

II

ALTERACIONES INMUNOLOGICAS

HÉCTOR RODRÍGUEZ-MOYADO,¹ ELISA QUINTANAR DE RODRÍGUEZ,¹
MARÍA CRISTINA VÁZQUEZ DE CHÁVEZ¹ Y JOSÉ ANTONIO URIBE-CORTÉS¹

LAS alteraciones inmunológicas por transfusión sanguínea van a ser determinadas por los factores que intervienen en ella, es decir, la sangre que se transfunde y el paciente receptor de la transfusión.

En condiciones óptimas de recursos técnicos, las pruebas pretransfusionales para asegurar la compatibilidad sanguínea comprenden las que se anotan en la tabla I. Hemos considerado condiciones óptimas aquellas que podemos tener a nuestro alcance en un servicio de transfusión de instituciones hospitalarias nacionales. En nuestro servicio, los servicios de transfusión hospitalarios, refieren a nuestro laboratorio aquellos casos que por su complejidad ameritan un estudio el más amplio posible para descartar la presencia de anticuerpos. Así por ejemplo, son referidos los pacientes en los cuales se ha encontrado una dificultad en las pruebas de compatibilidad pretransfusional rutinarias o aquellos en los cuales hay el antecedente de una reacción transfusional que generalmente ha dado lugar a escalofrío con fiebre. Sólo en estos enfermos se

hacen las pruebas que se anotan en la tabla I.

TABLA I

**ESTUDIOS INMUNOLOGICOS PREVIOS
A UNA TRANSFUSION SANGUINEA**

En la sangre del donador:

1. Identificación del grupo sanguíneo ABO y sus variedades.
2. Investigación de anticuerpos hemolíticos y "naturales" para identificar a los donadores "O" peligrosos.
3. Investigación de anticuerpos irregulares fuera del sistema ABO.
4. Identificación del fenotipo Rh-Hr en los donadores Rh^o (D) negativo.

En la sangre del receptor:

- Los mismos de los puntos 1, 2 y 3.
5. Identificación del fenotipo del mayor número posible de antígenos de los diez sistemas de grupo sanguíneo básicos.
 6. Investigación de anticuerpos antileucocitos y antiplaquetas.
-

En un servicio hospitalario general, habitualmente se hace la identificación de los antígenos ABO y D de los eritrocitos del paciente y la investigación de anticuerpos específicos contra los antígenos de la sangre que se va a transfundir, la cual ha sido seleccionada de primera intención por su compatibilidad en los antígenos mencionados. No obstante, aún con un

¹ Banco Central de Sangre, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

aparente buen resultado en las pruebas mencionadas, los pacientes pueden exhibir alteraciones inmunológicas con sintomatología diversa o sin ella. Se cuenta ya con información útil para explicar algunas de ellas, la que debe ser tomada en cuenta para llevar a cabo mejoría en las medidas preventivas de estas alteraciones.

En la sangre que se transfunde, se suministra un gran número de antígenos que están agrupados en sistemas determinados genéticamente. Aquellos de los eritrocitos son los mejor conocidos y de éstos, diez sistemas se involucran frecuentemente en transfusión sanguínea. Los sistemas ABO y Rh-Hr, son los más importantes por

su capacidad inmunogénica y además, en el caso del A. B. O. por la particularidad de que en la circulación sanguínea se encuentran regularmente anticuerpos naturales específicos contra tales antígenos.

En 1956, Dausset,¹ hizo notar la importancia de los antígenos de otras células, especialmente de los leucocitos. Estos antígenos, como los de las plaquetas y de las de varias proteínas séricas, han sido agrupados también genéticamente y ya se cuenta con evidencias de que son importantes en transfusión sanguínea, en virtud de que son capaces de estimular al hombre para la producción de aloanticuerpos específicos. En la tabla II se anotan

TABLA II
SISTEMAS DE ANTIGENOS LEUCOCITARIOS, PLAQUETARIOS Y DE LAS PROTEÍNAS SÉRICAS

<i>Sistema:</i>	<i>Antígenos:</i>	<i>Ubicación de los antígenos:</i>
*HLA	1er. Locus: 1, 2, 3, 9, 10, 11, 12, 15 y 11 sin denominación internacional.	Leucocitos, plaquetas y en tejidos.
	2o. Locus: 5, 7, 8, 12, 13 y 21 sin denominación internacional.	
NA ₁	NA ₁	Neutrófilos, eosinófilos, riñón, hígado y pulmón
NB ₁	NB ₁	
Ly D ₁	Ly D ₁	Linfocitos
Zw (o PLA ₁)	Zw ^a Zw ^b	Plaquetas
Ko ₂	Ko ^a Ko ^b	
P ₁	P ₁ ² P ₁ ² ₁	
Gm	1 al 23	Cadenas pesadas de globulinas gamma G.
Inv	1, 2, 3	Cadenas ligeras de IgG, IgA e IgM.
Am	(1)	Cadenas pesadas de globulinas gamma A.
Ag	x, y, al, z, t	Lipoproteínas
Lp	a, x	

* Hasta octubre de 1970.

los sistemas de antígenos leucocitarios, plaquetarios y de las proteínas séricas mejor conocidos.²⁻⁶

Los anticuerpos contra antígenos de la sangre son resultado del estímulo antigénico específico y en su producción influyen algunos factores que se han mencionado en general en una respuesta inmune y que dependen de que:

1o. La conformación estructural o estérica del antígeno sea la adecuada para ser reconocida por el receptor celular como antígeno extraño;

2o. La célula inmunocompetente, tenga los receptores genéticamente determinados para captar el antígeno;⁷

3o. La ubicación de los determinantes antigénicos sea la propicia para dar lugar al estímulo;

4o. La dosis del antígeno sea la adecuada para estimular al receptor.

La similitud de la estructura de las proteínas de los individuos de una

misma especie, en este caso del hombre, debe influir en la observación de que algunos antígenos den lugar más frecuentemente a sensibilización; en el caso de los antígenos eritrocitarios, es en donde mejor se han demostrado las diferencias de potencia inmunogénica, especialmente fuera del sistema A B O. En la tabla III, anotamos la frecuencia con que se han observado anticuerpos postransfusión.

Es importante aclarar que la diferencia en frecuencia de anticuerpos específicos contra glóbulos rojos, entre nuestra experiencia y la de otros investigadores,^{8, 9, 10} es explicable sólo por la diferencia en frecuencia de antígenos entre los grupos étnicos, según se ilustra en la tabla IV.

Puede haber otras explicaciones, como son los estímulos por antígenos heterólogos como se ha demostrado en casos de anticuerpos hemolíticos anti AB cuya producción ha sido estimula-

TABLA III
DIFERENCIA EN INMUNOGENICIDAD DE ANTIGENOS

<i>Antígeno</i>	<i>Serie de Giblett. Potencia antigénica (P.A.)</i>	<i>Serie de Salomon Número de casos (P.A.)</i>	<i>Trabajo presente Núm. de casos</i>
D	0.5 - 1.0	28	42 +
K	0.0500	24 (0.33)	7
c	0.0205	10 (0.06)	15
E	0.0169	23 (0.11)	34 +
k	0.0150	—	—
e	0.0056	1	3
FY ^a	0.0023	6 (0.01)	7
C	0.0011	13	5 +
Jk ^a	0.0007	6 (0.04)	8 +
S	0.0004	2	10 + +
Jk ^b	0.0003	—	—
s	0.0003	—	1 + +
No. de casos con Acs.	475	72	132

+ Incluye algunos datos con detección simultánea de otros anticuerpos.

+ + Detectados sólo simultáneamente con otros anticuerpos.

TABLA IV

FRECUENCIA PORCENTUAL DE LOS CROMOSOMAS (Genotipos) DEL SISTEMA Rh-Hr. EN VARIAS POBLACIONES

Genotipo*		Caucasoide E.U. G.B.		Indígenas mexicanos		Pacientes en este estudio**
R ₁	R ₁	17.30	17.41	23.71	— 39.70	18.83
r	r	14.40	15.10	0.00	— 2.06	8.97***
R ₂	R ₂	2.40	1.33	2.70	— 9.28	4.31
R ₁	R ₂	12.90	12.75	25.78	— 38.76	32.21
R ₁	r	33.40	33.82	6.98	— 18.85	17.60
R ₂	r	12.20	11.74	4.65	— 9.91	8.01
R _z	R _z	0.00	0.00	0.00	— 1.64	0.26
R ₁	R _z	0.20	0.20	2.70	— 9.28	5.44
R ₂	R _z	0.07	0.08	0.00	— 5.15	1.23
R ₀	r	2.10	2.06	0.74	— 2.06	2.55
r'	r	0.46	0.77	0.00	— 0.00	0.17

* Fenotipo de los cromosomas: R₁ = CDe, R₂ = cDe, r = cde,
R_z = CDE, R₀ = cDe y r' = Cde.

** El número de pacientes estudiados es de 1,136.

*** Se incluyen 13 de 27 pacientes cuyo estudio se hizo con motivo de isoinmunización materno-fetal.

da por vacunación antitetánica;¹¹ también se ha mencionado, aunque no ha sido demostrada una relación directa de causa efecto, la producción de anticuerpos anti E por un probable estímulo por la vacuna antipolio.¹²

En la enfermedad hemolítica del recién nacido, la antigua práctica de hacer transfusiones, sólo mediante la compatibilidad del sistema A B O con técnicas simples, se ha relacionado con la observación de que algunas mujeres Rh (D) negativas han tenido niños con eritroblastosis fetal desde su primer embarazo en razón de una respuesta inmune secundaria al estímulo de los glóbulos rojos incompatibles Rh positivos.¹³

Es muy probable que la ubicación estérica de los determinantes antígenicos influya también en la frecuencia con que los antígenos sanguíneos es-

timulan la formación de anticuerpos.¹⁴ En cambio, la dosis del antígeno está mejor apoyada por algunas observaciones; por ejemplo, se ha podido demostrar que el número de determinantes antigénicos es diferente según el sistema de grupo sanguíneo, en tal forma que en el caso de los del sistema Rh, su número es 100 veces menor que el de los del sistema A B O.^{15, 16, 17} Resulta entonces explicable que en casos en que por la condición clínica de un paciente o por la naturaleza de un procedimiento quirúrgico, v.gr. cirugía de corazón con circulación extracorpórea, la cantidad de sangre que se transfunde sea grande, se favorezca la sensibilización. Esto se ha confirmado, ya que en estos últimos pacientes la sensibilización contra antígenos de glóbulos rojos es 5 a 6 veces más frecuente que en casos de transfusión ordinaria.^{18, 19}

La sensibilización por antígenos de otras células de la sangre tiene características similares a la de los glóbulos rojos; su frecuencia es para varios autores mayor que la de los eritrocitos.^{20, 21} La razón de esta diferencia no se ha aclarado todavía.

Hay otros factores que influyen en la frecuencia de observación de pacientes con anticuerpos antileucocitos y antiplaquetas. El primero de ellos es el embarazo, ya que se ha podido demostrar una relación directa entre el número de embarazos y la frecuencia de anticuerpos antileucocitarios.²² Es posible que la destrucción tisular de lugar a la estimulación para la producción de anticuerpos antileucocitarios, ya que se ha observado también que en pacientes que han sufrido quemaduras, aparecen estos anticuerpos.²³

Los anticuerpos antileucocitos y antiplaquetas encontrados en un grupo de 1,762 pacientes politransfundidos o con problemas inmunohematológicos, en quienes se practicó un estudio de investigación de anticuerpos en nuestro laboratorio se anotan en la tabla V.

Los anticuerpos antileucocitos y antiplaquetas, resultan importantes, no sólo porque son motivo de reacciones postransfusionales^{20, 21, 24} o porque se involucran en trombocitopenia y neutropenias del recién nacido,²⁵ sino porque tales células poseen los antígenos tisulares y éstos son básicos en la histocompatibilidad con fines de trasplante de órganos. Por ello, en aquellos pacientes candidatos a trasplante, es indispensable evitar en lo posible las transfusiones sanguíneas y en un futuro próximo, hacerlas sólo previa investigación de anticuerpos antileucocitarios y antiplaquetas así como tipificación de los antígenos celulares del sistema H L - A.

En transfusión de plaquetas y de leucocitos con fines terapéuticos se ha encontrado que la eficacia de estas transfusiones disminuye en razón del número de éstas y ello obedece como es razonable, al estímulo antigénico que da lugar a la producción de anticuerpos específicos contra las plaquetas o los leucocitos. Shulman en 1966,²⁴ comunica que existen anticuerpos an-

TABLA V

FRECUENCIA DE OBSERVACION DE ANTICUERPOS ESPECIFICOS
ANTICELULAS SANGUINEAS EN 1762 PACIENTES CON PROBLEMA
DE INCOMPATIBILIDAD PRETRANSFUSIONAL

<i>Anticuerpo</i>	<i>Núm.</i>	<i>%</i>	<i>Proporción de sexos (%)</i>	
			<i>H</i>	<i>M</i>
Antieritrocitos	224	12.71	33.33	66.66
Antileucocitos	79	4.47	30.76	69.23
Antiplaquetas	134	7.60	28.83	71.16

tiplaquetas en 5% de pacientes que recibieron previamente entre una y diez transfusiones, cifra que aumenta en relación directa del número de transfusiones, para ser de 24 en aquellos pacientes que habían recibido de 25 a 50 transfusiones y del 80% en aquellos que habían recibido más de 100. De hecho ya se ha tenido que recurrir a la determinación de los antígenos del sistema H L - A, para obtener un buen resultado en la transfusión de plaquetas o de leucocitos, seleccionando las células de fenotipo H L - A similar al de receptor.²⁶

Cabe aquí señalar otra alteración inmunológica resultado de la transfusión de leucocitos incompatibles y es la aparición de una reacción de injerto contra huésped de duración y gravedad variables. Esto se ha observado en los pacientes que reciben gran cantidad de células como aquellos que sufren intervenciones de cirugía de corazón con circulación extracorpórea en los que se ha encontrado reacción de Coombs directo positivo atribuible al trasplante de células inmunológicamente competentes presentes en la sangre transfundida.^{27, 28} La misma observación se ha hecho en las transfusiones de leucocitos.²⁹

Otros sistemas de antígenos potencialmente capaces de dar lugar a estímulo para la producción de anticuerpos en el paciente transfundido son los mencionados en la tabla II, es decir, los de las proteínas séricas. Se han comunicado reacciones transfusionales por anticuerpos antilipoproteínas y antiinmunoglobulinas g M y g A.^{30, 31} En

el caso de estas últimas, se encontraron en 86% de pacientes que habían tenido reacciones anafilactoides y urticarias; su importancia resalta cuando se piensa en que las reacciones alérgicas, se observan con mucha frecuencia (1.2%).

Otras proteínas aún no bien conocidas desde el punto de vista inmunogénico, son los factores de coagulación, de los cuales el factor VIII es el más relevante, ya que es bien conocido que entre 5 a 10% de los pacientes hemofílicos llegan a desarrollar anticuerpos cuya actividad se traduce clínicamente en la neutralización de la eficiencia de la globulina antihemofílica para corregir la deficiencia de coagulación, cuando se emplea este producto obtenido de la sangre humana de donadores homólogos.³²

Otras alteraciones inmunológicas atribuibles a la sangre transfundida, son las resultantes de la transferencia pasiva de anticuerpos naturales y hemolíticos anti A y anti B. En efecto, se han comunicado numerosos ejemplos de hemólisis extra o intravascular atribuibles a los anticuerpos presentes en el plasma de los donadores de grupo cero, cuando esta sangre se emplea indiscriminadamente para transfundir pacientes de grupos A o B.¹¹ Los títulos de anticuerpos que se han considerado como capaces de causar estas reacciones, han sido, en el caso de los anticuerpos naturales, aquellos superiores a diluciones de 1:200; para los anticuerpos hemolíticos, su detección en suero no diluido, es suficiente para tomarlos en cuenta. En un estudio de

3,517 donadores de sangre, practicado en 1964 en nuestro laboratorio, encontramos que 44.8% tenían anticuerpos naturales a alto título y 49.5% los tenían hemolíticos, estos últimos, en una muestra de 7,287 donadores.³³

El complemento, cuyo papel en el mecanismo de hemólisis es bien conocido, se conserva bien en el plasma de la sangre almacenada en los refrigeradores de los bancos de sangre, en tal forma que cuando se transfunde a pacientes con enfermedad hemolítica por H. P. N. o por autoanticuerpos fríos, favorece la exacerbación o el desencadenamiento de una crisis hemolítica.

Para terminar nuestro análisis de los factores que intervienen en las alteraciones inmunológicas por transfusión sanguínea, aquellas que dependen del paciente, pueden ser determinantes en dos sentidos: uno, en el que la respuesta inmune a un estímulo no ocurre, situación que se ha observado en algunos voluntarios sometidos a estímulo para la producción de anticuerpos específicos contra el sistema Rh. La explicación a este estado de tolerancia inmunológica no es clara³⁴ y se desconoce su trascendencia postransfusional.

Lo opuesto ha sido considerado como un estado de hiperreactividad,³⁵ secundario a un trastorno del aparato inmunológico que favorece la producción de auto y alo anticuerpos. Los pacientes que mejor ilustran esta condición son los afectados de cirrosis hepática y los que padecen lupus eritematoso. En ellos se han observado, por

ejemplo, las frecuencias más altas de aparición de anticuerpos antiplaquetarios.²⁰

Finalmente una observación bien conocida, en relación con la calidad del paciente es el sexo. En los datos anotados en la tabla V, se confirma lo que ha sido comunicado por Salmón,²⁰ en el sentido de que los anticuerpos anticélulas sanguíneas postransfusión, aparecen más frecuentemente en la mujer.

Conclusiones

1. Las características antigénicas de los componentes sanguíneos celulares y plasmáticos son potencialmente inmunogénicos en la transfusión sanguínea.

2. Las características estéricas y cuantitativas de los antígenos, que se han demostrado especialmente en antígenos eritrocitarios, determinan su potencia inmunogénica.

3. La frecuencia mayor de cromosomas R₂ del sistema Rh-Hr en nuestra población, ayuda a explicar porque en nuestra experiencia, se observa un gran número de anticuerpos contra el antígeno E.

4. En este estudio se encontró una frecuencia de 12.71% de anticuerpos específicos antieritrocitos, 4.47% de anticuerpos anti leucocitos y 7.60% de anticuerpos antiplaquetas, en un grupo de 1,762 pacientes, con enfermedades hematológicas y malignas politransfundidos.

5. Las transfusiones repetidas y las transfusiones masivas guardan propor-

ción directa con el número de pacientes sensibilizados contra los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas.

6. En virtud de que las plaquetas y los linfocitos, contienen los antígenos de histocompatibilidad, es imperativo tomarlos en cuenta en pacientes que pueden ser candidatos a trasplante de órganos.

7. En el plasma de la sangre para transfusión sanguínea, se encuentran antígenos proteicos y anticuerpos naturales y otras proteínas como el complemento hemolítico, que pueden dar lugar a alteraciones inmunológicas en el paciente receptor.

8. Entre el 40 y 50% de los donadores O, son peligrosos por tener en su plasma anticuerpos hemolíticos o naturales a alto título, razón por la cual no es posible el empleo indiscriminado de sangre O para receptores A o B.

9. Algunos pacientes, especialmente aquellos que padecen cirrosis hepática o lupus eritematoso, se sensibilizan con facilidad a los antígenos celulares sanguíneos. Por tanto, debe tenerse en cuenta esto para efectuar en ellos un estudio pretransfusional lo más amplio posible.

10. En el texto se anotan las pruebas pretransfusionales que en nuestra experiencia son óptimas. Es natural que no puedan llevarse a cabo en todos los servicios de transfusión hospitalarios, en virtud de su costo o de que no son indispensables dada la índole de los pacientes que se atienden. En nuestra institución estas limitacio-

nes se han superado mediante un sistema de colaboración, en el cual los servicios hospitalarios nos refieren los pacientes con problemas inmunológicos y nuestro servicio, mantiene un sistema continuo de información y de actualización del personal técnico de los hospitales.

REFERENCIAS

1. Dausset, J.: *Immuno-Hématologie*. Biologique et Clinique. Paris. Editions Médicales Flammarion. 1956. págs. 501 y 635.
2. Dausset, J.: Comunicación personal. 1970.
3. Moulinier, J.: *Etat actuel de la définition des antigènes plaquetaries*. Nouv. Rev. Franc. d'Hémat. 7: 449, 1967.
4. Giblett, E. R.: *Genetic Markers in Human Blood*. Philadelphia. F. A. Davis Co. 1969, pp. 26, 38, 179 y 183.
5. Colombani, J. y Dausset, J.: *L'histocompatibilité humaine*. Path. Biol. 17: 281, 1969.
6. Vyas, G. N. y Fudenberg, H. H.: *The first genetic marker of human immunoglobulin A*. Abstracts. XII Int. Congress of Blood Transfusion, Moscow. 1969. p. 163.
7. McDevitt, O. H. y Benacerraf, B.: *Genetic control of specific immune responses*. Adv. in Immunol. 11: 31, 1969.
8. Race, R. R. y Sanger, R.: *The inheritance of blood groups*. Brit. Med. Bull. 15: 99, 1969.
9. Wiener, A. S. y Wexler, I. B.: *Heredity of the blood groups*. New York., Grune & Stratton, 1958.
10. Rodríguez, M.; Quintanar de Rodríguez, E.; Loria, A. y Lisker, R.: *Studies on several genetic hematological traits of the Mexican population*. Human. Biol. 35: 350, 1963.
11. Mollison, P. L.: *Blood transfusion in Clinical Medicine*. 4a. Ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications. 1967. p. 543.
12. Dybkjaer, E.: *Anti E antibodies disclosed in the period 1960-1966*. Vox Sang. 13: 336, 1967.
13. Allen, F. H. y Diamond, L. K.: *Erythroblastosis fetalis*. New Engl. J. Med. Med. Progr. Series. Boston. Little, Brown and Co. 1957-1958, p. 22.

14. Edwards, J. H.: *The Rhesus locus*. Vox Sang. 15: 392, 1968.
15. Boyd, W. C.: *Fundamentals in immunology*. 4a. Ed. New York. Interscience Publishers. 1966, p. 287.
16. Rochna, E. y Hughes-Jones, N. C.: *The use of purified ¹²⁵I labelled anti gamma globulin in the determination of the number of D antigen sites on red cells of different phenotypes*. Vox Sang. 10: 675, 1965.
17. Economidou, J.; Hughes-Jones, N. C. y Gardener, B.: *Quantitative measurements concerning A and B antigen sites*. Vox Sang. 12: 321, 1967.
18. Rasmussen, M. G.: *Routine compatibility testing. Standards of the AABB as applied to compatibility tests*. Transfusion. 4: 200, 1964.
19. Kubíková-Kourilová, E.: *The development of antibodies against red cells after a single large transfusion during cardiopulmonary bypass*. Vnitřní Lék. 15: 354, 1954.
20. Salomon, Ch.: *L'isoimmunisation par transfusions. Transfusion sanguinée. Problèmes d'actualité*. París. Masson & Cia. Editeurs. 1961, p. 3.
21. Dauset, J. y Colombani, J.: *Importance des anticorps antileucocytaires et antiplaquettaires en pratique transfusionnelle*. Transfusion. 1: 249, 1958.
22. Van Rood, J. J. y Van Leuwen, A.: *Leukocyte grouping. A method and its application*. J. Clin. Invest. 42: 1382, 1963.
23. Price, W. R.; Ward, M. D. y Childers, D.: *Amer. J. Surgery*. 118: 871, 1969.
24. Shulman, N. R.; Marder, V. J.; Hiller, M. C. y Collier, E. M.: *Platelet and leukocyte isoantigens and their antibodies: serologic, physiologic and clinical studies*. Progress in Hematology. Vol. IV. Moore, C. V. y Brown, E. B. (Eds.). New York Grune & Stratton. 1964, p. 222.
25. Colombani, J.; Colombani, M. y Dauset, J.: *Two cases of neo-natal thrombocytopenia due to maternal iso-immunization against leucoplatelet antigens*. Vox Sang. 14: 137, 1968.
26. Yankee, R. A.; Goumet, F. C. y Rogetine, G. N.: *Platelet transfusion therapy: selection of compatible platelet donors for refractory patients by lymphocyte HL-A typing*. New Engl. J. Med. 281: 1208, 1969.
27. Polesky, H. F.; Smith, R. y Weirich, F.: *Positive antiglobulin tests in cardiac surgery patients*. Transfusion. 9: 43, 1969.
28. McCollig, J.; Benson, S. J.; Yunis, E. J. y Quie, P. G.: *Effect of blood bank storage on leucocyte function*. Lancet. 2: 133, 1969.
29. Schwarzenberg, L.; Mathé, G.; Amiel, J. L.; Cattani, A.; Schneider, M. y Schlumberger, J. R.: *Study of factors determining the usefulness and complications of leukocyte transfusions*. Amer. J. Med. 43: 205, 1967.
30. Mollison, P. L.: *Blood transfusion in Clinical Medicine*. 4a. Ed. Oxford. Blackwell Scientific Publications. 1967. pp. 596 y 600.
31. Vyas, G. N.; Holdindahl, L.; Perkins, H. A. y Fudenberg, H. H.: *Serologic specificity of human anti I g A and its significance in transfusion*. Blood. 34: 573, 1969.
32. Strauss, H. S.: *Problems related to anticoagulants in hemophiliacs. The hemophiliac and his world*. Proc. 5th. Congr. World. Fed. Hemophilia. Montreal 1968. Bibl. Haemat. No. 34. Basel Karger. 1970, p. 149.
33. Rodríguez, H.; Vázquez, M. C.; Quintanar de Rodríguez, E. S.; Uribe, J. y González Llaven, J.: *Procedimientos básicos para la selección de un donador de sangre en la Ciudad de México*. Rev. Méd. I.M.S.S. 7: 131, 1968.
34. Clarke, C. A.: *Genetics for the Clinician*. Springfield. Charles C. Thomas. Publisher. 1962, p. 137.
35. Pirofsky, B.: *Hereditary aspects of autoimmune hemolytic anemia; a retrospective analysis*. Vox Sang. 14: 334, 1968.