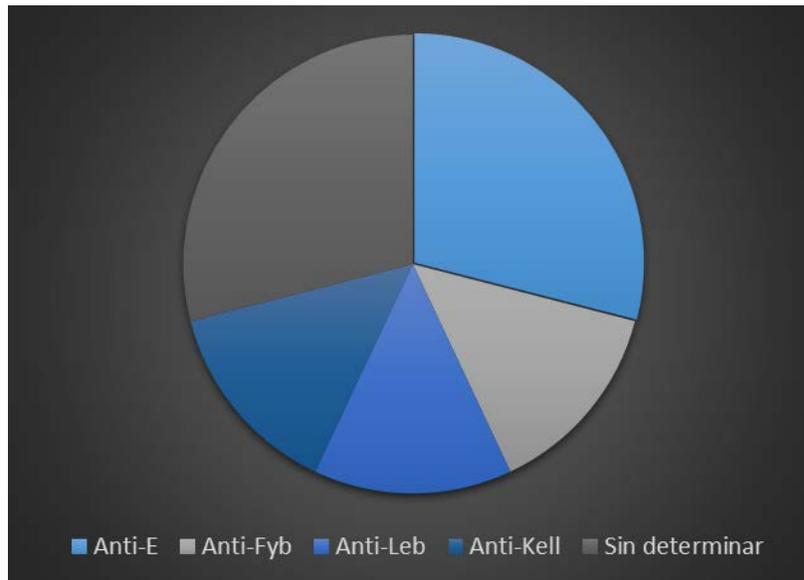
Tabla No. 2 Eventos adversos asociados a la transfusión según tipo de Reacción observada y Hemocomponente administrado.

Tipo de Reacción	Número de Reacciones según tipo de componentes				Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
	CE	CP/PTF	PFC	CRIO		
Alérgica	22	13	3	2	41	39.04%
Anafiláctica	3	0	0	0	3	2.85%
Febril no Hemolítica	31	2	4	0	37	35.24
Hemolítica por Aloinmunización	5	0	0	0	5	4.76%
TRALI	0	1	0	0	1	0.95%
Incompatibilidad ABO	2	0	0	0	2	1.90%
TACO	2	0	1	0	3	2.66%
Hipotensión	7	0	0	0	7	6.67%
No clasificable	5	1	0	0	6	5.71%

En nuestro estudio el 4.76% de los pacientes que sufrieron reacciones adversas asociadas a la transfusión presentaban aloanticuerpos eritrocitarios vinculados patogénicamente con el evento observado.

Durante los tres años de terapia se identificaron 5 reacciones hemolíticas relacionadas con aloinmunización. Dos de los pacientes involucrados tenían diagnóstico de enfermedad hematológica previa (Drepanocitosis, Aplasia Medular), una paciente en régimen de hemodiálisis, una paciente múltipara sin antecedentes de transfusión previa y otra fémina con un evento transfusional referido (hace ± 10 años). Todos presentaron signos de hemólisis y PAI positiva en ausencia de autoreactividad. En todos los pacientes aloinmunizados fue posible la identificación de al menos un evento potencialmente aloinmunizante.

Gráfico No. 2 Especificidad de Anticuerpos encontradas en las reacciones hemolíticas por aloanticuerpos



El estudio de las especificidades antigénicas de los pacientes aloinmunizados mostró que el 40% presentaba un solo tipo de anticuerpo y en un paciente (20%) fue posible el aislamiento de anticuerpos con tres especificidades distintas. (Anti-E, Anti-Kell y Anti leb). Los aloanticuerpos anti-E estuvieron presentes en el 29% de las muestras siendo la especificidad más descrita en nuestro estudio y en igual porcentaje de muestras no se logró determinar la especificidad antigénica de los mismos (Gráfico 2)

DISCUSIÓN

Las RAT se han reportado asociadas a la hemoterapia desde sus inicios. La media de 3.21 por cada 1000 transfusiones registrada en nuestro estudio se encuentra por debajo de lo reportado por algunos autores que señalan su presencia en un 1- 3% de todos los procederes.⁽¹⁸⁾ Estudios realizados en población pediátrica ha reportado una incidencia superior que la media registrada para la población adulta.^(19,20) Los centros especializados en Cirugía Cardiovascular también reportan un riesgo incrementado de aparición de efectos adversos, generalmente asociados a los efectos hemodinámicos sobre el paciente con afectación cardiovascular.⁽⁶⁾ La tasa de incidencia asociada a los servicios hematológicos también registra valores superiores a la media esperada.⁽⁷⁾ Nuestro hospital al ser una institución multidisciplinaria de atención terciaria exhibe un comportamiento distintivo por lo heterogéneo de la atención médica que ofrece.

En estudios consultados se encontró el mismo comportamiento sobre todo asociado a la multigestación.^(6, 21,22) Los estudios de hemovigilancia de 2016 en la provincia de Pinar del Rio confirman este hallazgo.⁽²²⁾ La AA BB⁽²¹⁾ también coincide en establecer una incidencia mayor en mujeres.

El CE representó el 79,6 % del total de reporte de reacciones adversas en todos los estudios cubanos consultados.^(6,7)

La diferencia peculiar entre la frecuencia de reacciones adversas asociadas a la administración de PTF y CP fue descrito también por Gamayo-Martí y colaboradores.⁽⁷⁾ La AABB señala que los componentes plaquetarios obtenidos por aféresis tendrían un riesgo menor de aloinmunización sin variar la susceptibilidad a otro tipo de reacción,⁽²¹⁾ lo que parece contradecir al menos parcialmente los resultados de nuestro estudio

Los estudios demuestran que la historia de transfusiones previas representa por sí sola un factor de riesgo de aloinmunización contra antígenos eritrocitarios, lo que representa un escenario potencialmente más probable para el desarrollo de reacciones hemolíticas.⁽²³⁾ Se ha establecido que el riesgo de aloinmunización aumenta en el paciente poli transfundidos.⁽²⁴⁾

Un reporte del Módulo de Hemovigilancia de la Red de Trabajo Nacional para la Seguridad de la Atención Médica en Estados Unidos coincide en describir las reacciones alérgicas asociadas a la hemoterapia como el principal efecto adverso observado (46.8%).⁽²⁵⁾ Coincidentemente con nuestro estudio se estima que entre el 0,15 y 38% de la población presenta algún tipo de aloanticuerpos; dependiendo del grupo de pacientes o donantes que se estudie y la sensibilidad de los métodos utilizados.^(21, 23,24)

La probabilidad de aloinmunización está correlacionada con el fenotipo del paciente y con la frecuencia poblacional de expresión antigénica.⁽²⁶⁾ El riesgo de exposición a un antígeno de baja frecuencia poblacional se incrementa con cada evento transfusional (). Estudios fenotípicos realizados en nuestro país señalan que un 82.44% de los pacientes estudiados carecen de antígeno Kell, el 52,14% de Fyb.⁽²⁷⁾

Terrazas y colaboradores coincide con nosotros en señalar que existen pacientes (el 20.3% de su muestra de estudio) en los que no es posible determinar la especificidad de la Aloinmunización.⁽²⁸⁾ La existencia de múltiples anticuerpos, la reactividad frente antígenos de alta frecuencia poblacional, condiciones idiosincráticas del paciente y la baja sensibilidad de los métodos empleados atentan contra la determinación de la especificidad antigénica.

CONCLUSIONES

La terapia transfusional es una práctica bastante segura con una baja incidencia de efectos adversos que depende íntimamente de la búsqueda activa de los mismos. Las mujeres y los pacientes mayores de 69 años son más susceptibles de experimentar las reacciones adversas a la transfusión. El CE estuvo más involucrado en las reacciones post transfusionales y fue posible la trazabilidad de todos los hemocomponentes responsables de una reacción. La reacción más frecuentemente observada fue la alérgica y los CE se relacionaron preferentemente con la reacción febril no hemolítica: Las reacciones de bajo grado de gravedad fueron las más frecuentes y la relación probable fue la imputabilidad más observada.

REFERENCIAS

1. Grandi JL, Grell MC, Nema Areco KC, Barbosa DA. Hemovigilance: the experience of transfusion reaction reporting in a Teaching Hospital. Rev Esc Enferm USP 2018;5 Disponible en <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2017010603331>
2. Grifols J. Indicación de la transfusión de componentes sanguíneos. In: Celular SEDTSyT, editor. Segundo curso online Transfusión en situaciones especiales; 2014.

3. Moure E. Probabilidad de desarrollar anticuerpos antieritrocitarios en pacientes con múltiples transfusiones. Tesis de Maestría en Enfermería de Urgencias y Cuidados Críticos. 2016. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10651/38741>
4. Muñiz-Díaz, E; León de González, G; Torres, y colaboradores. Manual Iberoamericano de Hemovigilancia 2015. Organización Panamericana de la Salud. Disponible en http://www.suh_web.org.ve/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid01_33&itemid=18
5. Serious Hazards of Transfusion (SHOT-Report-2018). (Internet) Consultado 8 de septiembre 2019 Disponible en: https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2018.Web_Version.pdf-Report.pdf
6. Salgado-Martínez M, Rodríguez-Nande L, Ferrera-Segura A, Senzano Gutiérrez I. Eventos adversos en la cadena transfusional del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2017;36(Suplemento).
7. Gamayo-Martí N, Ortega-León L, González-Iglesias A. Consumo de componentes de la sangre y reacciones adversas a la transfusión en el servicio de adultos del Instituto de Hematología e Inmunología. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2017;36(Suplemento)
8. Santos, JP, Teles MD, Lucena V, Paula TCG, Padre TCG, Leite LAC et al. transfusion reaction and haemovigilance: An imperative discussion in Brazilian hemotherapy services. International Archives of Medicine, [Internet] 2017 Disponible en: <http://medicalsociety.org/ojs/ondex.php/iam/article/view/2740doi: https://doi.org/10.3823/2526>
9. Paradelo Valenzuela, D & Paradelo Valenzuela Sistema de Hemovigilancia en Europa. Publicaciones Didácticas 2017; 84. Disponible en: <http://publicacionesdidacticas.com/hemeroteca/pd-084-jul.pdf>
10. Lubart E, Segal R, Tryhub N, Sigler E, Leibovitz A. Blood Transfusion Reactions in Elderly Patients Hospitalized in a Multilevel Geriatric Hospital. Hindawi Publishing Corporation Journal of Aging Research. 2014(178298):3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/178298>
11. OMS Global Status Report on Blood Safety and Availability. 2016
12. Pérez-Becerra CO, Pérez-Pintado E, Capote-Padilla MT, Molina-García MF, Fernández-Águila JD. Caracterización de la hemoterapia en cuidados intensivos del Hospital Pediátrico de Cienfuegos. Años 2015 – 2016. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2017; 36 (Suplemento).
13. Cerón Luna, S. Efectos adversos en pacientes sometidos a procesos transfusionales. Revista Ciencia Y Salud. 2021; 5(3), Pág. 23–34. Disponible en: <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i3.252>
14. Silva Ballester HM, HM; López Peña, J; Cárdenas Rodríguez, Esperanza. Desarrollo de un sistema de Hemovigilancia en el Hospital Iluminado Rodríguez del Municipio Jagüey Grande, Matanzas. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia 2006 22 (3)0-0.
15. Silva Ballester, HM. Programa de Hemovigilancia para los servicios de salud en la provincia de Matanzas. Tesis doctoral. 2018. Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/436/1/silvaballester.pdf>
16. Anuario Estadístico de Salud. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. 2018 Versión electrónica 1561-4433
17. Muñiz-Díaz, E; León de González, G; Torres, y colaboradores. Manual Iberoamericano de Hemovigilancia 2015. Organización Panamericana de la Salud. Disponible en: http://www.suh_web.org.ve/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid01_33&itemid=18
18. S Narayan (Ed) D Poles et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2018 Annual SHOT Report (2019)
19. Bravo-Lindoro AG. Efectos adversos inmediatos de la transfusión en niños. Hematol Méx. 2020 enero-marzo; 21(1):1-7. Disponible en: https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i1.3891
20. Guo K, Wang X, Zhang H, Wang M, Song S and Ma S (2021) Transfusion Reactions in Pediatric Patients: An Analysis of 5 Years of Hemovigilance Data From a National Center for Children's Health in China. Front. Pediatr. 9:660297. doi: 10.3389/fped.2021.660297.
21. Fung, MK; Grossman, BJ; Hillyen, CD; Westhoff, CM. AABB Technical Manual. Edition 20th .2014: ISBN 978-1-56395-888-5
22. Díaz Padilla D, Melians Abreu SM, Padrino González M, González Fajardo I, Urquiola Mariño M. Caracterización clínico-epidemiológica de la transfusión. Rev Ciencias Médicas de Pinar del Río. 2016;20(6):698-706.
23. Sánchez-Garduño J. Aloinmunización por múltiples anticuerpos y la importancia del sistema Rh: reporte de casos y revisión de la literatura. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2016; 63 (1): 43-49.
24. Villa, M I, Pérez R & Cardona J. Detección de anticuerpos irregulares en pacientes transfundidos en una clínica de Medellín, Colombia entre 2007-2010. Hechos Microbiológicos. 2012;(2)17-24.

25. Politis C, Wiersum J, Richardson C, et al. The International Haemovigilance Network Database for the surveillance of adverse reactions and events in donors and recipients of blood components: technical issues and results. *Vox Sang.* 2016;111:409-17 Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0899-5885\(17\)30027-8/sref5](http://refhub.elsevier.com/S0899-5885(17)30027-8/sref5)
26. P Quinley E, editor. *Immunohematology: Principles and Practice*. Lippincott Williams&Wilkins. Editorial Jones&Barlett 2011. 3ra edición. ISBN-13:978- 0781782043, ISBN-10:078178204X
27. Soler Noda G, Bencomo Hernández A, Aquino Rojas S, Romero Díaz Y. Especificidades e isotipos de autoanticuerpos eritrocitarios en pacientes con anemia hemolítica autoinmune caliente. *Revista Cubana de Hematología.* 2020;36(4):1283
28. 111 Terrazas-Rascón JA, Rivera-Abaid MM, Carrera-Hernández MM, Santana- Rodríguez VM y col. Anti-cuerpos irregulares eritrocitarios detectados en el Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea del Estado de Chihuahua, México. *Hematol Méx.* 2018 julioseptiembre; 19(3):109-114