

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



Para optar al título de
QUÍMICAS BIÓLOGAS

Guatemala, junio 2012

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. Fausto René Beber García	Vocal IV
Br. Carlos Francisco Porras López	Vocal V

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y mi hermano por todos los consejos y apoyo incondicional.

A toda mi familia por su apoyo, entusiasmo y los excelentes momentos compartidos.

A mis asesores y revisores por haber compartido conmigo su experiencia en el campo de investigación y por los esfuerzos realizados para llevar a cabo el estudio.

A todos los catedráticos y auxiliares de cátedra que, a lo largo de la carrera, compartieron conmigo sus conocimientos.

Al Departamento de Microbiología por permitir mi desarrollo personal. Principalmente por haberme brindado la oportunidad de trabajar en la docencia, enseñando el compromiso con el trabajo y conocer la importancia del apoyo entre colegas.

A mi compañera de seminario por su apoyo, entusiasmo, paciencia y esfuerzo mostrados durante la ejecución del estudio.

A cada uno de mis amigos por el apoyo y experiencias compartidas, especialmente a aquellos que me han apoyado en todo momento.

Al personal de los bancos de sangre del Hospital General San Juan de Dios y del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) por su colaboración en la elaboración de este proyecto.

A todas las personas que de una u otra manera me han hecho ser una mejor persona.

Vera María Alvarado Guzmán

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme dado la oportunidad de culminar mi carrera universitaria y la sabiduría y fuerza para realizar dicho trabajo.

A mis padres por ser un verdadero ejemplo a seguir e impulsar en mí la búsqueda del éxito.

A mis hermanos por ser parte importante en mi formación personal.

A mi familia por su amor y apoyo incondicional.

A mi novio por su compañía y motivación durante el curso de mi carrera universitaria.

A mis amigos por todos los momentos inolvidables compartidos y por brindarme su apoyo y cariño en los momentos en que más lo necesité.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia en especial a la Escuela de Química Biológica por mi formación académica y profesional.

A mi compañera de seminario por todo su esfuerzo y apoyo durante la realización de este trabajo.

A mis asesores y revisor, por su asesoría y consejo para lograr exitosamente la culminación de este proyecto.

Al personal de los bancos de sangre del Hospital General San Juan de Dios y del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) por su colaboración en la elaboración de este proyecto.

María José Dubon Medina

ÍNDICE

	Página
1. Ámbito de la investigación	1
2. Resumen	2
3. Antecedentes	
3.1 Generalidades	4
3.2 Clasificación de los grupos sanguíneos	5
3.3 Sistema Rh	13
3.4 Sistema Kell	20
3.5 Detección de antígenos eritrocitarios en el laboratorio	22
3.6 Reacciones postransfusionales	24
4. Justificación	30
5. Objetivos	31
6. Hipótesis	32
7. Materiales y métodos	
7.1 Población de estudio	33
7.2 Diseño de la investigación	33
7.3 Recursos	34
7.4 Metodología	35
7.5 Recolección de datos	36
8. Resultados	37
9. Discusión	42
10. Conclusiones	47
11. Recomendaciones	48
12. Referencias	49
13. Anexos	
Anexo 1. Sistemas Antigénicos	57
Anexo 2. Antígenos de baja frecuencia correspondientes a series de antígenos eritrocitarios	58
Anexo 3. Antígenos de alta frecuencia correspondientes a series de antígenos eritrocitarios	58
Anexo 4. Características de las variantes de los antígenos C, E y e del sistema Rh	59
Anexo 5. Denominación de los antígenos del sistema Rh según la Nomenclatura Fisher-Race, Wiener y Rosenfield	60

Anexo 6. Complejos génicos o haplotipos del sistema Rh	60
Anexo 7. Fenotipos del sistema Rh	60
Anexo 8. Aminoácidos involucrados en el polimorfismo de C/c y E/e	61
Anexo 9. Distribución de antígenos del sistema Rh en los eritrocitos	61
Anexo 10. Antígenos del sistema Rh en los eritrocitos	61
Anexo 11. Fenotipos de Kell	62
Anexo 12. Clasificación de reacciones postransfusionales	62
Anexo 13. Manifestaciones clínicas y etiología de las reacciones postransfusionales	63

1. ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN

En las Leyes y Normas Regulatoras Relacionadas con Medicina Transfusional y Bancos de Sangre, el artículo 201 del decreto 90-97 del Código de Salud del Congreso de la República de Guatemala establece que los Bancos de Sangre y Servicios de Medicina Transfusional son centros donde se deben practicar procedimientos adecuados para la utilización de la sangre humana como medida terapéutica o de investigación.

Para asegurar que la sangre utilizada como terapia es segura para el receptor, en el banco de sangre se realizan pruebas de tamizaje para enfermedades infecciosas y pruebas de compatibilidad a todas las unidades de sangre donadas. Para establecer la compatibilidad se realiza la determinación de grupo sanguíneo del sistema ABO, la prueba para determinar la presencia o ausencia del antígeno D del sistema Rh, pruebas cruzadas mayor y menor, entre otras (Parslow, Stites, Terr & Imboden, 2006).

El sistema Rh es de gran importancia en la medicina transfusional ya que la producción de aloanticuerpos puede causar reacciones hemolíticas severas. Este sistema está compuesto por más de 49 antígenos, entre los que se encuentran los antígenos D, C, c, E y e, que son capaces de inducir la producción de aloanticuerpos. Otra proteína de importancia para la medicina transfusional, es el antígeno K del sistema de clasificación Kell. Este antígeno es, probablemente, el más inmunogénico luego del antígeno D y aunque su frecuencia en la población es baja, debe ser establecida su presencia (Levene et al., 1964).

El presente estudio, se realizó con el apoyo de La Unidad de Investigación de Hematología (UDIHEMA), que pertenece al Departamento de Citohistología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, acreditada ante el Instituto de Investigaciones Químico Biológicas (IIQB). Además se contó con el apoyo del banco de sangre de un hospital público, que también presta servicios de docencia y que posee capacidad para atender un promedio de 15,000 donadores al año. Así también, se contó con el apoyo del banco de sangre de un hospital del Seguro Social de Guatemala, que cuenta con capacidad para atender un promedio de 5,000 donadores por año.

Las pruebas para determinar la presencia de los antígenos eritrocitarios del sistema Rh y Kell presentes en la superficie de los eritrocitos, de los donadores que asisten a ambos bancos de sangre, se realizan mediante el uso de tarjetas de gel. Estas contienen el medio para llevar a cabo la reacción antígeno-anticuerpo. La obtención de datos sobre estos antígenos se realizó en forma retrospectiva, mediante la utilización de la base de datos de ambos bancos de sangre. Además, gracias a algunas facilidades permitidas por los Bancos de Sangre de ambos institutos se obtuvo acceso a trabajar analíticamente las muestras recibidas de los donadores durante los meses de agosto a diciembre del año 2010.

2. RESUMEN

La transfusión de sangre es una medida terapéutica utilizada con el fin de restablecer la salud de un paciente por medio de la administración de elementos sanguíneos celulares o plasmáticos. Sin embargo, debe aplicarse con precaución ya que puede implicar la transmisión de enfermedades infecciosas o el desarrollo de reacciones transfusionales si el tamizaje previo a la administración de la unidad de sangre no es realizado correctamente. Entre los exámenes realizados para garantizar la seguridad del paciente que recibirá una transfusión se encuentra la determinación de los antígenos del sistema Rh y Kell, ya que estos pueden producir reacciones postransfusionales severas (World Health Organization, 2002).

El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de los antígenos C, c, E y e del sistema Rh y del antígeno K del sistema Kell en donadores de sangre que asistieron a los bancos de sangre de dos hospitales de la Ciudad de Guatemala durante los años 2009 y 2010. Además se estableció la frecuencia del fenotipo Rh de cada uno de los donadores, la frecuencia del grupo ABO y la frecuencia del antígeno D en esta población.

De manera retrospectiva, fueron analizados 13,790 registros de donadores de sangre a los cuales se les realizó la determinación de los antígenos mencionados anteriormente utilizando la metodología de aglutinación en tubos de gel. Los datos recolectados fueron analizados utilizando el programa Epi Info 3.5.1, y las asociaciones entre variables fueron determinadas utilizando la prueba de Chi cuadrado.

Se encontró que del total de muestras analizadas, la frecuencia de los antígenos C, c, E y e del sistema Rh, fue 76.54, 72.86, 52.92 y 90.39% respectivamente, y únicamente 332 donadores expresaban el antígeno K (2.40%). El fenotipo Rh más común en los donadores con presencia del antígeno D (Rh positivo) fue el fenotipo completo (CcEe) y en donadores con ausencia del antígeno D (Rh negativo) fue el fenotipo ce. Por otro lado, solo se registraron 8 donadores con fenotipo CE, siendo todos ellos Rh positivo. El antígeno K presentó una frecuencia de 4.20% en la región nor-occidente, siendo esta la región con mayor prevalencia de dicho antígeno. A pesar de la gran cantidad de muestras analizadas, no se encontró asociación entre el grupo ABO y el antígeno K del sistema Kell. Asimismo, no fue posible establecer asociaciones entre la procedencia de los donadores y la presencia del antígeno K, entre la procedencia de los donadores y los antígenos del sistema Rh, entre el antígeno D y el fenotipo Rh y entre el fenotipo Rh y el grupo ABO.

Por los resultados anteriores se recomienda realizar la determinación de antígenos del sistema Rh y Kell en cada una de las distintas regiones del país para obtener datos que permitan establecer asociaciones entre la región de procedencia y la presencia de dichos

antígenos. Asimismo, la utilización de una metodología que identifique todos aquellos donadores que expresan débil o parcialmente el antígeno D evitaría errores en la clasificación de individuos.

3. ANTECEDENTES

3.1 Generalidades

3.1.1 Composición de la sangre

La sangre es un componente del cuerpo que funciona como medio de transporte, de regulación y de protección. Está conformada por plasma en un 55% y diversas células sanguíneas en un 45%. Estas células son los glóbulos rojos o eritrocitos, los cuales se encargan del transporte de gases; los glóbulos blancos o leucocitos, que cumplen la función de protección ante cuerpos extraños; y las plaquetas, que son fragmentos celulares esenciales para el proceso de coagulación. Por otro lado, el plasma está compuesto principalmente por agua, proteínas y otros solutos, tales como las hormonas y los electrolitos (Parslow, Stites, Terr & Imboden, 2006).

3.1.2 Grupo sanguíneo

Un antígeno es toda sustancia que, cuando ingresa al organismo y es reconocida como extraña, es capaz de provocar una respuesta en el sistema inmune. Asimismo, un anticuerpo es una proteína con capacidad para reconocer y asociarse a ligandos específicos. El grupo sanguíneo es una clasificación de la compatibilidad entre los antígenos que se encuentran en la membrana eritrocitaria de un individuo y los anticuerpos que se encuentran en el plasma de un individuo distinto (Parslow, Stites, Terr & Imboden, 2006).

Los anticuerpos son producidos y secretados como respuesta a la estimulación antigénica. Sin embargo, un grupo de anticuerpos, denominados anticuerpos naturales, son producidos en ausencia de una estimulación antigénica exógena. Estos anticuerpos son predominantemente de tipo IgM y son especialmente importantes en la clasificación del sistema ABO. Por otro lado, los anticuerpos producidos por la presencia de un antígeno eritrocitario extraño suelen ser de tipo IgG y son especialmente importantes en los sistemas de clasificación distintos al ABO (World Health Organization, 2002).

La superficie de los eritrocitos contiene un conjunto de glucoproteínas y glucolípidos que se encuentran en combinaciones específicas, las cuales son determinadas genéticamente. Debido a lo anterior, el establecimiento del grupo sanguíneo se basa en la presencia o ausencia de los diversos antígenos eritrocitarios. En la actualidad se conoce una gran variedad de antígenos eritrocitarios, los cuales han sido agrupados en sistemas reconocidos internacionalmente (Parslow et al., 2006).

La transfusión sanguínea es considerada como una medida terapéutica, la cual puede ayudar a restablecer la situación complicada de algún paciente con alteraciones hemodinámicas o pérdida de sangre. La posible presencia de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios podría provocar, *in vivo*, una reacción adversa y comprometer la

vida de la persona que ha sido transfundida. Por esto mismo, es importante establecer el grupo sanguíneo de un individuo y la compatibilidad del donante y el receptor previo a una transfusión de sangre (World Health Organization, 2002).

Actualmente, la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (ISBT, por sus siglas en inglés) reconoce un total de 30 sistemas de clasificación de grupo sanguíneo importantes. Entre estos se encuentran el sistema ABO, Rh, Kell, MNS, Lewis, Duffy, entre otros (Daniels et al., 2004).

El conjunto de antígenos eritrocitarios de un individuo que son reconocidos por técnicas serológicas, es denominado fenotipo. Mientras que el conjunto de alelos heredados que son responsables de la expresión de los antígenos en la membrana del eritrocito se denomina genotipo, y es detectado únicamente mediante técnicas de biología molecular (González, Bencomo, Alfonso, Martínez & Rivero, 1998).

3.2 Clasificación de los grupos sanguíneos

En la actualidad, se han reconocido más de 600 antígenos eritrocitarios. Esta elevada cifra creó la necesidad de establecer una clasificación o nomenclatura estandarizada. En 1980 fue creado el Comité para la Terminología de los Antígenos de Superficie del Glóbulo Rojo, de la Sociedad Internacional de la Transfusión Sanguínea. La clasificación postulada por dicho comité describe que cada antígeno aceptado es denominado con un nombre y un símbolo, creando así una nomenclatura de base genética que permita la denominación unificada de los antígenos eritrocitarios (López, 1992).

Se establecen tres categorías para la clasificación de los antígenos eritrocitarios:

3.2.1 Sistemas

Se agrupan en sistemas todos los antígenos que son codificados por un solo gen o por complejos de dos o más genes homólogos estrechamente ligados y tan próximos entre sí que la posibilidad de recombinación entre ambos es remota. Se numeran del 001 a 016. El Anexo 1 presenta los sistemas de clasificación (López, 1992).

3.2.2 Colecciones

Incluye antígenos relacionados entre sí, ya sea bioquímica o serológicamente, pero no se encuentran relacionados genéticamente ni cumplen los requisitos para ser agrupados dentro de los sistema (López, 1992).

3.2.3 Series

Son antígenos que no pueden ser incluidos dentro de una colección ni un sistema, debido a que no cumplen los requisitos para pertenecer a cualquiera de estos. En los Anexos 2 y 3 se listan las series de antígenos (López, 1992).

3.2.4 Sistema ABO

El sistema ABO fue descrito por Karl Landsteiner en 1900, convirtiéndolo en el primer sistema de clasificación de grupo sanguíneo conocido (Landsteiner, 1900).

Los antígenos del sistema ABO son los de mayor importancia en medicina transfusional, puesto que son los más inmunogénicos. Este sistema está conformado por los antígenos A, B y AB. De estos resultan los cuatro fenotipos básicos de este sistema que son O, A, B y AB. Los genes del sistema ABO poseen tres formas alélicas principales: A, B, y O. El alelo A codifica una glicosiltransferasa que produce el antígeno A (N-acetilgalactosamina). El alelo B codifica también una glicosiltransferasa que produce el antígeno B (D-galactosa). El alelo O codifica una enzima sin función, y por lo tanto no se producen los antígenos A y B, dejando al precursor (antígeno H) sin modificación (Yamamoto, Clausen, White, Marken & Hakamori, 1990).

Luego de haber sido descubierto que los eritrocitos del grupo A reaccionaban de distinta manera a un anticuerpo particular (posteriormente llamado anti-A₁), el grupo fue dividido en dos fenotipos A₁ y A₂. Los eritrocitos de fenotipo A₁, que reaccionan con el anticuerpo anti-A₁, forman aproximadamente el 80% del grupo sanguíneo A, mientras que los eritrocitos de fenotipo A₂, no reaccionan con el anticuerpo anti-A₁. Los eritrocitos A₁ expresan el antígeno A unas cinco veces más que los eritrocitos A₂, pero ambos tipos reaccionan con anticuerpos anti-A (Clausen & Hakamori, 1989).

Existen otros subgrupos del grupo A en los cuales, los eritrocitos tienden a expresar de manera débil el antígeno A, mientras que son raras las variantes de expresión débil en el grupo B (González et al., 1998).

El sistema inmune sintetiza anticuerpos contra cualquier antígeno del sistema ABO que no se encuentre en los eritrocitos del individuo (anticuerpos naturales). Así, un individuo de sangre tipo A posee anticuerpos naturales contra el antígeno B y un individuo de sangre tipo B posee anticuerpos naturales contra el antígeno A. Los individuos con tipo de sangre O poseen anticuerpos naturales tanto contra el antígeno A como contra el antígeno B. Los individuos con tipo de sangre AB, el cual es poco común, no poseen anticuerpos naturales contra los antígenos A y B (National Center for Biotechnology Information, 2005).

3.2.5 Sistema Rh

El descubrimiento del sistema Rh se remonta a los años de 1939 y 1940 cuando dos grupos de investigadores, por separado, aportaron hallazgos valiosos. Por un lado, en 1939 Levine y Stetson publicaron el caso de una madre que había dado a luz a un feto muerto y que al serle transfundida sangre ABO compatible proveniente de su esposo había desarrollado una severa reacción hemolítica. El suero de la paciente aglutinaba los eritrocitos del 80% de las personas de grupo O con las cuales se realizó compatibilidad. Al interpretar sus observaciones, demostraron que el anticuerpo responsable estaba dirigido contra un antígeno diferente a los del sistema ABO, MNS y P, los cuales ya se conocían en ese entonces. Además, postularon que la presencia del anticuerpo en el suero de la madre se debía a una inmunización por un antígeno que ella no poseía, que el antígeno se encontraba en los eritrocitos fetales y que dicho antígeno había sido heredado del padre (Levine & Stetson, 1939).

Por otro lado, en 1940 Landsteiner y Weiner obtuvieron, al inmunizar conejos y cobayos con glóbulos rojos del mono *Macacus rhesus*, un anticuerpo que aglutinaba los eritrocitos del 85% de la población blanca en Nueva York. A los eritrocitos que eran aglutinados por este anticuerpo les llamaron Rh positivo, y a los que no aglutinaban, Rh negativo (Landsteiner & Weiner, 1940).

El descubrimiento del sistema Rh produjo un gran impacto en la medicina transfusional, puesto que no sólo constituyó el segundo sistema sanguíneo más importante después del ABO, sino que permitió el conocimiento de la etiopatogenia, tratamiento y profilaxis de la enfermedad hemolítica del recién nacido (Dueñas, 2003).

3.2.6 Otros sistemas de grupos sanguíneos eritrocitarios

3.2.6.1 Sistema MNSs

Este sistema se identificó inicialmente gracias a la utilización de anticuerpos heterólogos preparados en conejos contra eritrocitos humanos, a semejanza de los que se hizo para el sistema Rh (Landsteiner & Levine, 1927a).

Los anticuerpos contra este sistema de antígenos, frecuentemente de tipo IgM, se han identificado como naturales, irregulares e inmunes. Incluso se han identificado como causantes de enfermedad hemolítica del recién nacido, en su expresión tipo IgG (Telischi, Behzad, Issitt & Pavone, 1976).

Además, estos anticuerpos también se han identificado como autoanticuerpos (Sancho et al., 1998).

Asimismo, los anticuerpos que se observan en la transfusión sanguínea respecto a los antígenos Ss, son frecuentemente de tipo IgG y por lo tanto trascendentes (Brandes, Cahan & Jack, 1954.).

Las variaciones en las condiciones para observar la reacción antígeno-anticuerpo, han permitido la identificación de cuarenta y tres variantes de antígenos del sistema MNSs. Entre estos, los de mayor importancia son el M, N, S y s. Estos antígenos son de origen protéico y sus variantes se observan tanto en los genes MN relacionados con la proteína transmembrana glicoforina A (GPA), como en los Ss relacionados con la glicoforina B (GPB). El sistema MNSs se encuentra codificado en el cromosoma 4. El gen *GYP A* posee dos alelos codominantes (M y N) que resultan de tres polimorfismos de nucleótidos simples (59C→T, 71G→A, 72G→T). El gen para antígeno M codifica serina, que se halla en la posición uno y glicina que se sitúa en la posición cinco. El gen para antígeno N codifica leucina y ácido glutámico, que se sitúan respectivamente en las posiciones uno y cinco. Los alelos codominantes del gen *GYP B* (S y s) resultan de un polimorfismo de nucleótido simple 143C→T. Las GPB que expresan actividad S poseen metionina en la posición 29; y las que expresan actividad s tienen treonina en la misma posición (Furthmayr, 1978; Dahr & Uhlenbruck, 1978).

Debido a que se trata de un sistema sanguíneo con dos *loci* estrechamente ligados, la recombinación es posible pero altamente improbable. Los genes del sistema MNSs se transmiten en bloque en la meiosis para dar lugar a asociaciones o haplotipos. Los haplotipos que se generan por la segregación de este sistema son: MS, Ms, NS, Ns. Cuando se utilizan los cuatro antisueros se pueden registrar 9 fenotipos diferentes: MS, MSs, Ms, MNS, MNs, MNSs, NS, Ns y NSs. Por lo tanto, son nueve recombinaciones distintas y surgen diez genotipos diferentes puesto que el doble heterocigoto da lugar a dos genotipos posibles (Sanger & Race, 1951).

3.2.6.2 Sistema P

Este sistema fue descrito por Landsteiner y Levine en 1927. Encontraron que el antígeno más frecuente en todas las poblaciones es el P₁. Este antígeno se caracteriza por su expresión variable en los diferentes individuos (Landsteiner & Levine, 1927b).

Se ha propuesto que los antígenos P se sintetizan mediante dos vías genéticas, una que da lugar a la producción de antígenos p^k y P, y otra que da lugar a la producción del antígeno P₁. Los antígenos glucídicos de grupo sanguíneo p^k, P y P₁ están estructuralmente relacionados (Marcus, Naiki & Kundu, 1976).

Las personas de fenotipo P₁, tienen en sus eritrocitos antígenos P₁, P y p^k, es decir que, cuentan con todas las variantes determinadas genéticamente. Los individuos P₂, sólo tienen

los antígenos P y p^k y pueden tener en su suero anticuerpos P₁, que son anticuerpos casi siempre naturales, irregulares y de tipo IgM con actividad en frío sin trascendencia clínica en transfusión. Este comportamiento, similar al del tipo A₂ del sistema ABO, caracteriza al sistema P (Arndt, Garratty, Marfoe & Zeger, 1998).

El anticuerpo anti-PP₁P^K, originalmente denominado anti-Tj^a, es extremadamente raro (menos de 6 de cada 1,000,000 de habitantes en casi todas las poblaciones del mundo posee este anticuerpo). Es un anticuerpo de tipo hemolítico *in vivo* e *in vitro*, lo que le da importancia a nivel transfusional (Haentjens-Verbeke et al., 1993).

El antígeno P₁ es más frecuente en poblaciones de origen caucásico. En contraste, los aborígenes americanos tienen frecuencias menores (Mourant & Kopek, 1995).

3.2.6.3 Sistema Kell

El sistema sanguíneo Kell fue propuesto en 1946 por Coombs, Mourant y Race cuando encontraron un caso de enfermedad hemolítica del recién nacido, causado por la presencia del antígeno K en los eritrocitos de un recién nacido cuya madre, la señora Kelleher (tras quien se nombró al sistema), había creado anticuerpos hacia este antígeno (Coombs, Mourant & Race, 1946).

Tres años después Levine y colaboradores, encontraron el alelo respectivo, el cual fue denominado Cellano (k) (Levine, Wigod, Backer & Poder, 1949).

Desde ese momento, se han descubierto antígenos del sistema Kell, los cuales están expresados en distintas frecuencias en las diferentes poblaciones del mundo. Aún así, el antígeno K original sigue siendo el de mayor importancia de los antígenos de este sistema en medicina transfusional (Rojas & Sánchez, 1999).

3.2.6.4 Sistema Duffy

Este sistema fue descubierto en 1950. Su nombre proviene de un paciente con hemofilia quien había recibido múltiples transfusiones sanguíneas y fue el primer productor conocido de anticuerpos anti-Fy^a (Cutbush, Mollison & Parkin, 1950).

Un año después fue descubierto el anticuerpo anti-Fy^b en una mujer múltipara (Ikin, Mourant, Pettenkofer & Blumenthal, 1951).

Los demás antígenos del sistema Duffy (Fy3, Fy4, Fy5 y Fy6) fueron descubiertos 20 años después. De todos estos únicamente el Fy3 parece ser clínicamente significativo (Albrey et al., 1971).

El locus Duffy *FY*, se ubica en el cromosoma 1 en la posición q22-q23 y ha sido el primero que fue asignado a un autosoma. La glicoproteína Duffy es codificada por el gen *FY*, para el cual existen dos alelos principales, *FYA* y *FYB*. Estos alelos son codominantes, lo que significa que si el *FYA* es heredado de un padre y el *FYB* del otro padre, ambos productos génicos, los antígenos Duffy Fy^a y Fy^b , serán expresados en la membrana del eritrocito (Chaudhuri et al., 1993).

Además se ha encontrado que la glicoproteína Duffy es un receptor de quimiocinas, por lo que es llamada también DARC -Duffy-Antigen Chemokine Receptor- (Neote, Mak, Kolakowski & Schall, 1994).

Existen cuatro fenotipos principales en el sistema Duffy: $Fy^{(a+b-)}$, $Fy^{(a+b+)}$, $Fy^{(a-b+)}$ y $Fy^{(a-b-)}$. La frecuencia de los fenotipos del sistema Duffy varía en las distintas poblaciones. El fenotipo nulo, $Fy^{(a-b-)}$, es raro entre las poblaciones asiáticas y caucásicas, pero es el más común entre las poblaciones de raza negra (Sandler et al., 1979).

La ausencia de antígenos Duffy en la membrana de los glóbulos rojos, los hace más resistentes a la invasión por parte del parásito *Plasmodium*, causante de malaria (Miller, Mason, Clyde & McGinniss, 1976).

Los anticuerpos producidos contra los antígenos Duffy son en su mayoría de tipo IgG. Los que se producen contra los antígenos Fy^a , Fy^b , $Fy3$ y $Fy5$ han sido implicados como causa de reacciones transfusionales (Marín & León, 2000).

3.2.6.5 Sistema Kidd

La glicoproteína Kidd (*Jk*), que se encuentra ubicada en la membrana de los eritrocitos, transporta urea dentro y fuera de estos, manteniendo su estabilidad osmótica y forma (Olives et al., 1995).

De acuerdo a la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea, hasta el momento solamente se conocen tres antígenos del sistema Kidd: $Jk1$ (Jk^a), $Jk2$ (Jk^b) y $Jk3$ (Jk^{ab}).

El gen *SLC14A1*, situado en el cromosoma 18 (18q11-q22), codifica la glicoproteína Kidd. Este gen posee dos alelos codominantes mayores, Jk^a y Jk^b . Los correspondientes antígenos, Jk^a y Jk^b , difieren solamente por un aminoácido. El sistema Kidd se encuentra integrado por los fenotipos: $Jk^{(a+b-)}$, $Jk^{(a-b+)}$ y $Jk^{(a+b+)}$ (Geitvik et al., 1987).

En el sistema Kidd también se ha observado un fenotipo poco común, el $Jk^{(a-b-)}$, el cual se ha relacionado con un trastorno de la membrana eritrocitaria en el movimiento y transporte de agua y de la urea (Sands, Gargus, Frohlich, Gunn & Kokko, 1992).

Los anticuerpos anti-Jk son de tipo IgG en la mayoría de los casos y en algunas ocasiones han sido responsables de reacciones hemolíticas aisladas y de enfermedad hemolítica del recién nacido. (Allen, Diamond & Niedziela, 1951).

Los anticuerpos anti-Jk^a, cuando reaccionan contra células homocigotas y heterocigotas, lo hacen de manera distinta (fenómeno de dosis). Los individuos de fenotipo Jk^(a-b-) pueden producir un anticuerpo anti Jk^(a+b+). Es importante mencionar que el anticuerpo anti-Jk^a ha sido identificado ocasionalmente como autoanticuerpo en casos de anemia hemolítica autoinmune (Rauner & Tanaka, 1967).

3.2.6.6 Sistema Lutheran

El sistema Lutheran fue descrito en 1946 por Callender y Race. Se compone de un par de genes alelomorfos Lu^a y Lu^b (Callender & Race, 1946; Cutbush & Chanari, 1956).

Los individuos $Lu^{(a-b-)}$ pueden ser resultado de una doble dosis de genes Lu , que da lugar al llamado fenotipo recesivo $Lu^{(a-b-)}$ (Crawford et al., 1961).

Posteriormente, Taliano y colaboradores determinaron que los individuos $Lu^{(a-b-)}$ pueden ser resultado de poseer un gen inhibidor: $In(Lu)$, que da lugar al fenotipo llamado fenotipo dominante $Lu^{(a-b-)}$. Este gen, el $In(Lu)$ inhibe la producción de antígenos de otros sistemas como los antígenos P₁, i, Au^a (Taliano, Guevin & Tippet, 1973; Crawford, Tippet & Sanger, 1974).

Los anticuerpos anti-Lutheran son muy poco frecuentes, pero han sido encontrados como responsables de reacciones de transfusión hemolíticas y enfermedad hemolítica del recién nacido (Callender & Race, 1946).

Estos anticuerpos no suelen tener importancia clínica transfusional, dada su baja frecuencia (Parsons, Mallinson, Holmes, Houlihan, Simpson, Mawby... Anstee, 1995).

3.2.6.7 Sistema Lewis

Los antígenos Lewis no son intrínsecos de los glóbulos rojos, sino que son sintetizados por células tisulares y secretados en los fluidos orgánicos. En el plasma son transportados como glicoesfingolípidos, forma en la que son absorbidos por la membrana de los eritrocitos. Según lo descubierto por Grubb en 1948, la presencia o ausencia en el plasma y en los glóbulos rojos es dependiente, en parte, de la herencia de los genes de Lewis (Le), de los genes secretores (Se) y de los genes ABO (Grubb, 1948).

El gen *Le* codifica para la síntesis de la enzima α -1-4-fucosiltransferasa (FT) la cual agrega una molécula de L-Fucosa a la sustancia básica precursora. La nueva estructura formada se conoce como sustancia Le^a , la que a su vez es responsable del fenotipo $Le^{(a+b-)}$ en los glóbulos rojos (Orntoft, Holmes, Johnson, Hakamori & Clausen, 1991).

Los genes *Se/se*, ABO, Hh y Lewis aunque son independientes, están íntimamente relacionados en la formación del antígeno Le^b el cual se absorbe, preferencialmente, a la membrana de los glóbulos rojos dando el fenotipo $Le^{(a-b+)}$ (Grubb, 1951).

La enzima de Lewis transfiere una molécula de L-Fucosa en un enlace $\alpha(1-3)$ a la N-Acetil-Glucosamina de la sustancia precursora tipo 2 y H tipo 2, produciéndose respectivamente los antígenos Le^x y Le^y . La ausencia del gen *Le*, es decir la presencia de dos genes *le/le*, producen el tercer fenotipo denominado $Le^{(a-b-)}$ o no-Lewis. El sistema Lewis tiene cierta importancia clínica ya que personas no-Lewis (*le/le*) pueden inmunizarse contra los antígenos Le^a o Le^b y sufrir posibles reacciones postransfusionales (Orntoft et al., 1991).

3.2.6.8 Sistema Diego

El descubrimiento de este sistema se inició con la identificación del anticuerpo anti- Di^a en una mujer venezolana, por Layrisse y colaboradores. Este sistema llamó la atención porque el 100% de personas de raza blanca resultaron Di^a- , en contraste con personas de poblaciones indias-americanas con frecuencia del 36%; lo que le dio el carácter marcador de poblaciones de origen mongoloide (Layrisse, Arends & Domingues, 1955).

De acuerdo a la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea, en la actualidad se conocen 21 antígenos de este sistema de los cuales los más importantes son: Di^a , Di^b y Wr^a .

Estos antígenos son codificados por el gen *SLC4A1*, también conocido como el gen *AE1*, que pertenece a la familia de genes intercambiadores de aniones. Este gen se localiza en el cromosoma 17 (q21-q22) y consiste de 20 exones distribuidos en casi 18kbp de ADN genómico (Tanner, 1993).

El fenotipo Diego más común es el $Di^{(a-b+)}$, que se encuentra en un 99.9% de raza negra y caucásicos, y en un 90% de asiáticos. El $Di^{(a+b+)}$ se encuentra en un 10% de asiáticos (Layrisse & Arends, 1957).

Los anticuerpos anti-Diego son casi siempre resultado de estímulos transfusionales o embarazos, aunque se han encontrado un casos de anti- Di^a , IgG, de origen natural. Los primeros casos de anti Di^b fueron detectados como productores de una reacción hemolítica tardía después de una segunda transfusión (Quintanar-Rodriguez, 1982).

3.3 Sistema Rh

El sistema Rh es un sistema complejo ya que es integrado por más de 50 antígenos que son producto de un complejo génico. El gen se encuentra situado en el brazo corto del cromosoma número 1 (Chérif-Zahar, Le van Kim, Bailly, Cartron & Colin, 1991).

3.3.1 Antígenos del Sistema Rh

3.3.1.1 Antígeno D

El antígeno D es, después de los antígenos A y B, el más importante en medicina transfusional, puesto que produce severas reacciones hemolíticas postransfusionales. Este antígeno de origen protéico está compuesto por 417 aminoácidos (Jones, Scott & Voak, 1995).

Si se habla de un individuo Rh positivo o Rh negativo, se refiere a la presencia o ausencia del antígeno D en la membrana del eritrocito respectivamente. Además, debido su complejidad puede presentar diferentes epitopos, provocando variables antigénicas de tipo cuantitativas y cualitativas que dan origen a los fenotipos D débil y D parcial respectivamente (Scott, 2004).

Para que los anticuerpos anti-D se formen, el individuo D negativo debe ser expuesto a eritrocitos D positivo por medio de una transfusión de sangre o de un embarazo. Los anticuerpos que se forman debido a esta isoimmunización son generalmente de la clase IgG (Levine, Celano, Wallace & Sanger, 1963).

3.3.1.2 Antígenos C,c,E y e

A mediados de la década de 1950, se dio a conocer la existencia de cuatro antígenos relacionados del sistema Rh. Estos antígenos fueron denominados C, c, E, y e. Al igual que el antígeno D, estos antígenos son el producto de alelos, y los individuos negativos para algunos de ellos pueden desarrollar anticuerpos si son expuestos al antígeno a través de transfusiones sanguíneas o embarazos (Wagner & Flegel, 2004).

Existen antisueros específicos para cada uno de estos antígenos, lo que facilita su determinación en la membrana del eritrocito, reduciendo el riesgo de aloimmunización postransfusional

3.3.1.3 Otros antígenos del Sistema Rh

El sistema Rh está integrado por más de 50 antígenos, de los cuales los antígenos D, C, c, E y e son los más relevantes, puesto que en conjunto se constituyen como los más inmunógenos y son los responsables del 99% de los problemas de aloimmunización que se presentan en la clínica relacionados con ese sistema sanguíneo (Scott, 2004).

Además de los antígenos nombrados, existen variantes de los antígenos C y c (C^w , C^x , Rh 26) y de los antígenos E y e (E^w) (Scott, 2004). El anexo 4 muestra las características de las variantes de los antígenos C, E y e del sistema Rh.

3.3.2 Herencia y Nomenclatura del Sistema Rh

Las hipótesis clásicas para explicar los mecanismos genéticos de la herencia de este sistema fueron motivo de controversias científicas muy profundas entre los investigadores. En 1943, Fisher y Race propusieron la existencia de tres *loci* o genes separados pero estrechamente ligados en haplotipos en el mismo cromosoma y heredados en grupos de tres. El haplotipo más heredado es *CDe* y *cde*, para los sujetos con Rh positivo y negativo, respectivamente (Race, Taylor, Boorman & Dood, 1943).

Wiener propuso la existencia de un solo gen complejo, con alelos que resultan en varios antígenos del Rh (Weiner, 1946).

En 1986, Tippet emitió la teoría sobre la existencia de dos genes estrechamente relacionados: *RHD* y *RHCE* (Tippet, 1986).

En 1990, Colin y colaboradores secuenciaron los dos genes del Rh, *RHD* y *RHCE*, explicando el polimorfismo Rh positivo/Rh negativo (Colin et al., 1991).

La terminología de los genes y proteínas del sistema Rh se relacionó con la teoría vigente en su tiempo sobre la herencia de este sistema. Adicionalmente, la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea agregó la terminación numérica para los antígenos del Rh, basándose en la nomenclatura descrita por Rosenfield (Rosenfield, Allen, Swisher & Kochwa, 1979).

En el anexo 5, se muestra la denominación de los antígenos del sistema Rh según la nomenclatura de Fisher-Race, Wiener y Rosenfield. Además, el Anexo 6 presenta los complejos génicos o haplotipos del sistema Rh. Asimismo, el Anexo 7 muestra los fenotipos del sistema Rh.

3.3.2.1 Sistema DCE de Fisher- Race

El modelo de Fisher-Race propuso que la síntesis de los antígenos del sistema Rh era gobernada por tres pares de genes alelos ubicados en tres *loci* unidos estrechamente en el cromosoma; tal unión tan estrecha hace casi imposible el entrecruzamiento o “cross-over” y en esta forma, los genes se heredan como un complejo genético. Por ejemplo, si el padre es *DcE/dce*, le hijo podrá heredar los complejos genéticos *DcE* o *dce* y no una combinación de ellos (Race et al., 1943).

En esta teoría, los genes fueron denominados *D* con su alelo *d*, *E* con su alelo *e* y *C* con su alelo *c*. Cada uno de ellos excepto el gen *d* es el responsable de la expresión del antígeno correspondiente en la membrana del eritrocito. Según este modelo existen ocho arreglos de haplotipos de los genes Rh en un cromosoma: *DCE*, *DcE*, *Dce*, *DCE*, *dCe*, *dcE*, *dce* y *Dce*. Los posibles genotipos propuestos son: *DCE/dce*, *DcE/dce*, *Dce/dce*, *DCE/DCE*, *DcE/DcE*, *DCE/DcE* y *DCE/Dce* (Mouro, Colin, Cherif-Zahar, Cartron, & Le van Kim, 1993).

Pese a que no se ha encontrado aún un anticuerpo que distinga el antígeno *d* y la mayoría de autores consideran que el determinante antigénico *d* no existe, esta nomenclatura *DCE* es la más utilizada dado que emplea el mismo símbolo para designar tanto el gen como el antígeno correspondiente (Mouro et al., 1993).

3.3.2.2 Sistema Wiener Rh-Hr

En esta propuesta se menciona que la síntesis de los antígenos del sistema Rh está determinada por la presencia de múltiples alelos en un solo locus de un gen, el cual induciría la producción de un aglutinógeno sobre la superficie del eritrocito. Este aglutinógeno podría estar compuesto por numerosos factores o determinantes antigénicos. Los productos del gen (haplotipo) son designados *R*, para los que codifican *D* y *r*, para los que no codifican, y se les agregan subíndices y supraíndices para indicar los distintos haplotipos que desarrollan (Wiener, 1946).

3.3.2.3 Nomenclatura de Rosenfield (ISBT- Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea)

En 1962 Rosenfield y colaboradores propusieron una nomenclatura numérica, basada en la presencia o ausencia de los antígenos en el eritrocito. Esta nomenclatura no presenta información genética, sino el comportamiento serológico de los eritrocitos frente a antisueros específicos (Rosenfield, Allen, Swisher & Kochwa, 1962).

Para denominar los antígenos, en este sistema, se le da un número a cada uno según el orden en que fueron reportados y se utiliza el símbolo -Rh:- seguido del número para expresar la presencia del antígeno en la membrana del eritrocito. Si el antígeno está ausente se utiliza la misma denominación pero el número va precedido del signo menos (-). Por ejemplo, si los eritrocitos dan una reacción positiva frente al antisuero anti-Rh1 (anti-D), se nombra como Rh:1; por el contrario, si la reacción es negativa indicaría la ausencia del antígeno y se anotaría Rh:-1 (Rosenfield et al., 1962).

3.3.2.4 Modelo de dos *loci* de Tippet

Este modelo fue sugerido en 1986 por Patricia Tippet. Esta teoría propone que el sistema Rh está controlado por dos genes relacionados, *RHD* y *RHCD*. El locus *RHD* contiene el gen para el polipéptido RhD, el cual expresa todos los epitopos del antígeno D. El locus

RHCE contiene los genes para el polipéptido RhCE, que expresa tanto los antígenos C/c como los antígenos E/e. A su vez existe un tercer gen *RHAG* que produce una proteína de membrana, que actúa como sustancia precursora, solo habrá expresión de los antígenos del sistema Rh si se ha expresado este gen. Los genes que codifican los antígenos C/c y E/e son alelos codominantes. *RHCE* existe en cuatro formas alélicas y cada alelo determina la expresión de dos antígenos en las combinaciones: Ce, ce, cE o CE (*RHCE* es el nombre colectivo para los cuatro alelos) (Tippet, 1986).

Los locus *RHD* y *RHCE* son muy similares, cada uno se compone de diez exones. Los polipéptidos correspondientes por lo tanto son bastante parecidos, difieren solamente en 36 de 417 aminoácidos en cada polipéptido. El polimorfismo del antígeno C/c parece estar asociado con cuatro sustituciones de aminoácidos, mientras el polimorfismo en E/e está asociado con la sustitución de un solo aminoácido. Se ha descubierto que existe la transferencia de exones entre los locus *RHD* y *RHCE*. Estas causan variaciones en la expresión de epitopos y, por lo tanto, en la expresión de antígenos (Avent et al., 2006). Los aminoácidos involucrados en el polimorfismo de C/c y E/e se muestran en el Anexo 8.

La expresión de los epitopos de Rh depende de la secuencia y conformación resultante de los aminoácidos dentro de la cadena polipeptídica. Cambios en la secuencia de aminoácidos o intercambio de exones no solo pueden llegar a la expresión de nuevos epitopos, sino también pueden causar cambios conformacionales que pueden afectar la expresión de otros epitopos (Mouro et al., 1993).

3.3.3 Diferencias cualitativas de los antígenos Rh

3.3.3.1 Fenotipo D parcial

Al fenotipo de los individuos a quienes les faltan ciertos epitopos del antígeno D se les conoce como fenotipo D parcial, este puede llegar a ser estimulado para producir anticuerpos contra los epitopos faltantes por medio de una transfusión sanguínea o embarazo. El tipo de D parcial conocido como D^{VI} es el más importante clínicamente hablando. Casos muy severos de enfermedad hemolítica del recién nacido han ocurrido en niños Rh D-positivo nacidos de madres con fenotipo D^{VI} que presentan anticuerpos anti D. El tipo D^{VI} es la forma más común de D parcial, presentándose en 6-10% de muestras que reaccionan débilmente a la presencia del antígeno D y en un 0.02-0.05% de muestras provenientes de personas caucásicas. La mayoría de individuos Rh D-positivo que presentan alo-anti-D pertenecen al tipo D^{VI} de D parcial (Denomme, Wagner, Fernandes, Li & Fleggel, 2005)

El estado de D parcial puede surgir a partir del reemplazo de un segmento de un exón del gen *RHD* por un segmento equivalente del gen *RHCE*, creándose así un híbrido *RHD-CE-D*, o como resultado de una mutación puntual en el gen *RHD*. El reemplazo de varios

segmentos de exón de *RHD* con su segmento equivalente de *RHCE* puede destruir la habilidad de producir el antígeno D del todo. Así, el individuo solo expresará los antígenos C/c y E/e y aparecerá como Rh D negativo aunque sí posee el gen *RHD* (Wagner et al., 1999).

3.3.3.2 Antígeno G

El antígeno G usualmente es detectado solamente en eritrocitos que expresan el antígeno D, el antígeno C o ambos. Su expresión parece ser dependiente de secuencias de aminoácidos derivadas del exón 2 del gen *RHD*. Los anticuerpos anti-G han sido implicados en casos de enfermedad hemolítica del recién nacido. La presencia del antígeno G apoya la observación, no tan poco común, de que algunas mujeres embarazadas que no han sido transfundidas previamente, producen anticuerpos anti-C+D aún cuando el padre del feto es C negativo. En tales casos se ha descubierto que el padre ha pasado un cromosoma R_2 (*DcE*) al feto. El antígeno G también sería expresado por este arreglo genético. Así, la madre ha sido inmunizada a producir anti-D y anti-G en lugar de producir anti-D y anti-C (Allen & Tippet, 1958).

2.3.2.3 Antígenos compuestos

Dado a que los antígenos C/c y E/e son producidos por el mismo gen, se han descrito anticuerpos que solamente reaccionan con antígenos compuestos que son producidos por el mismo gen. Por ejemplo, el anticuerpo producido en respuesta al antígeno compuesto ce es anti-ce (también conocido como anti-f). Este anticuerpo solo reaccionará con células que expresen el antígeno c y el antígeno e derivados del mismo gen. Esto significa que anti-ce reaccionará con células *dce* (r) o *Dce* (R_0), mas no con células *DCe/DcE* (R_1R_2) donde los antígenos c y e han sido producidos por genes diferentes (Le van Kim, Collin & Cartron, 2006).

3.3.4 Diferencias cuantitativas de los antígenos Rh

3.3.4.1 Efecto de dosis

El efecto de dosis es una propiedad que se presenta cuando los anticuerpos dan reacciones más fuertes en las pruebas de laboratorio con células rojas que presentan expresiones homocigotas del antígeno correspondiente que con heterocigotas. El efecto de dosis cuando el antígeno D se hace reaccionar con anti-D no es muy evidente pues existe un traslape considerable en el número de Rh D entre los varios genotipos existentes. En el Anexo 9 se muestran ejemplos de los números de los sitios del antígeno D para varios genotipos (Levene, Hermoni & Manie, 1964).

3.3.4.2 Influencia de otros antígenos Rh

La expresión de antígenos de baja frecuencia, a menudo afecta la expresión de los antígenos más comunes. Por ejemplo, los antígenos de baja frecuencia C^w y C^x están

asociados con expresiones anormales de uno o más de los antígenos polimórficos de Rh (Mouro et al., 1995).

3.3.4.2.1 Efecto cis

Este término se utiliza para describir la observación de que cuando el gen para el antígeno D se encuentra en el mismo cromosoma que el gen para el antígeno C o E, la expresión de C y E puede ser deprimida. Así, usualmente se produce más antígeno E en eritrocitos de r'' (dcE) que en los individuos R_2 (DcE), y más antígeno C en eritrocitos r' (dCe) que en individuos R_1 (DCe) (Westhoff, 2007).

3.3.4.2.2 Efecto trans o efecto de Capellini

Describe la expresión deprimida del antígeno D, debido a la presencia del gen para el antígeno C en el cromosoma opuesto. Por ejemplo, los eritrocitos de un individuo de tipo R_{1r} (DCe/dce) expresarán más antígeno D que las células de tipo $R_{or'}$ (Dce/dCe). En algunos casos, la depresión puede ser tanta que el individuo puede parecer como D-débil o D^u (Westhoff, 2007).

3.3.4.3 D-débil o D^u

Sustituciones de aminoácidos o intercambio de exones para producir genes híbridos *RHD/RHCE* pueden dar lugar a productos génicos y cambios conformacionales que pueden resultar en expresiones alteradas o debilitadas de los antígenos comunes. Expresiones débiles del antígeno D suceden por la expresión de un número reducido de sitios de expresión en las células rojas. El antígeno D expresado es el mismo que el que expresan los individuos D positivo normales, pero en menores cantidades. Esta forma débil de D, designada como D^u , es capaz de estimular la producción de anticuerpos anti-D en individuos Rh D-negativos (Wagner et al., 1999).

La expresión débil del antígeno D en la membrana del eritrocito puede deberse a dos tipos de situaciones: En primer lugar, la condición puede ser heredada, que se conoce como D-débil o D^u hereditario (de bajo grado), el cual es el producto de un gen que codifica la síntesis de un antígeno de expresión débil. La determinación del antígeno en este caso debe hacerse por medio de la prueba de antiglobulina indirecta (Coombs indirecto) (Rouillac et al., 1996).

En segundo lugar, la expresión débil del antígeno D puede deberse a una interacción genética, resultado de la supresión del gen normal por otro alelo. Por ejemplo, los genes *dCe* y *dcE* situados en el cromosoma opuesto (posición trans) al que se encuentran el gen *D* (DCe/dCe o DCe/dcE) pueden algunas veces afectar la expresión del antígeno D. Esta situación también es conocida como D-débil o D^u de alto grado, debido a la reacción débil

de aglutinación que presentan las células con algunos tipos de reactivos anti-D monoclonales (Rouillac et al., 1996).

Fallas en detectar las formas débiles del antígeno D de muestras sanguíneas en el laboratorio puede resultar en clasificar erróneamente a los donadores o neonatos como Rh D negativos. Lo anterior puede provocar que un paciente Rh D-negativo reciba una transfusión de sangre Rh D-positiva (D^u) o que no se le aplique profilaxis anti-D a una madre Rh D-negativo embarazada de un feto Rh D-positivo (D^u) (Portillo, 2009).

3.3.4.4 Rh nulo

En 1960, Vos y colaboradores, y en 1964 Levine y colaboradores, reportaron el hallazgo de muestras de sangre que carecían de todos los antígenos del sistema Rh en los eritrocitos. Al realizar estudios familiares de uno de los casos, se observó que aunque el individuo había recibido los complejos genómicos de sus padres y que de igual forma podían transmitirlos a sus descendientes, sus eritrocitos no expresaban los antígenos del sistema Rh (Vos, Vos, Kirk & Sanger, 1961).

Una característica importante de los individuos Rh nulo es que sus eritrocitos presentan una vida media menor, lo cual conduce a diferentes grados de anemia. Al observar los eritrocitos en un extendido periférico, predomina la estomatocitosis, lo cual pone en evidencia que la ausencia de los antígenos del sistema Rh en el glóbulo rojo conduce a defectos de membrana y por tanto disminución de eritrocitos en la circulación (Kuypers et al., 1984).

3.3.5 Anticuerpos anti-Rh

3.3.5.1 Naturaleza, detección y significancia clínica

Los anticuerpos anti-Rh son usualmente inmunes, es decir que no existen en los individuos que carecen del antígeno correspondiente, a no ser que haya habido una sensibilización previa. Los aloanticuerpos que reconocen a los antígenos Rh usualmente son isotipo IgG y se identifican mediante la prueba indirecta de la antiglobulina (Coombs), o por otros potenciadores con alto contenido de proteínas (albúmina) o baja fuerza iónica, enzimas proteolíticas (ficina) o polietilenglicol (PEG) (Hoeltge, Domen, Rybicki & Schaffer, 1995).

Los antígenos que causan más inmunización, debido a su alto poder inmunógeno, son los antígenos D seguidos por el c y E. Los anticuerpos del sistema Rh, particularmente el anti-c y el anti-E suelen presentar efecto de dosis, es decir, que su reacción es más fuerte con eritrocitos homocigotos para el antígeno que con eritrocitos heterocigotos (Levene et al., 1964).

Asimismo, los autoanticuerpos anti-Rh usualmente reaccionan a 37 °C y están presentes en cerca de 80% de los pacientes con anemia hemolítica autoinmune. Frecuentemente tienen especificidad anti-Rh y pueden no reaccionar con eritrocitos Rh nulo. Estos autoanticuerpos reaccionan contra los eritrocitos del paciente y los transfundidos, por lo que se debe confirmar su identidad en la selección de la sangre por transfundir (Levine, 1984).

La enfermedad hemolítica del recién nacido es causada por el paso transplacentario de anticuerpos IgG que se unen a los eritrocitos fetales. El anticuerpo con mayor prevalencia es el anti-D, en cerca de la mitad de los casos de enfermedad hemolítica del recién nacido, aunque también es importante la prevalencia del anti-Kell, anti-c, anti-E y anti-C y anti-Fya (Urbaniak & Greiss, 2000).

3.4 Sistema Kell

El sistema sanguíneo Kell es complejo y contiene varios antígenos que son altamente inmunogénicos. Luego de los antígenos que componen los sistemas ABO y Rh, los antígenos del sistema Kell son los más importantes ya que son capaces de inducir una respuesta inmune (Lee, Zambas, Marsh & Redman, 1991).

3.4.1 Antígenos del sistema Kell

El primer antígeno del sistema en ser descrito es el Kell (K), el cual fue identificado con la técnica de la antiglobulina. El segundo en ser descrito fue el antígeno antagónico de K, el cual fue nombrado Cellano (k). En ese entonces se pensó que era un sistema sencillo con individuos Kell positivo de genotipo *KK* o *Kk* e individuos Kell negativo de genotipo *kk*. Existe una diferencia significativa en la frecuencia de las personas Kell positivo y negativo entre los diferentes grupos raciales (Levine et al., 1949).

Otros antígenos descubiertos pertenecientes a este sistema son: antígeno Penny (Kp^a), Rautenberg (Kp^b), K^0 (no es un antígeno sino un tipo de eritrocito que carece de todos los antígenos Kell), Peltz (Ku), McLeod, Js^a , Js^b , etc. El Js^a se ha observado en su mayoría en personas de raza negra (Marsh & Redman, 1990). En el Anexo 10 se muestran los antígenos del Sistema Kell y su frecuencia.

Dado que cada vez se descubren más antígenos pertenecientes a este sistema, se ha comenzado a utilizar una notación numérica propuesta por Rosenfield y similar a la del Rh (Allen & Rosenfield, 1961).

3.4.1.1 Antígeno Kell (K)

El antígeno Kell (K) es una glicoproteína compuesta por una cadena polipeptídica de 732 aminoácidos glicosilada en cinco lugares distintos. La proteína Kell se encuentra anclada a la superficie del eritrocito mediante la unión a una proteína integral de la membrana

llamada XK, mediante un enlace disulfuro. Además es una endotelina-3-convertasa que produce endotelina-3, un importante vasoconstrictor. Si la proteína XK está ausente en la membrana, se desarrollará el síndrome de McLeod, que es un desorden hematológico y neuromuscular (Redman, Marsh, Mueller, Avellino & Johnson, 1984).

3.4.2 Genética de los antígenos del sistema Kell

El gen *KEL* se encuentra en el cromosoma 7 (7q33), contienen 19 exones que ocupan más de 21kbp de ADN genómico y es altamente polimórfico, con diferentes alelos en este locus que codifican los 25 antígenos que definen al sistema Kell (Murphy et al., 1992).

El polimorfismo del grupo sanguíneo K/k se debe a una mutación puntual que produce el cambio de treonina (193) por metionina 193 (en el antígeno K) en la glicoproteína Kell. El antígeno K es más potente para desencadenar una reacción inmune que el antígeno k. Este nivel mayor de antigenicidad se puede deber a que a diferencia de otros antígenos Kell, no se encuentra glicosilado en el residuo 191. Otros polimorfismos comunes en el grupo sanguíneo Kell incluyen Kp^b/Kp^a y Js^b/Js^a (Camara-Clayette et al., 2001).

3.4.3 Fenotipos del sistema Kell

3.4.3.1 Fenotipos más comunes

El sistema sanguíneo Kell es complejo ya que el locus Kell es altamente polimórfico y da lugar a la producción de varios antígenos Kell. Existen, sin embargo, dos genes alélicos codominantes importantes que producen dos antígenos importantes: K y k (antes conocidos como Kell y Cellano, respectivamente), los cuales difieren solamente por 1 aminoácido. El antígeno K es más común en la mayoría de poblaciones (Lee, 1997).

En el Anexo 11 se muestran los fenotipos del sistema Kell y su frecuencia en poblaciones caucásicas y de raza negra.

3.4.3.2 Fenotipos menos comunes

3.4.3.2.1 Fenotipo nulo

El sistema Kell tiene un fenotipo nulo, K_o , en el cual los eritrocitos carecen de antígenos Kell en su membrana. Los individuos con este fenotipo son saludables, pero producen anticuerpos anti-Ku cuando se enfrentan con eritrocitos que sí expresan los antígenos Kell. El anticuerpo anti-Ku es capaz de causar reacciones transfusionales severas con al menos un caso de fatalidad reportado. Es por esto que cuando un individuo K_o requiere de una transfusión sanguínea, debe ser transfundido solamente con productos sanguíneos K_o (Yu, Twu, Chang & Lin, 2001).

3.4.3.2.2 Síndrome de McLeod

En la membrana del eritrocito, la glicoproteína Kell está ligada covalentemente a la proteína XK, una proteína de membrana que parece tener funciones en el transporte a través de la misma. En ausencia de esta proteína se desarrolla el síndrome de McLeod. Este se caracteriza por tener una herencia ligada al sexo, únicamente lo padecen individuos del género masculino. En esta enfermedad, el paciente presenta anemia hemolítica y, durante su vida, puede presentar también distrofia muscular de tipo Duchenne. Se ha observado también que algunos niños con granulomatosis crónica pueden presentar manifestaciones del síndrome de McLeod, por lo que ha sido denominado fenotipo McLeod y consiste en una expresión débil de los antígenos Kell (Allen, Krabbe & Corcaran, 1961).

Con el empleo del análisis por recombinación del ADN, en un paciente con síndrome de McLeod, granulomatosis crónica, distrofia muscular de Duchenne y una variante de retinitis pigmentaria, se demostró una delección intersticial de la parte de la rama corta del cromosoma X en la región Xp21.1. En otros pacientes con delecciones de menor magnitud en la misma región se observó sólo el síndrome de McLeod; esto sugiere que el locus XK se ubica en la región Xp21 cercana a los genes determinantes de la granulomatosis crónica, la distrofia muscular y la retinitis pigmentaria. Es importante señalar que, salvo un caso en raza negra, todas las comunicaciones del fenotipo McLeod han sido en personas de origen caucásico (Lee, Russo & Redman, 2000).

3.4.3.2.3 Naturaleza, detección y significancia clínica de los anticuerpos anti-Kell

Los anticuerpos anti-Kell generalmente proceden de una aloinmunización transfusional o fetomaterna. El antígeno K es el más inmunógeno de los antígenos eritrocitarios después del antígeno D. Los anticuerpos del sistema Kell son muy poco frecuentes debido a su baja prevalencia. Los anticuerpos de este sistema además pueden causar enfermedad hemolítica del recién nacido (Leggat, Gibson, Barron & Reid, 1991).

Los anticuerpos Kell reaccionan con suero antiglobulínico de especificidad antigamma, aunque algunos también lo hacen con suero antiglobulínico de amplio espectro. En cambio, no reaccionan adecuadamente en medios ricos en albúmina o con células tratadas enzimáticamente. Si no se emplea la prueba cruzada de la antiglobulina, existe un riesgo auténtico de pasar por alto potentes anticuerpos. Para esa prueba deben utilizarse eritrocitos recién extraídos, puesto que la reactividad disminuye si se almacenan (Judd, Walter & Steiner, 1981).

3.5 Detección de antígenos eritrocitarios en el laboratorio

La determinación en el laboratorio de los antígenos eritrocitarios es utilizado para control inmunohematológico de las transfusiones sanguíneas y de la relación feto-materna. La mayoría de técnicas utilizadas en el laboratorio para la determinación del grupo sanguíneo,

se basan en el principio de una reacción antígeno-anticuerpo. Las técnicas serológicas permiten determinar la presencia de antígenos en los eritrocitos, así como la presencia de anticuerpos específicos contra antígenos eritrocitarios. En algunos casos, se puede hacer uso de biología molecular para la determinación de genes productores de las proteínas portadoras de antígenos eritrocitarios, así como también, posibles mutaciones genéticas que producirán cambios estructurales de estos antígenos (Parslow et al., 2006).

3.5.1 Reacción antígeno-anticuerpo

Una suspensión de eritrocitos constituye un sistema estable en el cual las células mantienen una cierta distancia entre otras. Para que la reacción de antígeno-anticuerpo se produzca, los anticuerpos deben poseer la capacidad de unirse únicamente a antígenos que se ajusten al sitio de combinación del anticuerpo. La reacción entre el antígeno y su anticuerpo específico es afectada por el pH del medio, la temperatura, el tiempo de reacción y la concentración de anticuerpo y de antígeno presentes en el medio. Además, la unión creada entre el antígeno y el anticuerpo debe producir interacciones interatómicas débiles que sean capaces de mantener al antígeno y al anticuerpo en un contacto muy cercano para desarrollar fuerzas que estabilicen la unión del complejo. La aglutinación ha sido uno de los ensayos inmunológicos más utilizados para la determinación de antígenos eritrocitarios. Esta prueba busca la formación de agregados se puede evidenciar visualmente en un tubo, en una lámina de vidrio o en un microtubo (Parslow et al., 2006).

En la reacción, los anticuerpos aglutinan a los eritrocitos en dos etapas:

En la primera el anticuerpo se une físicamente al antígeno en los eritrocitos, proceso que se denomina sensibilización.

En la segunda los eritrocitos, a los cuales los anticuerpos se unieron, aglutinan formando puentes entre ellos para crear una estructura de red que constituye la aglutinación.

En algunas reacciones antígeno-anticuerpo las dos etapas ocurren casi simultáneamente, mientras que en otras sólo ocurre la primera etapa de la reacción, es decir, hay sensibilización de los eritrocitos por anticuerpos no aglutinantes. Los anticuerpos IgM son capaces de establecer puentes entre los eritrocitos y aglutinarlos debido a que las moléculas de anticuerpos IgM poseen 10 sitios de unión con el antígeno. Sin embargo, los anticuerpos IgG no tienen esta característica, por lo que no poseen dicha capacidad (Valdes & Benconomo, 2001).

3.5.2 Prueba de gel-centrifugación para determinar reacciones antígeno-anticuerpo

En 1984, el doctor francés Yves Lapierrre y colaboradores, desarrollaron y probaron la técnica de “gel-centrifugación”. Esta técnica utiliza una matriz de gel en microtubos para atrapar eritrocitos aglutinados producidos por la reacción entre antígenos de la membrana eritrocitaria y anticuerpos anti-eritrocitarios, luego de la centrifugación en baja rotación y

se basa en la separación por tamaño de los eritrocitos aglutinados, durante un proceso de centrifugación en un gel poroso permite que los eritrocitos aglutinados queden atrapados en la zona superior y los pequeños (no aglutinados) quedan distribuidos a lo largo de la columna (Lapierre et al., 1990).

Esta técnica permite la estandarización de la lectura e interpretación de la reacción antígeno-anticuerpo y disminuye los errores manuales introducidos por el analizador (Swarup, 2008)

Existen tres formas básicas del gel:

2.5.2.1 Gel neutro

Únicamente contiene la matriz de gel-sephadex. Es decir, sin adición de anticuerpos, para detección de aglutinados producidos por anticuerpos aglutinantes. Este tipo de gel generalmente es utilizado para pruebas inversas ABO, en la investigación de anticuerpos fríos y pruebas enzimáticas (León, 2007).

2.5.2.2 Gel específico

Es una mezcla de gel-sephadex que contiene un anticuerpo contra un antígeno de grupo sanguíneo específico. Se utiliza para determinación de antígenos de grupos sanguíneos y tipificación de antígenos eritrocitarios (León, 2007).

2.5.2.3 Gel antiglobulina

Contiene una mezcla de gel-sephadex con antiglobulinas humanas y/o fracciones del complemento y se utiliza en las pruebas de Coombs para investigación e identificación de anticuerpos anti-eritrocitarios incapaces de producir aglutinaciones directas (León, 2007).

3.6 Reacciones postranfusionales

La transfusión sanguínea es considerada una terapia médica que puede mejorar las condiciones adversas de un paciente, siempre y cuando sea realizada de forma adecuada. Se define como una reacción postransfusional a todo evento adverso producido en el receptor de sangre como consecuencia de una terapia transfusional (World Health Organization, 2002).

Los principales efectos secundarios de la terapéutica transfusional se dividen en inmunológicos y no inmunológicos.

Los primeros son aquellos en cuya patogenia participa una respuesta inmune, ya sea mediada por anticuerpos o de tipo celular. Los no inmunológicos son aquellos en los cuales no se ve implicado el sistema inmune. Tanto los inmunológicos como los no inmunológicos

han sido subcategorizados en inmediatos o tardíos, según la asociación temporal con el acto de transfusión (Fernández, Cedré & Zamora, 2004).

En el Anexo 12 se puede observar de forma simple, la clasificación de las reacciones postransfusionales. Además, en el Anexo 13 se presentan las manifestaciones clínicas y la etiología de las mismas.

La isoimmunización es el evento en que la exposición de defensas ante un antígeno dado lleva a la producción de un anticuerpo, el cual reacciona fuertemente en una futura exposición al mismo antígeno. Este fenómeno puede ser prevenido mediante la utilización de pruebas pre-transfusionales (Lostumbo, Holland & Schmidt, 1966).

3.6.1 Reacciones hemolíticas postransfusionales

Las reacciones hemolíticas se definen por una destrucción acelerada de los glóbulos rojos, esta puede ser de aguda o crónica (Zumudio-Godinez, 2003).

3.6.1.1 Incidencia

Reacción hemolítica aguda: Las referencias internacionales reportan una incidencia de reacción hemolítica aguda de 1 en 6,000 en 30,000 unidades transfundidas, con una tasa de mortalidad de 1 en 500,000 a 1 en 1,000,000 de unidades. Del total de las reacciones hemolíticas agudas, el 6% resultan fatales. La mayor parte de las muertes por transfusión son causadas por incompatibilidad ABO (Vazquez, Vassallo & Strino, 2002).

3.6.1.2 Fisiopatogenia

Básicamente, las reacciones transfusionales hemolíticas son provocadas por la interacción *in vivo* de un anticuerpo con su correspondiente antígeno en la membrana eritrocitaria. Por lo general, el anticuerpo está presente en el plasma del receptor y el antígeno en los eritrocitos del donante, a esto se le denomina incompatibilidad mayor. Sin embargo, anticuerpos pasivamente transferidos con el plasma de un donante también pueden originar hemólisis, ya sea con los eritrocitos del propio paciente, lo que se denomina incompatibilidad menor, o con los aportados por otro donante (incompatibilidad entre donadores). La realización cuidadosa de las pruebas inmunohematológicas de compatibilidad pretransfusional representa la primera línea de defensa contra las reacciones transfusionales hemolíticas de tipo inmunológico (Cortina & López, 2006).

De acuerdo al sitio de destrucción de los eritrocitos las reacciones hemolíticas se dividen en:

2.6.1.2.1 Intravasculares

En este tipo de reacción se produce la destrucción de los eritrocitos directamente en el torrente circulatorio, con producción de hemoglobinemia y hemoglobinuria. Los

anticuerpos causantes de este tipo de reacción son generalmente de tipo IgM, con capacidad para activar el sistema de complemento. Las reacciones debidas a incompatibilidad ABO son de este tipo (Parslow et al., 2006).

2.6.1.2.2 Extravasculares

En este tipo de reacción están involucrados anticuerpos de tipo IgG, activadores o no del complemento. En este caso, la lisis de los eritrocitos ocurre en el sistema mononuclear fagocítico, y no se acompaña de signos obvios de hemoglobinemia y hemoglobinuria, sino más bien de la elevación de un producto más tardío de la destrucción, como la bilirrubina indirecta (Parslow et al., 2006).

3.6.2 Reacción postransfusional febril no hemolítica

Se define como el incremento en la temperatura mayor a un grado centígrado, que se presenta en las primeras 24 horas posteriores a la transfusión y sin otra causa que lo explique. Puede o no acompañarse de escalofrío. En los niños puede no haber escalofrío, solo elevación de temperatura, palidez, sensación de frío y en algunas ocasiones inapetencia transitoria y diarrea (Vazquez et al., 2002).

3.6.2.1 Incidencia

La frecuencia general es de 0.5 a 1% por componentes transfundidos, para el concentrado eritrocitario y de 0.5% a 10% y de 1 a 38% para el concentrado plaquetario. Existen diversos factores que inciden en la frecuencia de este tipo de reacción como son: alosensibilización previa (transfusiones o embarazos), tiempo de almacenamiento del componente, tipo de componente sanguíneo y cantidad de leucocitos residuales en el componente (Vazquez et al., 2002).

3.6.2.2 Fisiopatogenia

La reacción febril no hemolítica puede resultar principalmente por cualquiera de los cuatro mecanismos siguientes: primero, la interacción de anticuerpos del receptor contra antígenos leucocitarios o plaquetarios en el componente transfundido dan por resultado la liberación de pirógenos endógenos (Interleucina 1,6 y Factor de necrosis tumoral alfa); segundo, la infusión de modificadores de la respuesta biológica como las citocinas que se acumulan en el componente durante el almacenamiento; tercero, la liberación de citocinas por macrófagos activados del paciente en respuesta a los leucocitos del donador; y cuarto, la liberación de ligandina CD40, que estimula las células endoteliales que producen prostaglandina E2, con actividad similar a citocinas pirogénicas, cuando las plaquetas son almacenadas por mucho tiempo (Vazquez et al., 2002).

3.6.2.3 Prevención

Este tipo de reacción postransfusional se puede prevenir mediante la realización de pruebas de compatibilidad pretransfusionales y la verificación de la compatibilidad ABO.

3.6.3 Reacción postransfusional alérgica

Esta reacción se define como una hipersensibilidad a proteínas o sustancias alérgicas presentes en el plasma contenido en el componente transfundido. Las manifestaciones clínicas pueden ser desde urticaria hasta reacciones de tipo anafiláctico (Zumudio-Godinez, 2003).

3.6.3.1 Fisiopatogenia

Esta reacción es provocada por la interacción entre un alérgeno exógeno y un anticuerpo de tipo IgG preformado por sensibilización previa del receptor. El anticuerpo se localiza en la superficie de mastocitos y basófilos. Al ocurrir la unión con el alérgeno estas células se activan y liberan mediadores de anafilaxia (anafilotoxinas) responsables de los síntomas a nivel de los diferentes órganos y que pueden variar en gravedad. Los casos de anafilaxia se presentan generalmente pacientes con deficiencia de IgA (Parslow et al., 2006).

3.6.3.2 Prevención

En pacientes con antecedentes documentados de reacción alérgica transfusional, se debe usar concentrados eritrocitarios y plaquetarios lavados. Adicionalmente estos pacientes pueden premedicarse. Sin embargo, esto no es aconsejable ya que puede disminuirse el potencial de detección de tipo de reacción.

3.6.4 Daño pulmonar agudo

Se debe considerar cuando el receptor presenta insuficiencia respiratoria aguda y/o hallazgos en rayos X característicos de edema pulmonar bilateral sin evidencia de falla cardíaca u otra causa de falla respiratoria (Tsalis, Ganidou, Blouhos, Vasiliadis & Betsis, 2005).

3.6.4.1 Incidencia

Esta reacción ocurre aproximadamente en 1:5,000 a 1:190,000 unidades transfundidas (Khan & Eisenbrey, 1999).

3.6.4.2 Fisiopatogenia

Esta reacción es consecuencia de la presencia de anticuerpos antileucocitarios en el donador, algunas veces de anticuerpos antileucocitarios en el receptor y otros agentes activadores presentes en los componentes sanguíneos. En el receptor se han demostrado anticuerpos anti HLA o contra antígenos de neutrófilos, que causan una secuencia de eventos que incrementan la permeabilidad de la microcirculación pulmonar de tal manera

que fluidos con alta concentración de proteínas entran en el intersticio y en los espacios aéreos alveolares. Otros factores pueden jugar un papel importante tal como anafilatoxinas C3a y C5a, agregación de granulocitos que forman émbolos que impiden la microcirculación pulmonar. También se ha implicado la transferencia pasiva de citoquinas acumuladas en la sangre almacenada (Kopko & Holland, 1999).

3.6.4.3 Prevención

En los casos en los que el anticuerpo implicado es del receptor, puede prevenirse con el uso de filtros leucorreductores de alta eficiencia (Ferguson & Sánchez, 2006).

3.6.5 Enfermedad injerto contra huésped

Se trata de una reacción inmunológica mediada por los linfocitos presentes en el componente sanguíneo transfundido, que proliferan ante la incapacidad del receptor de rechazarlos, y que mediante mecanismos diversos establecen un daño tisular de gravedad variable que puede conducir a la muerte (Wegner et al., 2007).

3.6.5.1 Incidencia

La incidencia depende del grado de variabilidad a los antígenos mayores de histocompatibilidad entre poblaciones y del tipo de componente sanguíneo transfundido. En poblaciones cerradas, en las que se comparten más haplotipos HLA como en el caso de Japón, la incidencia es mayor que en poblaciones con mayor heterogeneidad genética como en los Estados Unidos de Norteamérica. Los componentes sanguíneos celulares representan mayor riesgo que los componentes acelulares. También es probable que la enfermedad sea subdiagnosticada y que las manifestaciones clínicas sean atribuidas a la enfermedad subyacente. Wagner y Flegel, con base a la frecuencia de haplotipos en diferentes poblaciones y empleando modelos matemáticos, han calculado el riesgo de desarrollar Enfermedad de Injerto contra huésped en donaciones no dirigidas: 1 en 17700 a 39 mil transfusiones en los Estados Unidos; 1 en 6900 a 48500 transfusiones en Alemania; 1 en 1600 a 7900 transfusiones en Japón. El riesgo para donaciones dirigidas se incrementa en 21 veces en los Estados Unidos, 18 veces en Alemania y 11 veces para los japoneses (Wagner & Fleger, 1995).

3.6.5.2 Fisiopatogenia

En términos generales los linfocitos del donador escapan a la respuesta inmune del receptor por causas diversas. La interacción entre linfocitos T del donador y células del receptor que expresan antígenos HLA de clase I y II producen daño celular mediado por células asesinas naturales (NK). Los linfocitos T CD4⁺ reconocen las diferencias en HLA clase II y los linfocitos T CD8⁺ las de HLA clase I. Cuando se presentan diferencias completas en el complejo mayor de histocompatibilidad (de clase I y II), los linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ pueden iniciar indistintamente la reacción. Los tejidos celulares que expresan mayormente

los antígenos HLA y que por tanto son blanco del ataque inmune son la piel, el timo, el tracto gastrointestinal, el hígado, el bazo y la médula ósea, lo que permite explicar el cuadro clínico de la enfermedad. Es un proceso complejo en el cual el tejido del receptor se encuentra dañado y produce citocinas como el factor de necrosis tumoral, que activan las células presentadoras de antígeno en el huésped. Las células T del donante reconocen estas células presentadoras de antígeno y proliferan produciendo citocinas, como interferon gamma. Por último las células blanco son inducidas a la apoptosis (Ferrara, Cooke & Teshima, 2003).

Los linfocitos presentes en los componentes sanguíneos pueden conservar actividad mitótica aún después de 3 semanas de almacenamiento en ACD. Se han detectado linfocitos circulantes al menos durante 7 días posteriores a la transfusión de una unidad de sangre total en receptores adultos inmunocompetentes; en neonatos por 6 a 8 semanas posteriores a exsanguineotransfusión, y por más de 2 años después de la transfusión intrauterina con sangre materna (Parslow et al., 2006).

3.6.5.3 Prevención

Se fundamenta en la identificación de los pacientes en riesgo y la irradiación de componentes sanguíneos

4. JUSTIFICACIÓN

Guatemala, por ser un país en vías de desarrollo, presenta algunas limitaciones económicas; dichas limitaciones tienen como consecuencia la deficiencia de inversión capital en áreas como educación, salud, infraestructura y seguridad. En los últimos años, se ha registrado en el país un aumento en hechos delictivos, tales como asaltos con armas blancas o armas de fuego. Además, la condición precaria de algunas de las rutas principales del país, produce un aumento en el número de accidentes viales. Lo anterior y el aumento del número de pacientes con alteraciones hematológicas en el país, incrementan la demanda de unidades de sangre como medida terapéutica.

Si bien, la transfusión de sangre es una medida terapéutica que puede salvar la vida del paciente que la recibe, existen algunos riesgos para el mismo. Entre estos se encuentra el desarrollo de un proceso denominado reacción transfusional, que se caracteriza por una activación fuerte del sistema inmune del receptor y rechazo del componente transfundido. Dicha reacción puede alterar la condición del receptor y podría incluso provocar su muerte.

La determinación de la presencia de antígenos eritrocitarios en donadores de sangre, es importante debido a que la transfusión de dichos antígenos, al no estar presentes en el receptor, tiene como consecuencia la producción de anticuerpos hacia los mismos causando, posteriormente, una reacción adversa en pacientes politransfundidos.

Por esta razón, se hace necesaria la determinación de los antígenos más conocidos del sistema Rh (C, c, E y e) y el del antígeno K en donadores de sangre, con el objetivo de prevenir la sensibilización y posterior desarrollo de reacciones adversas luego de la transfusión sanguínea.

En Guatemala, desde el año 2008 se lleva a cabo la determinación de los antígenos C, c, E y e del sistema Rh y el antígeno K del sistema Kell en el Hospital General San Juan de Dios y en el Hospital de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS). Sin embargo esta determinación aún no se realiza en muchos otros hospitales del país y es necesario contar con estadísticas que promuevan su uso.

Debido a que el presente estudio buscaba determinar la frecuencia de los antígenos de los sistemas Rh y Kell en donadores de sangre en estos dos hospitales de Guatemala, los resultados obtenidos en el mismo pueden ser utilizados para la realización de investigaciones posteriores que busquen profundizar el conocimiento de la epidemiología de estos antígenos en las distintas regiones del país, así como relacionar la frecuencia de los mismos con los distintos grupos étnicos que habitan en cada región.

5. OBJETIVOS

5.1 General

5.1.1 Determinar la frecuencia de los antígenos C, c, E y e del sistema Rh y el antígeno K del sistema Kell en donadores de sangre que asistieron al Hospital General San Juan de Dios y al Hospital de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) en el transcurso de dos años.

5.2 Específicos

5.2.1 Determinar el fenotipo Rh más común y su distribución demográfica, según la procedencia de los donadores.

5.2.2 Determinar el fenotipo Rh predominante en donadores, de acuerdo con el grupo sanguíneo del sistema ABO.

5.2.3 Determinar el fenotipo Rh predominante en donadores, de acuerdo a la presencia o ausencia del antígeno D.

6. HIPÓTESIS

Debido a que éste es un estudio descriptivo, no es necesario el planteamiento de una hipótesis.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Población de estudio

7.1.1 Población objetivo

Donadores de sangre que asisten a los Bancos de Sangre del Hospital General San Juan de Dios y del Hospital de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS).

7.1.2 Población fuente

Donadores de sangre que fueron aceptados luego de realizadas las pruebas preliminares de entrevista acerca de factores de riesgo, hematología, serología y que completaron exitosamente el proceso de donación.

7.2 Diseño de la investigación

7.2.1 Tipo de estudio

Descriptivo retrospectivo.

7.2.2 Muestra y diseño de muestreo

7.2.2.1 Muestra:

Se incluyó por conveniencia a 13,790 donadores que cumplieron satisfactoriamente con todos los requisitos del Banco de Sangre, y además se les realizó la determinación de los antígenos C, c, E y e del sistema Rh y el antígeno K del sistema Kell de acuerdo a los recursos económicos con los que contaban ambos laboratorios de Banco de Sangre. Esto comprendió entre 60-70% de los donadores aceptados en el Banco de Sangre del Hospital General San Juan de Dios y 100% en el IGSS durante el período de estudio.

7.2.2.2 Diseño de muestreo

No probabilístico, por cuota en función de la temporalidad (años 2009 y 2010).

7.2.3 Análisis de datos

Los resultados fueron analizados por medio de frecuencias utilizando el programa Epi Info en su versión 3.5.1 para obtener los siguientes resultados:

7.2.3.1 Distribución porcentual de los antígenos de los sistemas Rh y Kell en los donadores muestreados.

7.2.3.2 Distribución porcentual de los distintos fenotipos de Rh en los donadores muestreados.

7.2.3.3 Distribución porcentual del antígeno K (del sistema Kell) en los donadores muestreados.

7.2.3.4 Distribución porcentual de los distintos fenotipos de Rh de acuerdo a la procedencia de los donadores muestreados.

7.2.3.5 Distribución porcentual de los distintos fenotipos de Rh de acuerdo al grupo sanguíneo ABO de los donadores muestreados.

7.2.3.6 Distribución porcentual de los distintos fenotipos de Rh de acuerdo a la presencia o ausencia del antígeno D en los donadores muestreados.

7.2.4 Análisis estadístico

Se estableció si existía asociación entre la presencia del antígeno K y el grupo sanguíneo ABO utilizando la prueba de Chi cuadrado.

7.3 Recursos

7.3.3 Recursos humanos

- Investigadores: Vera María Alvarado Guzmán y María José Dubón Medina
- Asesores técnicos: Licenciada Margarita Paz y Licenciado Jorge Hernández
- Asesor estadístico: Licenciado Federico Nave
- Revisor: Licenciado Armando Cáceres y Licenciada Isabel Gaitán
- Personal administrativo y técnico de los Bancos de Sangre

7.3.4 Recursos institucionales

- Banco de Sangre del Hospital General San Juan de Dios
- Banco de Sangre del Hospital de Enfermedades del –IGSS–

7.3.5 Recursos Físicos

7.3.5.1 Equipo

- Centrífuga para tarjetas de gel marca Dianafuge y Diamed
- Equipo semiautomatizado para determinación de fenotipo Rh y Kell marca GRIFOLS
- Lector de tarjetas de gel para determinación de fenotipo Rh y Kell marca GRIFOLS
- Pipetor automático para tarjetas de gel marca DiaMed (Swing Twin Sampler)
- Pipetores automáticos marca Eppendorf
- Lector automatizado y centrífuga para tarjetas de gel marca DiaMed (Saxo ID Reader)
- Computadoras
- Impresora

7.3.5.2 Materiales

- Tubos de extracción de sangre con sistema de vacío marca Vacuette (Vacutainer)
- Gradillas para tubos de extracción
- Gradillas para tarjetas de gel
- Tarjetas de gel para determinación de fenotipo de Rh y Kell marca GRIFOLS y marca DiaMed

- Tips descartables
- Recipiente para descarte de desechos bioinfecciosos
- Papel bond tamaño carta

7.4 Metodología

7.4.1 Determinación de antígenos del sistema Rh (C c E e) y antígeno K por medio de Tarjetas de Gel:

- Se ordenó todos los tubos de muestras de sangre con anticoagulante de los donantes que fueron aceptados y cuya unidad de sangre fue obtenida con éxito.
- Se identificó los tubos con un código de barras para que fuese reconocido por los equipos diseñados para procesar tarjetas de gel.
- Se verificó que el equipo llevara a cabo las determinaciones adecuadamente.
- Se centrifugó las tarjetas durante 10 minutos en la centrífuga para tarjetas de gel.
- Se introdujo las tarjetas en los lectores automatizados para tarjetas de gel.
- Se anotaron los resultados.

7.4.2 Interpretación de los resultados en las reacciones de aglutinación de las tarjetas de gel

7.4.2.1 Positivo: se consideró como resultado positivo para la presencia del antígeno determinado a todas aquellas muestras cuyos eritrocitos aglutinados formaron una línea roja sobre la superficie del gel o aparecían dispersos en el gel.

Intensidad de la reacción positiva:

- (+): Se formó una banda definida de eritrocitos en la mitad inferior del gel del microtubo
- (++): Se formó una banda definida de eritrocitos a lo largo del gel del microtubo
- (+++): Se formó una banda definida en la mitad superior del gel del microtubo
- (++++): Se formó una banda definida en la superficie del gel del microtubo

7.4.2.2 Negativo: todas las muestras con formación de sedimento compacto de eritrocitos en el fondo del microtubo fueron consideradas negativas para la presencia el antígeno determinado.

7.4.2.3 Indeterminado: las muestras con formación de varios halos en la superficie y en el fondo del gel del microtubo se consideraron indeterminadas y se realizó una segunda determinación.

7.4.2.4 Resultado inválido: Si el control negativo mostró una reacción de aglutinación (de cualquier intensidad), en análisis de la muestra fue considerado inválido y se procedió a una segunda determinación.

7.5 Recolección de datos

Se revisó las bases de datos de los Bancos de Sangre de los dos hospitales y se creó una nueva base de datos con las siguientes variables: edad, género, procedencia, grupo ABO, presencia del antígeno D, fenotipo Rh y presencia del antígeno K. Esta revisión se inició, en ambos hospitales, en el mes de agosto del 2010 y se terminó en marzo del 2011. Además, en los meses de agosto del 2010 a enero del 2011, simultáneo a la revisión de las bases de datos de los hospitales, se tuvo la oportunidad de realizar el procedimiento técnico de la determinación de antígenos del Sistema Rh (C c E e) y antígeno K por medio de sistema de tarjetas de gel y los resultados obtenidos fueron añadidos a la base de datos creada.

8. RESULTADOS

Durante el período de estudio se recolectó información de 8,763 donadores que acudieron al Banco de Sangre del Hospital del Seguro Social –IGSS– y de 5,027 donadores atendidos en el Banco de Sangre del Hospital General San Juan de Dios durante los años 2009 y 2010, haciendo un total de 13,790.

Del total de la muestra estudiada, 10,201 donadores corresponden al género masculino y solamente 3,589 al género femenino, lo que representa 74% y 26% respectivamente.

El promedio de edad de la población fue de 31 años, encontrándose un rango de edad entre 18 y 55 años. La Tabla 1, permite observar que más de 50% de la población estudiada es menor de 35 años, mientras que únicamente 1.2% de la misma es mayor de 52 años.

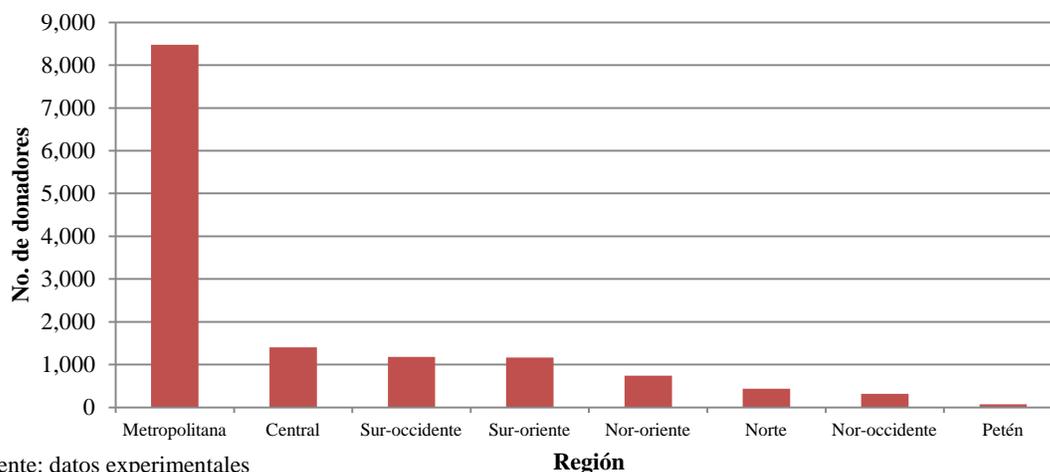
Tabla 1. Distribución de edad de la población de estudio.

Grupo de edad	Número	%
18-26	4,718	34.2
27-34	4,425	32.1
35-43	3,059	22.2
44-52	1,420	10.3
>52	168	1.2
Total	13,790	100%

Fuente: datos experimentales
n=13,790

La mayoría de los donadores corresponde a la región metropolitana, con un total de 8,475 (61.5%), mientras que de la región central del país provenían 1,406 (10.2%), del sur-occidente 1,179 (8.5%), del sur-oriente 1,164 (8.4%), del nor-oriente 741 (5.4%), del norte 436 (3.2%), del nor-occidente 316 (2.3%) y de Petén únicamente 73 personas (0.5%). Estos datos se pueden observar en la Gráfica 1.

Gráfica 1. Distribución de los donadores por región, n=13,790.



Fuente: datos experimentales
n=13,790

En la Tabla 2, se puede observar la distribución del tipo de sangre según los sistema ABO y Rh, estratificada por género. Más del 50% de los donadores estudiados posee sangre de tipo O Rh positivo (O+), mientras que únicamente 9 de ellos posee sangre de tipo AB Rh negativo (AB-).

Tabla 2. Distribución de grupos sanguíneos de acuerdo al género.

Grupo ABO	Antígeno D	Femenino	Masculino	Total	%
A	Positivo	668	1,890	2,558	18.5
	Negativo	28	78	106	0.8
AB	Positivo	58	106	164	1.2
	Negativo	3	6	9	0.1
B	Positivo	296	799	1,095	7.9
	Negativo	6	25	31	0.2
O	Positivo	2,456	7,125	9,581	69.5
	Negativo	74	172	246	1.8
Total		3,589	10,201	13,790	100

Fuente: datos experimentales
n=13,790

Con respecto a los antígenos del sistema Rh, se encontró que el antígeno e es expresado por 90.4% de la población estudiada. El antígeno C es expresado por 76.5%, el antígeno c lo expresa 72.9% de la población estudiada y 52.9% expresa el antígeno E. Por otro lado, el antígeno K, del sistema Kell, es expresado únicamente por 2.4% del total de la muestra. La Tabla 3 muestra la distribución de los antígenos del sistema Rh y Kell.

Tabla 3. Distribución de antígenos C, c, E, e y K.

Antígeno	Número	%
Sistema Rh		
C	10,556	76.54
c	10,048	72.86
E	7,298	52.92
e	12,465	90.39
Sistema Kell		
K	332	2.40

Fuente: datos experimentales
n=13,790

En la Tabla 4, se observa que el fenotipo Rh predominante en toda la población es el fenotipo completo: CcEe. Sin embargo, cuando se estratifica de acuerdo a la presencia o ausencia del antígeno D, se observa que el fenotipo predominante en todas las personas Rh negativo (antígeno D ausente) es el fenotipo ce, en 90.1%. Los fenotipos CcEe, Cce y cEe representan el 9.9% restante de estos donadores (Rh negativo).

Los donantes Rh positivo (antígeno D presente) expresan algunos fenotipos del sistema Rh, distintos a los que expresan los individuos Rh negativo por lo que el porcentaje de estos

fenotipos no se ve alterado al emplear la estratificación correspondiente al antígeno D. El segundo fenotipo más común en los donadores Rh positivo es el Ce con 25.6%, el tercero es el Cce que representa 18.0%, el cuarto es el cEe con 10.9%, el quinto es el cE con 8.5%, mientras que los fenotipos CcE, CE, CEe y ce representa menos del 10%.

Tabla 4. Distribución de fenotipos del sistema Rh.

Fenotipo	Total	%	Antígeno D			
			Presente	%	Ausente	%
CcEe	4,201	30.5	4,198	31.3	3	0.8
CcE	178	1.3	178	1.3	-	-
Ce	3,428	24.9	3,428	25.6	-	-
Cce	2,435	17.7	2,409	18.0	26	6.6
cEe	1,466	10.6	1,459	10.9	7	1.8
CE	8	0.1	8	0.1	-	-
cE	1,139	8.3	1,139	8.5	-	-
CEe	306	2.2	306	2.3	-	-
ce	629	4.6	273	2.0	356	90.1
Total	13,790	100	13,398	100	392	100

Fuente: datos experimentales
n=13,790

Se encontró que el único fenotipo expresado por los individuos AB Rh negativo fue el ce. Por otro lado, los individuos A, B y O Rh negativo expresan fenotipos distintos al ce. Cabe resaltar que el fenotipo completo, el cual fue el más común entre todos los donadores, únicamente fue expresado por individuos Rh negativo del grupo A y O. En la Tabla 5 se puede observar también, que en los individuos Rh positivo el fenotipo CE, el cual fue el menos común, únicamente fue expresado por los individuos del grupo A y O.

Tabla 5. Distribución de fenotipos del sistema Rh según el grupo ABO.

Fenotipo	Grupo ABO				Total	
	A	AB	B	O		
Antígeno D ausente	Cce	6	0	3	17	26
	CcEe	1	0	0	2	3
	ce	97	9	27	223	356
	cEe	2	0	1	4	7
Antígeno D presente	CE	1	0	0	7	8
	Ce	647	49	277	2,455	3,428
	Cce	541	33	230	1,597	2,409
	CEe	57	1	16	232	306
	cE	192	8	95	844	1,139
	cEe	307	26	148	978	1,459
	CcEe	718	39	280	3,161	4,198
	CcE	34	3	9	132	178
ce	61	5	32	175	273	

Fuente: datos experimentales
n=13,790

Respecto a la distribución del fenotipo Rh según la procedencia de los donadores cabe resaltar lo siguiente: en todas las regiones, excepto Petén, el fenotipo más común en los donadores Rh negativo fue ce. En la región de Petén, únicamente se presentaron dos donadores Rh negativo, uno con fenotipo Cce y el otro con fenotipo ce. En cuanto a los donadores Rh positivo, en todas las regiones predominó el fenotipo completo (CcEe), sin embargo, en la región norte el fenotipo predominante en estos individuos fue Ce. En la Tabla 6, se puede observar la distribución de los fenotipos Rh en los donadores de acuerdo a la región de procedencia.

Tabla 6. Distribución de fenotipo Rh por región de procedencia.

Fenotipo	Región								Total	
	Nor-Occidente	Sur-Occidente	Petén	Norte	Central	Metropolitana	Nor-Oriente	Sur-Oriente		
Antígeno D ausente	Cce	1	3	1	0	3	15	1	2	26
	CcEe	0	0	0	0	1	2	0	0	3
	ce	4	19	1	6	23	246	31	26	35
	cEe	0	0	0	0	0	7	0	0	7
Antígeno D presente	Cce	42	122	12	61	211	1,579	162	220	2,409
	CcE	3	19	1	11	24	95	9	16	178
	CcEe	104	435	18	127	470	2,524	206	314	4,198
	Ce	95	317	17	143	361	2,029	182	284	3,428
	cE	35	122	14	49	125	655	48	91	1,139
	cEe	24	90	8	16	141	968	72	140	1,459
	CEe	5	41	0	17	27	178	8	30	306
	CE	0	1	0	0	1	5	1	0	8
	ce	2	10	1	6	19	172	22	41	273
Total	316	1,179	73	436	1406	8,475	741	1,164	13,790	

Fuente: datos experimentales
n=13,790

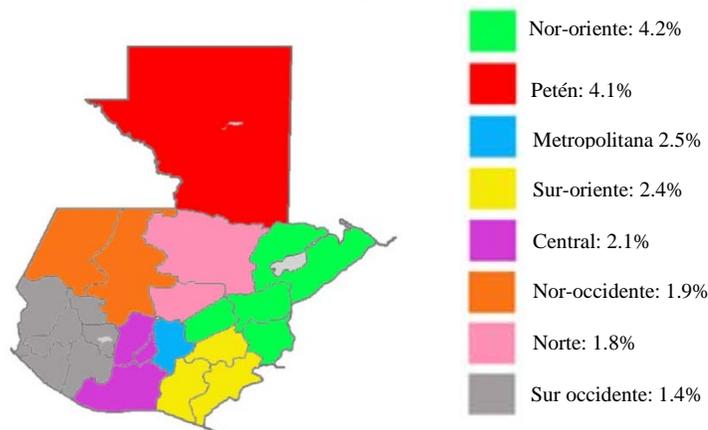
Respecto a la distribución del antígeno K de acuerdo a la región de procedencia, se encontró que las regiones nor-oriente y Petén presentaron la mayor frecuencia de dicho antígeno siendo esta de 4.2% y 4.1% respectivamente. Por otro lado, la región con menor frecuencia de este antígeno fue el sur-occidente con 1.4%. En la Tabla 7 y la Figura 1 se puede observar la distribución del antígeno K, de acuerdo a la región de procedencia.

Tabla 7. Distribución del antígeno K de acuerdo a la región de procedencia.

Procedencia	%
Nor-oriente	4.2
Petén	4.1
Metropolitana	2.5
Sur-oriente	2.4
Central	2.1
Nor-occidente	1.9
Norte	1.8
Sur-occidente	1.4

Fuente: datos experimentales

Figura 1. Distribución del antígeno K de acuerdo a la región de procedencia



Fuente: datos experimentales

El análisis de resultados con la prueba de Chi cuadrado, para el establecimiento de asociaciones entre las variables más importantes del estudio, determinó que no existe asociación significativa entre el grupo sanguíneo del sistema ABO y la presencia del antígeno K, esto se puede observar en la Tabla 7.

Tabla 8. Distribución del antígeno K según el grupo ABO y el género.

Grupo	Antígeno K		Total	x ²	Valor p	Gl
	Presente	Ausente				
A+	64	2494	2558	4.63	0.7048	7
A-	4	102	106			
AB+	2	162	164			
AB-	0	9	9			
B+	32	1063	1095			
B-	1	30	31			
O+	221	9360	9581			
O-	8	238	246			

Gl: grados de libertad

Fuente: datos experimentales

No fue posible establecer la asociación entre el antígeno K y la procedencia de los donadores, entre los antígenos del sistema Rh y la procedencia, entre el fenotipo Rh y la procedencia, entre el antígeno D y el fenotipo Rh, y entre el fenotipo Rh y el grupo ABO.

9. DISCUSIÓN

En el estudio fueron incluidos 13,790 donadores que acudieron a los bancos de sangre del Hospital General San Juan de Dios y del Hospital del Seguro Social, cuyo proceso de selección y donación fue satisfactorio. Para que una persona sea considerada apta para la donación, se requiere que cumpla con los parámetros incluidos en la entrevista, exámenes físicos y de tamizaje de enfermedades infecciosas, con el objetivo de evaluar factores que pudieran perjudicar la seguridad del receptor y/o del donador. En ambos bancos de sangre, la entrevista evalúa los hábitos y la historia clínica general del donador, en la prueba física se incluye la determinación de la presión arterial, el peso, la temperatura corporal y una evaluación hematológica (hematocrito, velocidad de eritrosedimentación y recuentos celulares), en la evaluación de enfermedades infecciosas se incluye el tamizaje para sífilis, hepatitis B, hepatitis C, citomegalovirus e infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El número de unidades evaluadas en el estudio fue menor al número total de unidades captadas por ambos bancos de sangre, ya que ocurrieron eventos como procesos incompletos de donación (proceso fallido de llenado de la bolsa de recolección), donadores autodiferidos y, en algunos casos, la falta de recursos para realizar las pruebas de tipificación de antígenos del sistema Rh y Kell.

A pesar de que, según las estadísticas del banco de sangre del Hospital General San Juan de Dios se recibió exitosamente unidades de sangre de más de 20,000 donadores durante los años de estudio (2009-2010), únicamente se realizó la determinación de antígenos del sistema Rh y Kell a 5,027 donadores ya que dicho banco de sangre no cuenta con los recursos suficientes para cumplir con la demanda de éstas pruebas. Éste no fue el caso del banco de sangre del Hospital del Seguro Social ya que en éste, el número de personas con donación exitosa durante el mismo período corresponde al número de muestras incluidas en el estudio. A diferencia del banco de sangre del Hospital General San Juan Dios, el banco de sangre del Hospital del Seguro Social cuenta con la cantidad de pruebas necesarias para cubrir la demanda de unidades de sangre recibidas por año.

Entre las características de la población estudiada, se distingue el predominio del género masculino. Del total de la población, el 74% pertenecían al género masculino y únicamente el 26% al género femenino. A pesar de esta diferencia, se presentó un número relativamente alto de mujeres, considerando que estas pueden ser diferidas por factores como bajo peso (<110 libras), menstruación (pérdida de hierro) o embarazo.

Respecto al requisito de edad para donación, el Reglamento de Ley de Servicios de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre de Guatemala establece que para poder donar sangre se debe tener entre 18 y 55 años. Se observó que el promedio de edad de la población en estudio fue de 31 años, lo que indica que se trataba de una población joven. A pesar de que esta población es susceptible a ser rechazada durante el proceso de donación debido a factores tales como el uso de drogas intravenosas, tatuajes y perforaciones

corporales, entre otros, más de 50% de los donadores se encontraban entre los 18 y 34 años de edad. Esto podría evidenciar que los jóvenes tienen mayor participación en procesos altruistas debido, probablemente, a que las campañas de donación están principalmente enfocadas en la población universitaria.

Solamente 32.5% de la población en estudio se encuentra entre los 34 y 52 años de edad. La resistencia a la donación por éste y los demás grupos de edades, puede deberse a que la población suele poseer ideas erróneas sobre la donación de sangre, por ejemplo, miedo a la transmisión de enfermedades infecciosas o a consecuencias físicas indeseadas luego de la donación. De acuerdo a lo reportado por García y colaboradores en el año 2003, la mayoría de donadores latinoamericanos posee conocimientos generales sobre la donación y transfusión de sangre pero tiene una comprensión relativamente limitada de aspectos específicos sobre el proceso de donación (García, Sáenz, & Cruz, 2003).

Únicamente 1.2% del total de la población resultó ser mayor a 52 años, esto puede ser consecuencia del incremento en la cantidad de personas con enfermedades crónicas (tales como hipertensión, diabetes, síndrome metabólico o enfermedades cardíacas) con respecto a la prevalencia de éstas en los grupos de edades anteriormente mencionados, lo que las inhabilita como donadores. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud indica que actualmente la obesidad y la diabetes son un problema que afecta también a niños, adolescentes y adultos jóvenes por lo que no se podría generalizar el padecimiento de estas enfermedades solamente al grupo de adultos mayores (Organización Mundial de la Salud, 2005).

Debido a que la cultura de donación altruista es poco difundida en Guatemala, los bancos de sangre de ambos hospitales administran su provisión de unidades de sangre por medio de un proceso de reposición. Este proceso implica que todos los pacientes que serán sometidos a un procedimiento médico deben cumplir con el requisito básico de brindar una cantidad específica de donadores al banco de sangre, por lo que los pacientes se ven obligados a solicitar la colaboración de familiares, amigos o conocidos quienes pueden provenir de distintas zonas del país. Respecto a esto, se observó que la mayoría de los donadores pertenecía a la región metropolitana (que cuenta con alrededor de tres millones de habitantes según las proyecciones de población con base en el censo realizado en el año 2,002 por el Instituto Nacional de Estadística), hecho que puede deberse a que muchos de los pacientes internados en ambos hospitales generalmente provienen de esta región. Por otro lado, la región central, que incluía a los departamentos de Chimaltenango, Escuintla y Sacatepéquez, pudo ser la más significativa luego de la región metropolitana debido a la cercanía y facilidad en el transporte hacia ambos bancos de sangre. Además se observó que los donadores de cada una del resto de las regiones presenta una frecuencia menor a 10%, esto podría deberse a varios factores como la distancia, la dificultad en el transporte, la presencia de Hospitales Nacionales con servicio de banco de sangre y el hecho de que la

cantidad de pacientes provenientes del interior de la república es menor a la que proviene de la región metropolitana.

En Guatemala, un estudio realizado bajo condiciones y metodología similares a las del presente estudio en el banco de sangre del Hospital del Seguro Social reveló que de 3,041 donadores examinados, 70% pertenecía al grupo O, 20% al grupo A, aproximadamente 9% al grupo B y 1.4% al grupo AB. De la población de dicho estudio, 98% expresaba el antígeno D y únicamente 2% carecía de este (Murga & Orynich, 1999).

La frecuencia del grupo O en el presente estudio fue de 71.3%, la del grupo A fue 19.3%, la del grupo B fue 8.1% y la del grupo AB fue 1.3%. Al comparar los resultados de ambos estudios, se observó que la frecuencia de los grupos sanguíneos ABO permaneció casi constante, de hecho la variación entre ellas fue menor a 1.5% en todos los casos, por lo que se podría afirmar que no se han observado cambios en la distribución del grupo ABO en la población de donares en los últimos años. Si bien, el presente estudio mostró un aumento en la frecuencia de donadores con ausencia del antígeno D (2.9%), dicho aumento es menor a 1% y puede deberse a que se incluyó a un mayor número donadores.

Aunque el grupo sanguíneo ABO está determinado por alelos codominantes, en donde tanto el alelo A como el B son dominantes, la baja prevalencia de estos en las poblaciones de la región Central de América favorecen la probabilidad de encontrar individuos con grupo O, que es recesivo frente a los alelos mencionados anteriormente. Considerando que la población de Guatemala está constituida por distintos grupos étnicos (indígenas, ladinos, etc.), con predominio de personas que poseen alelo O, la probabilidad de encontrar individuos con grupo sanguíneo O es elevada, y concuerda con lo observado en el presente estudio, en donde 71.3% de los donadores pertenecía al grupo O (Aguirre, Tandon & Scrimshaw, 1953).

Los antígenos del sistema Rh pertenecen a epitopos de una familia de proteínas transmembrana, que consisten en un tetrámero con 2 glicoproteínas asociadas y 2 proteínas Rh, estas últimas expresadas por los genes *RHD* y *RHCE* (proteína RhD y proteína RhCE respectivamente) que se ubican en el cromosoma 1 (1p36-p34). La proteína RhD expresa el antígeno D y la proteína RhCE expresa tanto a los antígenos C o c, como los antígeno E o e (Avent & Reid, 2000). Los antígenos C, c, E y e del sistema Rh fueron determinados separadamente mediante la reacción antígeno-anticuerpo (aglutinación) en un tubo de gel obteniéndose que cada uno de estos presenta una frecuencia mayor a 50% en el total de la población estudiada. El antígeno e resultó ser el más común (90.4%), sin embargo este antígeno es el que menor importancia clínica presenta. Los antígenos C y c se encuentran en el segundo y tercer lugar de frecuencia respectivamente (con 76.5% y 72.9%), la frecuencia elevada es importante especialmente en el antígeno C, ya que este es capaz de producir una reacción transfusional con complicaciones severas (Sans-Sabrafen, Besses, & Vives, 2006). El antígeno E presentó la frecuencia más baja de los cuatro antígenos (52.9%), este hallazgo es probablemente el más relevante del estudio debido a que indica

que aproximadamente 47% restante de los donadores, quienes no expresan dicho antígeno, pudiesen recibir en algún momento de su vida una unidad de sangre con este antígeno y producir aloanticuerpos que, al ser expuestos al antígeno en cuestión, son capaces de producir una reacción transfusional severa. En la actualidad, los algoritmos de transfusión indican que se debe priorizar la transfusión de una unidad de sangre compatible (del sistema Rh) en primer lugar con el antígeno D, luego el antígeno E, posteriormente los antígenos C y c, y por último con el antígeno e.

Los modelos de Fisher, Weiner y Tippet sugieren que la expresión de los antígenos del sistema Rh se debe a un conjunto de genes que codifican el polipéptido RHCE, por lo que los antígenos citados son expresados como un conjunto, que se denomina fenotipo Rh. En 1999, Murga y Orynich, determinaron la frecuencia de los distintos fenotipos del sistema Rh y encontraron que el fenotipo más común resultó ser el completo (CcEe), los mismos resultados fueron obtenidos en el presente estudio ya que el 31.3% de los donadores presentó este fenotipo, siendo el de mayor frecuencia. Sin embargo, aunque este fenotipo es el más frecuente en individuos Rh positivo, no lo es en los individuos Rh negativo. Por otro lado, los fenotipos Ce y Cce en los individuos Rh positivo fueron los más frecuentes luego del fenotipo completo, esto y el hecho de que el 90% de los individuos Rh negativo posee fenotipo ce, evidencia que el tamizaje del antígeno E es sumamente importante para evitar la formación de aloanticuerpos en los receptores de sangre.

En relación al antígeno K, del sistema Kell, se encontró que fue expresado únicamente por el 2.4% del total de la población. A pesar de ser una frecuencia baja, es sumamente importante ya que este antígeno es el más inmunogénico luego del antígeno D del sistema Rh, siendo capaz de provocar reacciones transfusionales altamente severas.

En cuanto a los resultados de la prueba de Chi cuadrado para establecer la asociación entre el antígeno K y el grupo sanguíneo ABO, se encontró que no existe asociación significativa entre ambas variables, por lo que es importante realizar la determinación de este antígeno en todos los donadores de sangre.

No fue posible establecer asociaciones entre la procedencia de los donadores y la presencia del antígeno K, entre la procedencia de los donadores y los antígenos del sistema Rh, entre el antígeno D y el fenotipo Rh y entre el fenotipo Rh y el grupo ABO, ya que algunas de estas variables presentaron frecuencias bajas e incluso valores nulos. Lo anterior implica que la procedencia, la expresión de los antígenos del sistema Rh y el antígeno K son independientes, y aunque se observó mayor frecuencia de ciertos fenotipos en regiones específicas del país, o que en algunas regiones existe mayor frecuencia del antígeno K, estas frecuencias no implican una significancia estadística.

A pesar del alto número de muestras estudiadas, se encontró que la mayoría de los donadores provenía de la región metropolitana, esto pudo introducir sesgo en el estudio y limitar el establecimiento de las asociaciones entre las variables estudiadas. Por lo tanto se

recomienda realizar la determinación de los antígenos del sistema Rh y Kell acudiendo a las distintas regiones del país, para que de esta manera se obtengan más datos de cada una de ellas y sea factible realizar las asociaciones pertinentes.

Ya que la metodología utilizada para la determinación del antígeno D, en algunos donadores no permitía establecer si el mismo expresaba débil o parcialmente este antígeno, se debe tomar en cuenta este hecho para confirmar los resultados obtenidos en el presente estudio.

10. CONCLUSIONES

- 10.1 La frecuencia de los antígenos C, c, E y e del sistema Rh fue 76.54, 72.86, 52.92 y 90.39% respectivamente, y solamente 2.4% del total de la población estudiada expresa el antígeno K del sistema Kell.
- 10.2 El fenotipo Rh más común en todos los donadores de sangre estudiados, fue el fenotipo completo (CcEe), siendo así el más común en todas las regiones de Guatemala excepto la región norte.
- 10.3 El fenotipo Rh más común en los donadores con grupo sanguíneo A, B y O fue el fenotipo completo (CcEe), y en los individuos con grupo AB fue el fenotipo Ce.
- 10.4 Al estratificar la población de acuerdo a la presencia o ausencia del antígeno D del sistema Rh, se encontró que 90.1% de los donadores Rh negativo presentan fenotipo ce.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Realizar la determinación de antígenos del sistema Rh y Kell en cada una de las distintas regiones del país para obtener datos que permitan establecer asociaciones entre la región de procedencia y presencia de dichos antígenos.
- 11.2 Utilizar metodología que permita identificar todos aquellos donadores que expresan débil o parcialmente el antígeno D, para evitar errores en la clasificación de individuos respecto a dicho antígeno.

12. REFERENCIAS

- Aguirre, F., Tandon, O., & Scrimshaw, N. (1953). Distribution of Blood Groups in Guatemalan Indians. *Records of the Genetics Society of America*, 22, 63-66.
- Albrey, J., Vincent, E., Hitchinson, J., Marsh, W., Allen, F., Gavin, J., & Sanger, R. (1971). A new antibody, anti-Fy3, in the Duffy blood group system. *Vox Sanguinis*, 1, 29-35.
- Allen, F., Diamond, L., & Niedziela, B. (1951). A new blood-group antigen. *Nature*, 2, 167-482.
- Allen, F., Krabbe, S., & Corcaran P. (1961). A New Phenotype (McLeod) in the Kell Blood-group System. *Vox Sanguinis*, 5, 555-560.
- Allen, F., & Rosenfield R. (1961). Notation for the Kell blood-group system. *Transfusion*, 5, 305-307.
- Allen, F., & Tippet, P. (1958). A New Rh Blood Type which Reveals the Rh Antigen G. *Vox Sanguinis*, 5, 321-330.
- Arndt, P., Garratty, G., Marfoe, R., & Zeger, G. (1998). An acute hemolytic transfusion reaction caused by anti-P1 that reacted at 37 degrees C. *Transfusion*, 38, 373-377.
- Avent, N., Lui, W., & Warner, K. (1996). Immunochemical analysis of the human erythrocyte polypeptides. *Journal of Biological Chemistry*, 271, 14233-14239.
- Avent, N., Martin, P., Armstrong-Fisher, S., Liu, W., Finning, K., Maddocks, D., & Urbaniak, J. (2006). Evidence of genetic diversity underlying Rh D⁺, weak D (D^u), and partial D phenotypes as determined by multiplex polymerase chain reaction analysis of the *RHD* gene. *Blood*, 7, 2568-2577.
- Avent, N., Madgett, T., Lee, Z., Head, D., Maddocks, D., & Skinner, L. (2000). Molecular biology of Rh proteins and relevance to molecular medicine. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 8, 1-20.
- Avent, N., & Reid, M. (2000). The Rh blood group system: a review. *Blood*, 95, 375-387.
- Brandes, W., Cahan, A., & Jack, J. (1954). Incompatible transfusion caused by anti- S. *Journal of American Medical Association*, 156, 836-837.
- Callender, S., & Race, R. (1946). A serological and genetical study of multiple antibodies formed in response to blood transfusion by a patient with lupus erythematous diffuses. *Annals of Eugenics*, 13, 102-107.
- Camara-Clayette, V., Rahuel, C., Lopez, C., Hattab, C., Verkarre, V., Bertrand, O., & Cartron, J. (2001). Transcriptional regulation of the *KEL* gene and Kell protein expression in erythroid and non-erythroid cells. *Biochemical Journal*, 356, 171-180.
- Chaudhuri, A., Polyakova, J., Zbrzezna, V., Williams, K., Gulati, S., & Pogo, A. (1993). Cloning of glycoprotein D cDNA, which encodes the major subunit of the Duffy blood group system and the receptor for the *Plasmodium vivax* malaria parasite. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 90, 10793-10797.

- Chérif-Zahar, B., Le van Kim, C., Bailly, P., Cartron, J., & Colin, Y. (1991). Localization of the Human Rh Blood group gene structure to chromosome region 1p34.3-1p36.1 by in situ hybridization. *Human Genetics*, 86, 396-400.
- Clausen, H., & Hakamori, S. (1989). ABH and related histo-blood group antigens; Immunochemical differences in carrier isotypes and their distribution. *Vox Sanguinis*, 1, 1-20.
- Colin, Y., Cherif-Zahar, B., van Kim, C., Raynal, V., van Hufferl, V., & Cartron, J. (1991). Genetic basis of the RhD-positive and RhD-negative blood group polymorphism as determined by Southern analysis. *Blood*, 78, 2747-2752.
- Coombs, R., Mourant, A., & Race, R. (1945). Detection of weak and incomplete Rh Agglutinins: a new test. *Lancet*, 6858, 15-16.
- Cortina, L., & López, M. (2006). Reacción transfusional hemolítica inmune inmediata. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 22, 1-4
- Crawford, M., Greenwalt, T., Sasaki, T., Tippett, P., Sanger, R., & Race, R. (1961). The phenotype Lu(a-b-) together with unconventional Kidd groups in one family. *Transfusion*, 1, 228-232.
- Crawford, M., Tippett, P., & Sanger, R. (1974). Antigens Au^a, i and P, of cells of the dominant type of Lu^(a-b-). *Vox Sanguinis*, 26, 283-287.
- Cutbush, M., & Chanari, I. (1956). The expected blood-group antibody, anti-Lub. *Nature*, 178, 855-856.
- Cutbush, M., Mollison, P., & Parkin, D. (1950). A new human blood group. *Nature*, 165, 188-189.
- Dahr, W. (1981). Serology, genetics and chemistry of the MNS blood group system. *Revue Française de Transfusion et Immuno-Hématologie*, 1, 85-95.
- Dahr, W., & Uhlenbruck, G. (1978). Structural properties of the human MN blood group antigen receptor sites. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*, 7, 835-843.
- Daniels, G., A. Fletcher, A., Garratty, G., Henry, S., Jørgensen, J., Judd, W., et al. (2004). Blood group terminology 2004: from the International Society of Blood Transfusion committee on terminology for red cell surface antigens. *Vox Sanguinis*, 4, 304-316.
- Denomme, G., Wagner, F., Fernandes, B., Li, W., & Fleggel W. (2005). Partial D, weak D types and novel RHD alleles among 33,864 multiethnic patients: implications for anti-D alloimmunization and prevention. *Transfusion*, 245, 1554-1560.
- Dueñas, V. (2003). *El Banco de Sangre* (2^a ed). Colombia: Editorial Universidad del Valle. pp. 59-67, 283.
- Ferguson, D., & Sánchez, S. (2006). Leucorreducción de concentrados eritrocitarios fraccionados convencionalmente o con sistema óptico. *Revista Médica del Hospital General de México*, S.S. 4, 183-191.
- Fernández, Y., Cedré, T., & Zamora L. (2004). Reacciones adversas postransfusionales a componentes sanguíneos. *Revista Cubana de Farmacia*. 38, 1-5.

- Ferrara, J., Cooke, K., & Teshima, T. (2003). The Pathophysiology of Acute Graft-versus-Host Disease. *International Journal of Hematology*, 3, 181-187.
- Furthmayr, H. (1978). Structural comparison of glycophorins and immunochemical analysis of genetic variants. *Nature*, 271, 519-524.
- García, M., Sáenz, E., & Cruz, J. (2003). Estudio de factores socioculturales relacionados con la donación voluntaria de sangre en Las Américas. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 13, 85-90.
- Geitvik, G., Hoyheim, B., Gedde-Dahl, T., Grzeschik, K., Lothe, R., Tomter, H., & Olaisen B. (1987). The Kidd (Jk) blood group locus assigned to chromosome 18 by close linkage to a DNA-RFLP. *Human Genetics*, 77, 205-209.
- Grubb, R. (1948). Correlation between Lewis Blood Group and Secretor Character in Man. *Nature*, 162, 933-933.
- Grubb, R. (1951). Observations on the human group system Lewis. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, 1, 61-81.
- González, R., Bencomo, H., Alfonso, Y., Martínez, M., & Rivera, R. (1998). Fenotipos débiles del antígeno A (sistema ABO de grupos sanguíneos) en donantes de sangre. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 14, 97-100.
- Haentjens-Verbeke, K., Dufour, P., Vinatier, D., Bernardi, C., Fonteyne, G., Monnier, J., & Mannesier, L. (1993). [Anti-Tja (PP1Pk) isoimmunization. A case, a review of the literature. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, 22, 393-397.
- Hoeltge, G., Domen, R., Rybicki, L., & Schaffer, P. (1995). Multiple red cell transfusions and alloimmunization. Experience with 6996 antibodies detected in a total of 159,262 patients from 1985 to 1993. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 1, 42-25.
- Ikin, E., Mourant, A., Pettenkofer, H., & Blumenthal, G. (1951). Discovery of the expected haemagglutinin, anti Fy^b. *Nature*, 168, 1077-1078.
- Jones, J., Scott, M., & Voak, D. (1995). Monoclonal anti-D specificity and Rh D structure: criteria for selection of monoclonal anti-D reagents for routine typing of patients and donors. *Transfusion Medicine*, 5, 171-184.
- Judd, W., Walter, W., & Steiner, E. (1981). Clinical and laboratory findings on two patients with naturally occurring anti-Kell agglutinins. *Transfusion*, 21, 184-188.
- Khan, W., & Eisenbrey, A. (1999). Transfusion-related acute lung injury. A diagnosis frequently overlooked in an already sick patient. *Transfusion*, 39, 60-69.
- Kopko, P., & Holland, P. (1999). Transfusion-related acute lung injury. *British Journal of Haematology*, 105, 322-29.
- Kuypers, F., van Linde-Sibenius-Trip, M., Roelofsen, B., Tanner, M., Anstee, D., & Op den Kamp, J. (1984). Rh null human erythrocytes have an abnormal membrane phospholipid organization. *Biochemical Journal*, 221, 931-934.

- Landsteiner, K. (1900). Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutsersums und der Lymphe. *Zentralblatt Bakteriologie*, 27, 357-361.
- Landsteiner, K., & Levine, P. (1927a). Further observations on individual differences of human blood. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 24, 941-942.
- Landsteiner, K., & Levine, P. (1927b). A new agglutinable factor differentiating individual bloods. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 24, 600-602.
- Landsteiner, K., & Wiener, A. (1940) An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 43, 223-224.
- Landsteiner, K., & Wiener, A. (1941). Studies on an agglutinogen (Rh) in human blood reacting with anti-Rhesus sera and with human antibodies. *Journal of Experimental Medicine*, 74, 309-320.
- Lapierre, Y., Rigal, D., Adman, J., Josef, D., Meyer, F., Greber, S., & Drot, C. (1990). The gel test: a new way to detect red cell antigen-antibody reactions. *Transfusion*, 30, 109-113.
- Layrisse, M., & Arends, T. (1957). The Diego blood factor in negroid populations. *Nature*, 178, 478-479.
- Layrisse, M., Arends, T., & Domingues, R. (1955). Nuevo grupo sanguíneo encontrado en descendientes de indios. *Acta Médica de Venezuela*, 3, 132-138.
- Le van Kim, C., Colin, Y., & Cartron, J. (2006). Rh proteins: key structural and functional components of the red cell membrane. *Blood Reviews*, 20, 93-110.
- Lee, S. (1997). Molecular basis of Kell blood group phenotypes. *Vox Sanguinis*, 73, 1-11.
- Lee, S., Russo, D., & Redman, C. (2000). The Kell blood group system: Kell and XK membrane proteins. *Seminars in Hematology*, 2, 113-121.
- Lee, S., Zambas, E., Marsh, W., & Redman, C. (1991). Molecular cloning and primary structure of Kell blood group protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 88, 6353-6357.
- Leggat, H., Gibson, J., Barron, S., & Reid, M. (1991). Anti Kell in pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 98, 162-165.
- León, G. (2007). Serología de grupos sanguíneos: Gel-centrifugación y las técnicas en tubo. *Hemasferio*, 27, 34-43.
- Levene, C., Hermoni, D., & Manie, J. (1964). An example of the Rhesus antibody anti-E demonstrating dosage effect with the antigen E. *Israel Medical Journal*, 32, 194-197.
- Levine, P. (1984). The discovery of Rh hemolytic disease. *Vox Sanguinis*, 2, 187-190.
- Levine, P., Celano, M., Wallace, J., & Sanger R. (1963). A human "D-like" antibody. *Nature*, 198, 596-597.
- Levine, P., & Stetson, R. (1939). An unusual case of intra-group agglutination. *Journal of the American Medical Association*, 113, 426-427.

- Levine, P., Wigod, M., Backer, R., & Poder, R. (1949). The Kell-Cellano (K-k) genetic system of human blood factors. *Blood*, 869-872.
- López, A. (Ed). (1992). *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología* (3ª ed., Vol IV). España: Ediciones Universidad de Salamanca, 3-39, 279-301.
- Lostumbo, M., Holland, V., & Schmidt, P. (1966). Isoimmunization after multiple transfusions. *New England Journal of Medicine*, 275,141-144.
- Marcus, D., Naiki, M., & Kundu, S. (1976). Abnormalities in the glycosphingolipid content of human p^k and p erythrocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 73, 3263-3267.
- Marín, R., & León, R. (2000). Fenotipos, genotipos y genes del sistema Duffy. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 57, 23-26.
- Marsh, W., & Redman, C. (1990). The Kell blood group system: a review. *Transfusion*, 2, 158-167.
- Miller, L., Mason, S., Clyde, D., & McGuinniss, M. (1976). The resistance factor to Plasmodium vivax in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. *New England Journal of Medicine*, 295,302-304.
- Mourant, A., & Kopek, A. (1995). The distribution of the Human Blood Groups. *Southern Medical Journal*, 48, 884.
- Mouro, I., Colin, Y., Cherif-Zahar, B., Cartron, J., & Le Van Kim, C. (1993). Molecular genetic basis of the human Rhesus blood group system. *Nature Genetics*, 5, 62-65.
- Mouro, I., Colin, Y., Sistonen, P., Le Pennec, P., Cartron, J. & Le van Kim, C. (1995). Molecular basis of the RhCW (Rh8) and RhCX (Rh9) blood group specificities. *Blood*, 3, 1196-1201.
- Murga, G., & Orynich, R. (1999). Estudio de ABO y fenotipificación Rh + Kell y la experiencia con el sistema de gel DiaMed en poblaciones mayas y no mayas en Guatemala. Hospital General de Accidentes del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
- Murphy, M., Morrison, N., Miles, J., Fraser, R., Spurr, N., & Boyd, E. (1992). Regional chromosomal assignment of the Kell blood group locus (*KEL*) to chromosome 7q33-q35 by fluorescence in situ hybridization: evidence for the polypeptide nature of antigenic variation. *Human Genetics*, 6, 585-588.
- National Center for Biotechnology Information. (2005). Blood Groups and Red Cell Antigens (1sted). Bethesda, Maryland: Dean L. pp. 59-67, 283.
- Neote, K., Mak, J., Kolakowski, L., & Schall T. (1994). Functional and biochemical analysis of the cloned Duffy antigen: identity with the red blood cell chemokine receptor. *Blood*, 84, 44-52.
- Olives, B., Mattei, M., Huet, M., Neau, P., Martial, S., Cartron, J., & Bailly P. (1995). Kidd blood group and urea transport function of human erythrocytes are carried by the same protein. *Journal of Biological Chemistry*, 270, 15607-15610.
- Organización Mundial de la Salud. (2005). *La epidemia de la obesidad*. America Latina.

- Orntoft, T., Holmes, E., Johnson, P., Hakamori, S., & Clausen, H. (1991). Differential tissue expression of the Lewis blood group antigens: enzymatic, immunohistologic, and immunochemical evidence for Lewis a and b antigen expression in Le(a-b-) individuals. *Blood*, 6, 1389-1396.
- Parslow, T., Stites, D., Terr, A., & Imboden, J. (2006). *Inmunología básica y clínica*. México. Editorial El Manual Moderno. p 50-80, 289-293. 915pp.
- Parsons, S., Mallinson, G., Holmes, C., Houlihan, J., Simpson, K., Mawby, N., Warne, D., Barclay, A., & Anstee, D. (1995). The Lutheran blood group glycoprotein, another member of the immunoglobulin superfamily, is widely expressed in human tissues and is developmentally regulated in human liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 92, 5496-5500.
- Portillo, L. (2009). Abordaje del laboratorio en inmunización materno fetal. *Asociación Mexicana de Medicina Transfusional*, 1, S60-S63.
- Quintanar-Rodriguez, E. (1982, agosto). *El anticuerpo anti.Dⁱ^b en Transfusión Sanguínea*. Comunicación Preliminar XIII, Jornada de la Organización Mexicana para el estudio de la Hematología, México.
- Race, R., Taylor, G., Boorman, K., & Dood, B. (1943). Recognition of Rh genotypes in man. *Nature*, 152, 563-564.
- Rauner, T., & Tanaka, K. (1967). Hemolytic transfusion reactions associated with the Kidd antibody (Jk^a). *New England Journal of Medicine*, 276, 1486-1488.
- Redman, C., Marsh, W., Mueller, K., Avellino, G., & Johnson. (1984). Isolation of Kell-active protein from de the red cell membrane. *Transfusion*, 2, 176-178.
- Rojas, M., & Sánchez, R. (1999). Distribución de los fenotipos y genotipos de sistema Kell en la población de Costa Rica. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas*, 1, 77-81.
- Rosenfield, R., Allen, I., Swisher, S., & Kochwa, S. (1962). A review of Rh serology and presentation of a new terminology. *Transfusion*, 2, 287-317.
- Rosenfield, R., Allen, F., Swisher, S., & Kochwa, S. (1979). Rh nomenclature. *Transfusion*, 4, 487.
- Rouillac, C., Gane, P., Cartron, J., Le Pennec, P., Cartron, J., & Colin, Y. (1996). Molecular basis of the altered antigenic expression of RhD in weak D (Du) and RhC/e in RN phenotypes. *Blood*, 87, 4853-4861.
- Sancho, J., Pujol, M., Fernandez, F., Soler, M., Manzano, P., & Feliu, E. (1998) Delayed haemolytic transfusion reaction due to anti-M antibody. *British Journal of Haematology*, 103, 268-269.
- Sandler, S., Kravitz, C., Sharon, R., Hermoni, D., Ezekiel, E., & Cohen, T. (1979). The Duffy blood group system in Israeli Jews and Arabs. *Vox Sanguinis*, 37, 41-46.
- Sands, J., Gargus, J., Frohlich, O., Gunn, R., & Kokko, J. (1992). Urinary concentrating ability in patients with Jk(a-b-) blood type who lack carrier-mediated urea transport. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2, 1689-1696.

- Sanger, R., & Race, R. (1951). The MNSs blood group system. *American Journal of Human Genetic*, 3, 332-343.
- Sans-Sabrafen, J., Besses, C., & Vives J. (2006). *Hematología Clínica*. España: Elsevier
- Scott, M. (2004). The complexities of the Rh system. *Vox Sanguinis*, 1, S58-S62.
- Swarup, C. (2008). Comparative study of blood cross matching using conventional tube and gel method. *Medical Journal Armed Forces of India*, 64, 129-130.
- Taliano, V., Guevin, R., & Tippet P. (1973). The genetics of a dominant inhibitor of the Lutheran antigens. *Vox Sanguinis*, 24, 42-47.
- Tanner, M. (1993). Molecular and cellular biology of the erythrocyte anion exchanger (AE1). *Seminars in Hematology*, 30,34-57
- Telisch, M., Behzad, O., Issitt, P., & Pavone, B. (1976). Hemolytic disease of the newborn due to anti-N. *Vox Sanguinis*, 31,109-116.
- Tippet, P. (1986). A speculative model for the Rh blood groups. *Annals of Human Genetics*, 50, 241-247.
- Tsalis, K., Ganidou, M., Blouhos, K., Vasiliadis, K., & Betsis, D. (2005). Transfusion-related acute lung injury: a life-threatening transfusion reaction. *Medicine Science Monitor*, 11, CS19-22.
- Urbaniak, S., & Greiss, M. (2000). RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Blood*, 14, 44-61.
- Valdes, Y., & Benconomo, A. (2001). Procedimientos para la detección e identificación de anticuerpos eritrocitarios. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*,17, 98-107.
- Vazquez, J., Vasallo, E., & Storino, M. (2002). Reacciones postransfusionales. *Revista de la Facultad de Medicina*, 2, 154-162.
- Vos, G., Vos, D., Kirk, R., & Sanger, R. (1961). A simple of blood with no detectable Rh antigens. *Lancet*, 1, 14-15.
- Wagner, F., & Fleger, W. (1995) Transfusion-associated graft-versus-host disease: risk due to homozygous HLA haplotypes. *Transfusion*, 4, 284-291.
- Wagner, F., & Flegel, W. (2004). Review: the molecular basis of the Rh blood group phenotypes. *Immunohematology*, 20, 23-36.
- Wagner, F., Gassner, C., Müller, T., Scönitzer, D., Schunter, F., & Flegel, W. (1999). Molecular basis of weak D phenotypes. *Blood*, 93, 385-393.
- Wegner, A., Pachecho, S., Céspedes, F., Guevara, R., Mallea, L., Darras, M., & Yañez, L. (2007). Enfermedad injerto contra huésped asociada a transfusión. *Revista Chilena de Pediatría*, 78, 500-510.
- Weiner, A. (1943). Distribution and heredity of variants of the Rh type. *Science*, 98, 182-184.

- Weiner, A. (1946). Theory and nomenclature of the Rh types. *British Medical Journal*, 29, 982-984.
- Westhoff, C. (2007). The structure and function of the Rh antigen complex. *Seminars in Hematology*, 44, 42-50.
- World Health Organization. (2002). *Safe Blood and Blood Products*. Geneva: Emmanuel, J. 25-29.
- Yamamoto, F., Clausen, H., White, T., Marken, J., & Hakamori S. (1990). Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature*, 345, 229-233.
- Yu, L., Twu, Y., Chang, C., & Lin, M. (2001) A mutation at the splice site of human *KEL* gene abolishes the expression of Kell blood group antigens. *Journal of Biological Chemistry*, 13, 10247-10252.
- Zumudio-Godinez, L. (2003). Reacciones transfusionales. *Gaceta Médica de México*, 3, S173-S175.

13. ANEXOS

Anexo 1. Sistemas Antigénicos.

Nombres	ABO	MN	P	Rhesus	Lutheran	Kell	Lewis	Duffy	Kidd	Diego	Yt	Xg	Scianna	Dombrock	Colton	Landsteiner-Wiener
Símbolos	AB	MNS	P1	RH	LU	KEL	Lewis	FY	JK	DI	YT	XG	SC	DO	CO	LW
Números	001	002	003	004	005	006	007	008	009	010	011	012	013	014	015	016
001	A	M	P ₁	D	Lu ^a	K	Le ^a	Fy ^a	JK ^a	Di ^a	Yt ^a	Xg ^a	Sm	Do ^a	Co ^a	LW ₁
002	B	N	P	C	Lu ^b	k	Le ^b	Fy ^b	JK ^b	Di ^b	Yt ^b		Bu ^a	Do ^b	Co ^b	LW ₂
003	A ₁	S	p ^k	E	Lu ^{ab}	Kp ^a		Fy3	JK ^{ab}				Sc3		Co ^{ab}	LW ₃
004	H	s		c	Barnes	Kp ^b		Fy4								LW ₄
005		U		e	Beal	Ku		Fy5								LW ^a
006		He		f	Jankowski	Js ^a										LW ^{ab}
007		Mi		Ce	Gary	Js ^b										LW ^b
008		Mc		C ^w	Taylor	Kw										
009		Vw		C ^s	Mull	KL										
010		Mur		V	Singleton	U1 ^a										
011		M ^e		E ^w	Reynolds	Coté										
012		Vr		G	Much	Bockman										
013		M ^e		Rh ^A	Hughes	Sgro										
014		Mt ^a		Rh ^B	Hofanesian	Santini										
015		St ^a		Rh ^C	Anton	Kx										
016		Ri ^a		Rh ^D	Lu16	k-like										
017		Cl ^a		Hr _o	Delcol	Wk ^a										
018		Ny ^a		Hr		Marshall										
019		Hut		hr ^s		Sublett										
020		Hil		VS		Km										
021		M ^v		C ^G		Kpc										
022		Far		cis CE		Ikar										
023		s ^D		D ^w												
024		Mit		E ^T												
025		Dantu		LW												
026		Hop		c-like												
027		Nob		cis cE												
028		En		hr ^H												
029		En ^a FS		Total Rh												
030		N [´]		Go ^a												
031				hr ^B												
032				R ^{=N}												
033				R ^{oHar}												
034				total												
035				Bastiaan												
036				R ^{=N} -like												
037				Be ^a												
038				Evans												
039				Duclos												
040				C y Hr _o -like												
041				Tar												
042				RH41												
043				hr _H -like												
044				Crawford												
045				Nou												
046				Riv												

Fuente: López, A. (Ed). (1992). *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología* (3ª ed., Vol IV). España: Ediciones Universidad de Salamanca

Anexo 2. Antígenos de baja frecuencia correspondientes a series de antígenos eritrocitarios.

Número	Símbolo	Nombre
001	Wr ^a	Wright
002	By	Batty
003	Ch ^a	Christiansen
004	Sw ^a	Swann
005	Bi	Biles
006	Bx ^a	Box
007	Ls ^a	Lewis II
008	Tr ^a	Traversu
009	Wb	Webb
010	Bp ^a	Bishop
011	Or	Orriss
012	Gf	Griffiths
013	Wu	Wulfsberg
014	Jn ^a	
015	Rd	Radin
016	Heibel	
017	To ^a	Torkildsen
018	Pt ^a	Peters
019	Re ^a	Reid
020	An ^a	Ahonen
021	Je ^a	Jensen
022	Mo ^a	Moen
023	Hey	
024	Rl ^a	Rosenlund
025	ln ^a	Indian
026	Fr ^a	Froese
027	Rb ^a	Redelberger
028	Li ^a	Livesey
029	Vg ^a	Van Vugt
030	Wd ^a	Waldner
031	Dha	Duch
032	POLLIO	
033	Os ^a	
034	Hg ^a	Huges
035	Tc ^b	
036	Tc ^c	
037	NFLD	

Fuente: López, A. (Ed). (1992). *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología* (3ª ed., Vol IV). España: Ediciones Universidad de Salamanca.

Anexo 3. Antígenos de alta frecuencia correspondientes a series de antígenos eritrocitarios.

Número	Símbolo	Nombre
001	Vel	
002	Ge	Gebrich
003	Lan	Langereis
004	Cs ^a	Cost
005	Gy ^a	Gregory
006	At ^a	August
007	Ch	Chido
008	Yk ^a	York
009	Kn ^a	Knops
010	Jo ^a	Joseph

Fuente: López, A. (Ed). (1992). *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología* (3ª ed., Vol IV). España: Ediciones Universidad de Salamanca.

Anexo 3. (continuación) Antígenos de alta frecuencia correspondientes a series de antígenos eritrocitarios.

Número	Símbolo	Nombre
011	Hy	Holley
012	Jr ^a	
013	Cr	Cromer
014	Rg	Rodgers
015	McC ^a	McCoy
016	Ok ^a	
017	Sl ^a	
018	JMH	
019	Er ^a	
020	Tc ^a	
021	Dr	
022	Es	
023	In ^b	
024	Fritz	
025	P	
026	I	
027	i	

Fuente: López, A. (Ed). (1992). *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología* (3ª ed., Vol IV). España: Ediciones Universidad de Salamanca.

Anexo 4. Características de las variantes de los antígenos C, E y e del sistema Rh.

Antígeno	Características
C ^w (originalmente denominado Willie)	Es producido por un gen C ^w /C o C ^w /c Puede ocasionar enfermedad hemolítica del recién nacido
E ^w	Su frecuencia es mucho menor que la de C ^w
Ce	Es un antígeno compuesto, producto de la unión de genes ya que se encontró un anticuerpo no separable anti-Ce cuando se encuentra en posición <i>cis</i> -Dce o dCe-
Ce	Determina un componente antigénico cuando ambos se encuentran en posición <i>cis</i> .
CE(antígeno Jarvis)	Es producto de genes DCE y dCE.

Mouro, I., Colin, Y., Sistonen, P., Le Pennec, P., Cartron, J. & Le van Kim, C. (1995). Molecular basis of the RhCW (Rh8) and RhCX (Rh9) blood group specificities. *Blood*, 3, 1196-1201.

Anexo 5. Denominación de los antígenos del sistema Rh según la nomenclatura Fisher-Race, Wiener y Rosenfield

Fisher-Race	Wiener	Rosenfield	Frecuencia
D	Rh ₀	RH 1	85% Caucásicos 92% Raza negra 99% Asiáticos
C	rh'	RH 2	68% Caucásicos 27% Raza negra 93% Asiáticos
E	rh''	RH 3	29% Caucásicos 22% Raza negra 39% Asiáticos
D	hr ₀	---	---
C	hr'	RH 4	80% Caucásicos 96% Raza negra 47% Asiáticos
E	hr''	RH 5	98% Caucásicos 98% Raza negra 96% Asiáticos

Fuente: Dueñas, V. (2003). *El Banco de Sangre* (2ª ed). Colombia: Editorial Universidad del Valle. pp. 59-67, 283.

Anexo 6. Complejos Génicos o Haplotipos del Sistema Rh

	Fisher-Race	Wiener	Rosenfield
1	DCe	R ₁	RH 1,2,-3,-4,5
2	Dce	r	RH -1,-2,-3,4,5
3	DcE	R ₂	RH 1,-2,3,4,-5
4	Dce	Ro	RH 1,-2,-3,4,5
5	DcE	r''	RH -1,-2,3,4,-5
6	DCe	r'	RH -1,2,-3,-4,5
7	DCE	R _z	RH 1,2,3,-4,-5
8	Dce	r ^y	RH -1,2,3,-4,-5

Fuente: Dueñas, V. (2003). *El Banco de Sangre* (2ª ed). Colombia: Editorial Universidad del Valle. pp. 59-67, 283.

Anexo 7. Fenotipos del sistema Rh

	Fisher-Race	Wiener	Rosenfield
1	DCe	R ₁	RH 1,2,-3,-4,5
2	DCce	R _{1r}	RH 1,2,-3,4,5
3	DCcEe	R ₁ R ₂	RH 1,2,3,4,5
4	Dce	Ro	RH 1,-2,-3,4,5
5	DcEe	R _{2r}	RH1,-2,3,4,5
6	DcE	R ₂	RH 1,-2,3,4,-5
7	DCEe	R _z R ₁	RH 1,2,3,-4,5
8	DCcE	R _z R ₂	RH 1,2,3,4,-5
9	DCE	R _z	RH 1,2,3,-4,-5
10	Dce	r	RH -1,-2,-3,4,5
11	Cce	r'r	RH -1,2,-3,4,5
12	cEe	r''r	RH -1,-2,3,4,5
13	CcEe	r'r''	RH -1,2,3,4,5

Fuente: López, A. (Ed). (1992). *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología* (3ª ed., Vol IV). España: Ediciones Universidad de Salamanca.

Anexo 8. Aminoácidos involucrados en el polimorfismo de C/c y E/e

Antígeno expresado		Posición del aminoácido	Exón
C	C		
Cisteína	Triptófano	16	1
Isoleucina	Leucina	60	2
Serina	Asparagina	68	2
Serina	Prolina	103	2
Prolina	Alanina	226	5

Mouro, I., Colin, Y., Cherif-Zahar, B., Cartron, J. & Le Van Kim, C. (1993). Molecular genetic basis of the human Rhesus blood group system. *Nature Genetics*, 5, 62-65

Anexo 9. Distribución de antígenos del sistema Rh en los eritrocitos

Grupo	No. de sitios antigénicos por célula
DCe/dce (R ₁ r)	Sitios D: 9 900-14 600
Dce/dce (R ₀ r)	Sitios D: 12 000-20 000
DcE/dce (R ₂ r)	Sitios D: 14 000-16 600
DCe/dCe (R ₁ R ₁)	Sitios D: 14 500-19 300
DCe/DcE (R ₁ R ₂)	Sitios D: 23 000-31 000
DcE/DcE (R ₂ R ₂)	Sitios D: 15 800-33 300

Mouro, I., Colin, Y., Cherif-Zahar, B., Cartron, J. & Le Van Kim, C. (1993). Molecular genetic basis of the human Rhesus blood group system. *Nature Genetics*, 5, 62-65

Anexo 10. Antígenos del sistema Kell

Antígeno	Frecuencia
k, kp ^b , ku, Js ^b , K11, K12, K13, K14, K18, K19, Km, K22, K26, K27	Aproximadamente 100%
K	2% Raza negra 9% Caucásicos Hasta 25% Árabes
Kp ^a , U1 ^a	Aproximadamente 2%
Js ^a	0.01% Caucásicos 20% Raza negra
Kp ^c , K23	Aproximadamente 0.01%
K17, K24, VLAN, K16	Rara

Fuente: National Center for Biotechnology Information. (2005). Blood Groups and Red Cell Antigens (1sted). Bethesda, Maryland: Dean L. pp. 59-67, 283.

Anexo 11. Fenotipos de Kell

Fenotipo	Frecuencia
K-k+	91% caucásicos 98% raza negra
K+k-	0.2% caucásicos Raro en raza negra
K+k+	8.8% caucásicos 2% raza negra
Kp (a-b+)	97.7% caucásicos 100% raza negra
Js (a-b+)	100% caucásicos 80% raza negra

Fuente: National Center for Biotechnology Information. (2005). Blood Groups and Red Cell Antigens (1sted). Bethesda, Maryland: Dean L. pp. 59-67, 283.

Anexo 12. Clasificación de reacciones postransfusionales

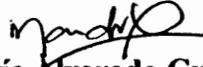
Inmunológicas		No inmunológicas	
Inmediatos	Tardíos	Inmediatos	Tardíos
Hemólisis	Hemolisis	Hemólisis	Hemosiderosis
Reacción febril no hemolítica	Púrpura postransfusional	Sepsis bacteriana	Enfermedades infecciosas
Edema pulmonar no cardiogénico	Aloinmunización a antígenos eritrocitarios	Sobrecarga cardíaca	
Reacción alérgica	Enfermedad injerto-vs-huésped	Embolia gaseosa	
Reacción anafiláctica	Inmunosupresión inducida por transfusión	Hipotermia	
		Toxicidad por citrato	
		Toxicidad electrolítica	

Fuente: López, A. (Ed). (1992). *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología* (3^a ed., Vol IV). España: Ediciones Universidad de Salamanca.

Anexo 13. Manifestaciones clínicas y etiología de las reacciones postransfusionales

Tipo de reacción transfusional	Signos y síntomas	Etiología
Hemólisis intravascular	Fiebre, escalofrío, náuseas, vómito, hipotensión, taquicardia, disnea, anuria, hipertensión, choque.	Incompatibilidad por ABO y otros sistemas (Kidd, Duffy, P). Mediada por anticuerpos clase IgM y/o IgG fijadores de complemento hasta C9.
Hemólisis extravascular	Ictericia, fiebre, escalofríos, coluria.	Incompatibilidad por sistema Rh, Duffy, Diego, y otros diferentes al ABO. Mediada por anticuerpos IgG fijadores o no de complemento hasta C3d.
Febril no hemolítica	Fiebre, escalofrío, cefalea y vómito.	Mediada por anticuerpos contra antígenos leucocitarios, proteínas plasmáticas. Producción endógena o transferencia pasiva de citocinas. Por contaminación bacteriana.
Alérgica	Prurito, enrojecimiento, rash, placas eritematosas	Mediada por anticuerpos clase IgE o IgG contra proteínas plasmáticas. Presencia de alérgenos diversos en el plasma transfundido.
Reacción anafiláctica	Urticaria, angioedema, dolor torácico, disnea, opresión en el pecho o dolor retroesternal, hipotensión, taquicardia, arritmia, cólico, náusea, vómito o diarrea. Ausencia de fiebre.	Mediada por anticuerpos clase IgE o IgG contra proteínas plasmáticas. Además, anticuerpos anti IgA (en pacientes deficientes a IgA), anticuerpos contra drogas (penicilina o ácido acetilsalicílico) y elementos no biológicos (óxido de etileno y plastificantes).
Daño pulmonar asociado a transfusión	Escalofrío, fiebre, hipotensión, taquicardia, insuficiencia respiratoria aguda, hipoxia tisular. Falla respiratoria aguda no relacionada al volumen y velocidad de transfusión.	Transferencia pasiva de anticuerpos anti HLA o anticuerpos contra leucocitos del receptor. Anticuerpos en el receptor contra antígenos leucocitarios del donador.
Sobrecarga circulatoria	Disnea, cianosis, tos, esputo espumoso, taquicardia, cefalea, hipertensión, edema de miembros inferiores. Signos y síntomas de falla cardíaca congestiva.	Hipervolemia en pacientes con anemia crónica (hemoglobina <5g/dL), en pacientes con compromiso de la función cardíaca o pulmonar.
Enfermedad injerto contra huésped	Fiebre, rash, y descamación cutánea, diarrea acuosa, ictericia, muerte.	Injerto en el hospedero de linfocitos presentes en el componente sanguíneo transfundido.

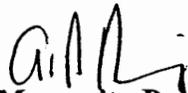
Fuente: López, A. (Ed). (1992). *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología* (3ª ed., Vol IV). España: Ediciones Universidad de Salamanca.



Vera María Alvarado Guzmán
Autora



María José Dubon Medina
Autora



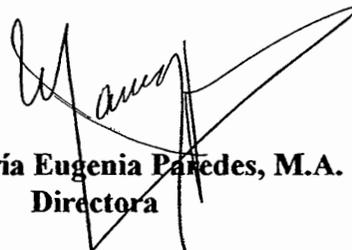
Licda. Margarita Paz, M.A.
Asesora



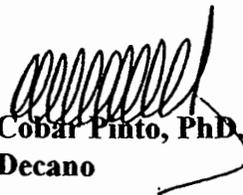
Lic. Jorge Hernández
Asesor



Licda. Isabel Gaitán, M.A.
Revisora



Licda. María Eugenia Paredes, M.A.
Directora



Lic. Oscar Cobar Pinto, PhD.
Decano