

Isoaglutinaciones irregulares en un país tropical¹

Por MERCEDES V. TORREGROSA y EDUARDO MONTILLA

Del Banco de Sangre² de la Defensa Civil, de la Escuela de Medicina Tropical de San Juan, Puerto Rico

LOS CENTROS de conservación de sangre para uso eventual, llamados en Norteamérica "Bancos de Sangre," están prestando un servicio cada vez más importante en la medicina actual, sobre todo en lo referente a la evitación de reacciones nocivas en la transfusión sanguínea. Las aglutinaciones cruzadas entre las sangres de dador y recipiente, antes de verificar la transfusión, constituyen una garantía para la vida del enfermo, pues ellas permiten conocer por anticipado no sólo las incompatibilidades de mayor cuantía debidas a diferencias de los grupos sanguíneos, sino también las provocadas por isoaglutinaciones atípicas.

En una serie de 1,016 aglutinorreacciones cruzadas (652 con sangre total y 364 con suspensiones de hematíes) realizadas en el Banco de Sangre de la Escuela de Medicina Tropical, resultaron 553 del grupo O, 361 del grupo A, 87 del grupo B y 15 del AB. Cuatro de estas sangres contenían isoaglutininas atípicas, cuyo hecho queremos discutir en detalle en este artículo.

AGLUTININAS ANTI-RH

Al estudiar los elementos aglutinables de la sangre humana, Landsteiner y Wiener³ han demostrado la existencia de un aglutinógeno desconocido en los glóbulos rojos de 85 por ciento de la población general, denominando a este aglutinógeno factor Rh por haber sido descubierto por primera vez cuando estos autores inyectaron conejos con hematíes de monos *rhesus*. A los sujetos cuya sangre no contenía este aglutinógeno se les designó como Rh-negativos. Se demostró, además,⁴ que los sujetos Rh-negativos, a quienes se

transfunde sangre de sujetos Rh-positivos, y las mujeres grávidas Rh-negativas, con feto Rh-positivo, pueden quedar inmunizados contra dicho factor (isoimmunización) y fabricar aglutininas anti-Rh. Estas isoaglutininas pueden dar lugar a una reacción hemolítica, si a los sujetos que las posean se les inyecta sangre Rh-positiva.

En la mujer embarazada con sangre Rh-negativa y feto Rh-positivo, las aglutininas anti-Rh, al traspasar el filtro placentario, pueden provocar un proceso hemolítico en la sangre del feto, en el cual aparecerían diversas manifestaciones eritroblásticas.⁵ Hay recopilados numerosos datos estadísticos y experimentales que parecen comprobar esta tesis. Levine y sus colaboradores,⁶ sin embargo, han hecho notar que la isoimmunización ante el factor Rh no es la única causa productora de eritroblastosis fetal. Según Wiener y Peters,⁷ la sangre de la mujer embarazada debería contener de antemano anticuerpos anti-Rh para que la isoimmunización se verifique, y esto explica por qué algunas parturientas con sangre Rh-negativa pueden dar a luz infantes normales Rh-positivos.

Hace algún tiempo el Dr. M. Fernández Fuster, del Hospital de Distrito de Fajardo, nos envió sangre de una mujer que había parido dos meses antes un feto eritroblástico. La sangre pertenecía al grupo O y resultó ser Rh-negativa; la sangre del marido pertenecía también al grupo O, pero era Rh-positiva. Con el suero de la mujer pudimos comprobar isoaglutinorreacciones atípicas con la sangre del marido y de varias otras sangres del grupo O Rh-positivas. No se dieron, sin embargo, aglutinorreacciones cruzadas con el mismo suero frente a sangres del grupo O, pero con hematíes Rh-negativos. Realizamos nuestras pruebas de laboratorio en tubitos de ensayo, de acuerdo con la técnica de Levine,⁸ la cual acusa mejor las aglutinorreacciones débiles como las que produce el factor Rh. Las investigaciones de compatibilidad se realizaron a la temperatura del laboratorio (a 37° y 5° C) según recomiendan Wiener y Peters,⁹ pues las aglutininas anti-Rh requieren temperaturas óptimas variables.

No logramos en este caso obtener sangre del bebé para poderla

1. Recibido en redacción el 23 de junio de 1943.

2. *N. del T.*: En este país se ha aceptado la denominación angloamericana "Banco de Sangre."

3. K. Landsteiner y A. S. Wiener, "An Agglutinable Factor in Human Blood Recognized by Immune Sera for Rhesus Blood," *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 43:223, 1940.

4. K. Landsteiner y A. S. Wiener, "Studies on an Agglutininogen (Rh) in Human Blood Acting with Anti-Rhesus Sera and with Human Iso-Antibodies," *J. Exp. Med.*, 74:309, 1941.

A. S. Wiener, "Hemolytic Reactions Following Transfusion of Blood of the Homologous Group. Further Observations on the Role of the Rh Property Particularly in 3 Cases without Demonstrable Anti-bodies," *Arch. Path.*, 32:227, 1941.

5. P. Levine, L. Burnham, E. M. Katzin y P. Vogel, "The Role of Iso-immunization in the Pathogenesis of Erythroblastosis Foetalis," *Am. J. Obst. & Gyn.*, 42:925, 1941.

6. P. Levine, E. M. Katzin y L. Burnham, "Iso-immunization in Pregnancy. Its Possible Bearing on the Etiology of Erythroblastosis Foetalis," *J. A. M. A.*, 116:325, 1941.

7. A. S. Wiener y R. Peters, "Hemolytic Reactions Following Transfusion of Blood of the Homologous Group with 3 Cases in Which the Same Agglutininogen was Responsible," *Ann. Int. Med.*, 13:2306, 1940.

8. P. Levine, "Role of Iso-immunization in Transfusion Accidents in Pregnancy and in Erythroblastosis Foetalis," *Am. J. Obst. & Gyn.*, 42:163, 1941.

9. A. S. Wiener y R. Peters, *op. cit.*

examinar. Pero como la del padre resultó ser Rh-positiva y esto es un carácter hereditario dominante en la Ley de Mendel,¹⁰ lo más probable es que la sangre del feto fuera asimismo Rh-positiva. La isoimmunización de la madre durante el embarazo podría explicar la aparición de la eritroblastosis fetal, así como también las isoaglutinorreacciones irregulares. Las transfusiones sanguíneas a esta mujer deberán hacerse nada más que con sangre del grupo O, Rh-negativo, en tanto que en su suero persistan las isoaglutininas inmunes anti-Rh.

En el suero sanguíneo de una mujer que había dado a luz dos años antes un niño eritroblástico,¹¹ se pudo demostrar la presencia de aglutininas inmunes anti-Rh; eso a pesar de que las estadísticas aseguran que la desaparición de estas isoaglutininas ocurre con más rapidez.

AGLUTININAS ANTI-A

Los grupos sanguíneos A y AB han sido divididos en los subgrupos A₁, A₂, A₃, A₄ y A₁B, A₂B, A₃B y A₄B.¹² Existe disparidad de opinión en cuanto a si estos subgrupos representan en realidad diferencias cualitativas o cuantitativas, si bien es cierto que la isoimmunización de un grupo contra otro parece indicar una diferencia antigénica cualitativa.¹³ Existe una pequeña proporción de sujetos pertenecientes a los grupos sanguíneos A y AB, cuyo suero contiene isoaglutininas atípicas contra la sangre de otro subgrupo.¹⁴ Cuando la sangre de un subgrupo se inyecta a sujetos pertenecientes a otro: por ejemplo, del A₁ a un sujeto perteneciente a A₂, no se produce reacción alguna. En muy raras ocasiones, quizás porque en la sangre de ciertos sujetos existan eventualmente aglutininas anti-A₁, previamente formadas, puede producirse una reacción débil,¹⁵ con una elevación correspondiente en la titulación de las aglutininas anti-A₁. Si se hace otra transfusión con sangre del subgrupo A₁, puede producirse una reacción grave por existir entonces en el sujeto aglutininas de gran poder anti-A₁. Lo mismo sucede cuando a un sujeto con sangre perteneciente al subgrupo A₁ se le

10. K. Landsteiner y A. S. Wiener, *op. cit.* (3).

11. R. Fisk y A. Foord, "Observations on the Rh Agglutinin of Human Blood," *Am. J. Clin. Path.*, 12:545, 1942.

12. F. Shiff y W. C. Boyd, "Blood Grouping Technique" (New York: Interscience Publications, 1942).

13. A. S. Wiener, "Subdivisions of Groups A and AB. II. Immunization of A₂ Individuals against A₁ Blood, with Special Reference to the Role of Subgroups in Transfusion Reactions," *J. Immunol.*, 41:181, 1941.

14. K. Landsteiner y P. Levine, "Isoagglutinin Reactions of Human Blood Other than those Defining the Blood Groups," *J. Immunol.*, 17:1, 1929.

15. A. S. Wiener, *op. cit.* (12).

inyecta sangre del subgrupo A₂, pues el sujeto recipiente, en este caso, fabrica aglutininas anti-A₂. Estas isoaglutininas se las ha denominado también anti-O porque son todavía mucho más activas contra las sangres pertenecientes al grupo O.

Hemos tenido la oportunidad de estudiar la existencia de aglutininas anti-A₂ en sangre del subgrupo A₁, en donde existía una isoaglutinina capaz de formar acúmulos con los hematíes de sangre del grupo A₂, y activa también contra los hematíes de distintas sangres pertenecientes al grupo O. Dos sangres diferentes del subgrupo A₁ demostraron ser compatibles. A un enfermo se le hizo una transfusión sin consecuencias de sangre A₁, pero es dudoso que, si se le hubiese inyectado sangre del subgrupo A₂ o del grupo O, no hubiese sido perjudicial, ya que en el recipiente podría producirse una isoaglutinorreacción irregular como las que ya hemos descrito. Nos fué imposible determinar si este fenómeno era una reacción serológica natural o una isoaglutinorreacción inmunizante, pues al sujeto nunca, según decía, se le había practicado una transfusión sanguínea. Tratábase de una recién parida que había dado a luz un hijo a término, cuyo grupo sanguíneo no se investigó, pero que podría haber sido el origen de la isoimmunización.

AGLUTININAS ACTIVAS A BAJA TEMPERATURA

Ciertos sueros contienen aglutininas no específicas, las cuales, al ser mezcladas a baja temperatura (0° a 5° C) aglutinan los glóbulos rojos de sangres de los distintos grupos, pero la aglutinación no se produce si se eleva la temperatura. A este fenómeno se le ha denominado "aglutinación en frío." Como las aglutininas de estos sueros pueden aglutinar dentro de la refrigeradora los corpúsculos del mismo individuo del cual proceden, se las ha llamado autohemoaglutininas.¹⁶ La existencia de estas autohemoaglutininas no específicas es un fenómeno fisiológico normal; empero, en algunas enfermedades (hemoglobinuria paroxística, estados septicémicos, anemias graves, enfermedad de Raynaud, tripanosomiasis, íctero hemorrágico, etc.), la actividad autoaglutinínica puede producirse en diluciones muy grandes y, en ocasiones, puede manifestarse a la temperatura ordinaria del laboratorio.¹⁷ Sería necesario recopilar

16. A. S. Wiener, *Blood Groups and Transfusion*, 2d ed. (Springfield: Charles C. Thomas, 1939).

17. F. A. Kilduffe y M. DeBailey, *The Blood Bank and the Technique and Therapeutics of Transfusions* (St. Louis: C. V. Mosby Co., 1942).

más datos sobre esta materia para poder aclarar si existe alguna causa específica que explique este curioso mecanismo serológico.

En un caso de septicemia puerperal con anemia profunda la sangre dió una serie de autoaglutinorreacciones que pueden verse en la tabla 1. La sangre de la enferma pertenecía al grupo *AB*, según pudo demostrarse con pruebas de sueros inmunes de conejo, *anti-A* y *anti-B*; no sabíamos, en cambio, a qué subgrupo correspondía por no tener en aquel momento disponible para determinarlo suero absorbido *B*. El suero de una sangre del grupo *AB* no debería aglutinar hematíes de sangre de otros grupos; pero es el caso que las aglutinorreacciones que se produjeron con el suero de esta enferma y los corpúsculos de sangre de los grupos *AB*, *B* y *O*, así como con los hematíes de la misma enferma (autoaglutinorreacción) demostraron que en su sangre existía una isoaglutinina atípica. Esta aglutinina poseía un gran poder aglutinante a la temperatura de 5° C, frente a los corpúsculos de otros grupos sanguíneos y frente a los de la misma enferma. A la temperatura del laboratorio producíase una aglutinorreacción débil, pero a 37° C las distintas mezclas de hematíes y suero eran todas homogéneas, lo cual demuestra que estas aglutininas no ejercen su actividad a la temperatura ordinaria del cuerpo humano. Estas aglutinorreacciones eran reversibles, y así los grumos aglutinados reaparecían otra vez tan pronto las mezclas globulares se dejaban enfriar.

Considerando que en este caso se trataba de una autoaglutinorreacción en frío, creímos posible hacerle una transfusión con sangre del grupo *O*, pues no teníamos disponible del grupo *AB*. Así lo hicimos sin que se produjesen reacciones nocivas subsiguientes, teniendo cuidado de calentar previamente la sangre a 37° C y procediendo después a inyectarla.

ISOAGLUTININAS INCLASIFICADAS

En la sangre de un enfermo nefrítico y anémico pudimos observar ciertas isoaglutinorreacciones irregulares. Esta muestra de sangre nos fué enviada al "Banco" por los Drs. J. A. Pons y E. O. Schlosser, del Hospital Presbiteriano de San Juan. Resultó un tanto difícil determinar el grupo a que pertenecía, a causa de que el suero poseía autoaglutininas muy poderosas que producían acumulación globular antes de que pudiésemos hacer las pruebas. Para obviar este inconveniente hubo que lavar los hematíes dos veces consecutivas, en

TABLA 1
Aglutinorreacciones en frío persistentes a la temperatura del laboratorio
Sangre del grupo *AB*

Hematíes del grupo	Suero del enfermo		
	5° C	Temperatura del laboratorio: 28° C	37° C
<i>AB</i>	++++	+	0
<i>B</i>	++++	+	0
<i>A</i>	++++	+	0
<i>O</i>	++++	+	0
<i>O</i>	++++	+	0
<i>O</i>	++++	+	0
Del enfermo	++++	+	0

Grupos de suero	Hematíes del enfermo		
	5° C	Temperatura del laboratorio: 28° C	37° C
<i>O</i>	++++	+++	++
<i>A</i>	++++	++++	++++
<i>B</i>	++++	++++	++++
<i>AB</i>	0	0	0

solución salina templada, y observarla bajo la lente del microscopio para ver si se producían los acúmulos globulares antes de proceder a la hemoclasificación. Utilizando suero inmune de conejo, pudimos finalmente clasificar la sangre dentro del grupo *A*, subgrupo *A₁*, tipo *M*.

Este suero aglutinaba los hematíes de sangres de todos los grupos, al igual que los del mismo enfermo. Ejecutamos titulaciones en seis ocasiones distintas durante un período de cuatro meses, obteniendo siempre titulaciones aproximadas. Los resultados de estas aglutinorreacciones aparecen en la tabla 2. Como era de esperarse en una sangre del grupo *A*, su suero aglutinó los corpúsculos rojos procedentes de sangre del grupo *B* y del grupo *AB*, en diluciones de 1 : 32 y 1 : 16 respectivamente, pues las isoaglutininas *anti-B* existen normalmente en la sangre del grupo *A*. Los hematíes homólogos de los grupos *A* y *O*, así como los procedentes de la sangre del mismo sujeto, se aglutinaron también en una dilución sérica de 1 : 2.

TABLA 2
Titulaciones de isoaglutininas inclasificadas
Sangre del grupo A—subgrupo A₁

Hematíes del grupo	Sin diluir	Suero del enfermo							
		½	¼	⅛	1/16	1/32	1/64	1/128	Testigos
AB	++++	++++	++++	++++	++	0	0	0	0
A	++++	++	0	0	0	0	0	0	0
B	++++	++++	++++	++++	++++	++	0	0	0
O	++++	+	0	0	0	0	0	0	0
Del enfermo	++++	+	0	0	0	0	0	0	0

Para poder estudiar la influencia de la temperatura en estas serorreacciones realizamos algunas pruebas a 5° C, a la temperatura del laboratorio y a 37° C. Desde el instante en que hicimos la toma de la sangre la pusimos a una temperatura continua de 37° C, aproximadamente, para evitar que se fijasen las aglutininas en los hematíes en caso de que en el suero existiesen algunas sensibles a las bajas temperaturas. Las pipetas, la solución salina y los tubos de ensayo para realizar esta prueba también los pusimos a la misma temperatura de 37° C. Todas las suspensiones globulares fueron lavadas dos veces en solución salina, para evitar que los glóbulos estuviesen aglutinados antes de mezclarlos con el suero. Los datos de la tabla 3 demuestran que estas isoaglutinaciones se verificaron sin que la temperatura les afectase, al contrario de lo que sucede corrientemente con las autoaglutininas, las cuales actúan mejor a temperatura baja, alguna que otra vez a la temperatura del laboratorio y nunca a la del cuerpo humano.

TABLA 3
Efecto de la temperatura sobre aglutinorreacciones de isoaglutininas inclasificadas
(5° C—temperatura del laboratorio—37° C)

Hematíes del grupo	Sin diluir	Suero del enfermo							
		½	¼	⅛	1/16	1/32	1/64	1/128	Testigos
AB	++++	++++	++++	+++	++	0	0	0	0
A	++++	++	0	0	0	0	0	0	0
B	++++	++++	++++	++++	++++	++	0	0	0
O	++++	+	0	0	0	0	0	0	0
Del enfermo	++++	+	0	0	0	0	0	0	0

Verificamos además pruebas de absorción con corpúsculos de sangre de los grupos A₁ y A₂ para determinar si las isoaglutininas

atípicas podrían ser absorbidas por hematíes homólogos. El sedimento formado en las suspensiones previamente lavadas de glóbulos A₁ y A₂ lo mezclamos con el suero en proporción de una parte de glóbulos y cuatro partes de suero, abandonando entonces la mezcla a la temperatura del laboratorio durante media hora, tras lo cual centrifugamos, separamos la capa sobrenadante de suero e investigamos las aglutininas (véase tabla 4). Las aglutininas no estaban adheridas a los glóbulos A₁ y A₂, y solamente pudimos notar que había descendido uniformemente la titulación frente a las suspensiones globulares de todos los grupos sanguíneos. Descontamos la posibilidad de que esta peculiar aglutinorreacción fuera producida por el discutido factor Rh, porque la sangre de este enfermo resultó ser Rh-positiva probándola con suero inmune de conejo.

TABLA 4
Pruebas de aglutinación de isoaglutininas inclasificadas después de verificada la absorción con hematíes de subgrupos A₁ y A₂

Hematíes del grupo	Sin diluir	Suero del enfermo absorbido con hematíes del grupo A ₁							
		½	¼	⅛	1/16	1/32	1/64	1/128	Testigos
A ₁	++	0	0	0	0	0	0	0	0
A ₂	+	0	0	0	0	0	0	0	0
O	++	0	0	0	0	0	0	0	0
Del enfermo	++	0	0	0	0	0	0	0	0
B	++++	++++	+++	++	++	0	0	0	0
AB	+++	++	++	+	+	0	0	0	0
		Suero del enfermo absorbido con hematíes del grupo A ₂							
		½	¼	⅛	1/16	1/32	1/64	1/128	Testigos
A ₁	+	0	0	0	0	0	0	0	0
A ₂	++	0	0	0	0	0	0	0	0
O	++	0	0	0	0	0	0	0	0
Del enfermo	++	0	0	0	0	0	0	0	0
B	++++	++++	++++	+++	+	0	0	0	0
AB	+++	+++	++	++	+	0	0	0	0

Ultimamente Wiener¹⁸ ha comunicado un caso de muerte de un niño de dieciseis meses con anemia hemolítica, ocurrido después de una transfusión de sangre incompatible. Demostróse que la sangre de este niño contenía una autohemoaglutinina muy potente a la temperatura fisiológica ordinaria, y, naturalmente, surge de aquí el problema de la relación directa que puede tener esta aglutinina con la aparición de la hemólisis hemática aguda provocada por la transfu-

18. A. S. Wiener, "Hemolytic Reactions. I. Diagnosis with Special Reference to the Method of Differential Agglutination," *Am. J. Clin. Path.*, 12:189, 1942.

sión. Probablemente en este caso pudo cometerse algún error en la clasificación del grupo de la sangre, debido a la existencia de esa potente autoaglutinina en el suero sanguíneo. Menciona Wiener en su comunicación otro caso, no publicado, del Dr. Kracke, en que se describe una autoaglutinina activa a la temperatura ordinaria del cuerpo humano, seguido también de muerte, a pesar de la transfusión hematoterápica.

Reisner y Kalkstein,¹⁹ del Hospital Bellevue (N. Y.) han comunicado un caso de autohemoaglutinación ocurrido en un chino de cuarentitrés años de edad, en cuya sangre se demostró la existencia de autoaglutininas activas a la temperatura fisiológica. La sangre de este sujeto fué clasificada en el grupo A, subgrupo A₁, tipo MN, y el suero contenía, además de la autoaglutinina, aglutininas *anti-O* y *anti-A*₂, formadas, según parece, después de transfusiones previamente recibidas. Dos transfusiones que se le hicieron en esta ocasión fueron seguidas de destrucción súbita de la sangre transfundida. Tratando de eliminar el sitio en que la destrucción hemática fuera más importante, se esplenectomizó a este enfermo, tras lo cual se pudo notar que las transfusiones de sangre del subgrupo A₁ eran bien toleradas, a pesar de que el suero del enfermo continuó dando autoaglutinaciones intensas. El caso, no obstante, terminó fatalmente a los nueve días de haber sido operado, tras profusas hemorragias intestinales. No se demostró la presencia de autohemolisinas activas *in vitro*, pero es de suponerse que existían *in vivo*.

En la literatura médica que hemos revisado, no hemos podido encontrar descripciones de otros casos de autoaglutinorreacciones a la temperatura fisiológica normal sino los tres que hemos expuesto, y en contraste con éstos, el caso que aquí presentamos no tuvo manifestaciones espontáneas de destrucción hemática, nunca padeció de ictericia, ni se le había hecho una transfusión sanguínea, ni en su suero se pudo demostrar *in vivo* la existencia de autohemolisinas. Es muy dudoso que éstas actúen *in vivo*, por lo menos en este caso. Nos abstuvimos de hacer transfusiones a este enfermo por temor de que las autoaglutininas pudiesen adquirir propiedades hemolíticas. El paciente respondió en parte a las drogas hematínicas y al extracto hepático, por lo cual nos pareció que el riesgo que pudiera ocasionar la transfusión era muy grande para intentarla con ciertas garantías.

19. E. H. Reisner y M. Kalkstein, "Autohemolytic Anemia with Autoagglutination; Improvement after Splenectomy," *Am. J. Med. Sc.*, 203:313, 1942.

RESUMEN

Al verificar 1,016 pruebas de aglutinaciones cruzadas hemos descubierto cuatro sangres en las que se dieron isoaglutinorreacciones irregulares. Estos casos fueron:

1. Aglutinorreacciones anti-Rh en una mujer que había dado a luz recientemente un infante eritroblástico.
2. Una sangre perteneciente al subgrupo A₁, la cual contenía isoaglutininas activas frente a sangres del subgrupo A₂ y del grupo O.
3. Un caso de autohemoaglutinorreacción (aglutinación en frío), que ocurría también a la temperatura ordinaria del laboratorio.
4. En la sangre de un caso de nefritis crónica, a quien se iba a hacer una transfusión, presentáronse isoaglutinaciones irregulares. Las isoaglutininas actuaban contra los hematíes de todos los grupos sanguíneos, así como contra los del mismo enfermo, y la aglutinorreacción persistía a 37° C, por lo cual hubo que desistir de la transfusión. En la bibliografía sobre esta materia sólo aparecen tres casos semejantes a éste y todos terminaron fatalmente tras las transfusiones.

RECONOCIMIENTO

Deseamos expresar nuestro reconocimiento a la Srta. Aida Torruellas y a la Sra. M. H. Costa Mandry, por la ayuda técnica que nos prestaron en el Banco de Sangre.

R. L. trad.