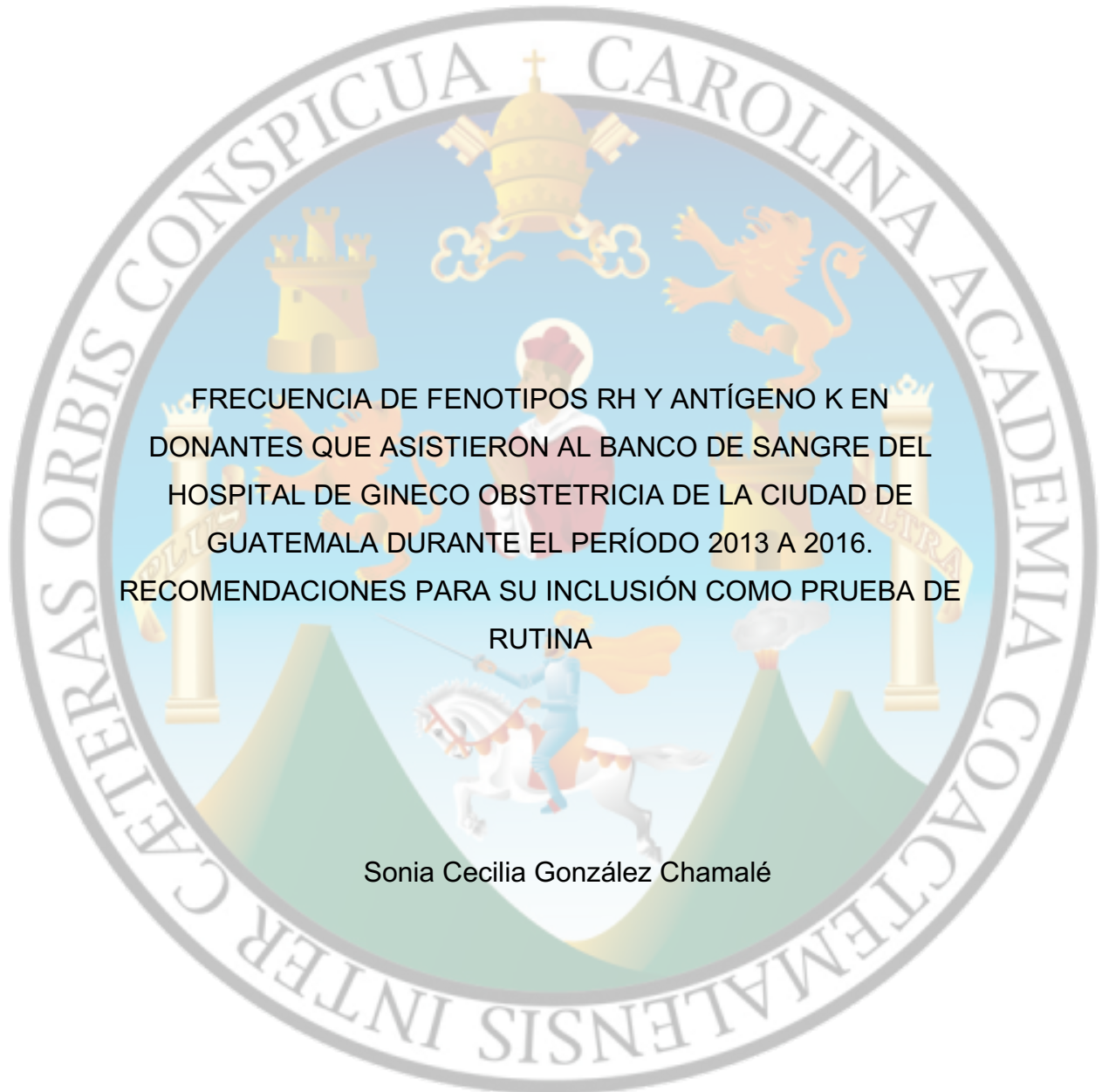


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA



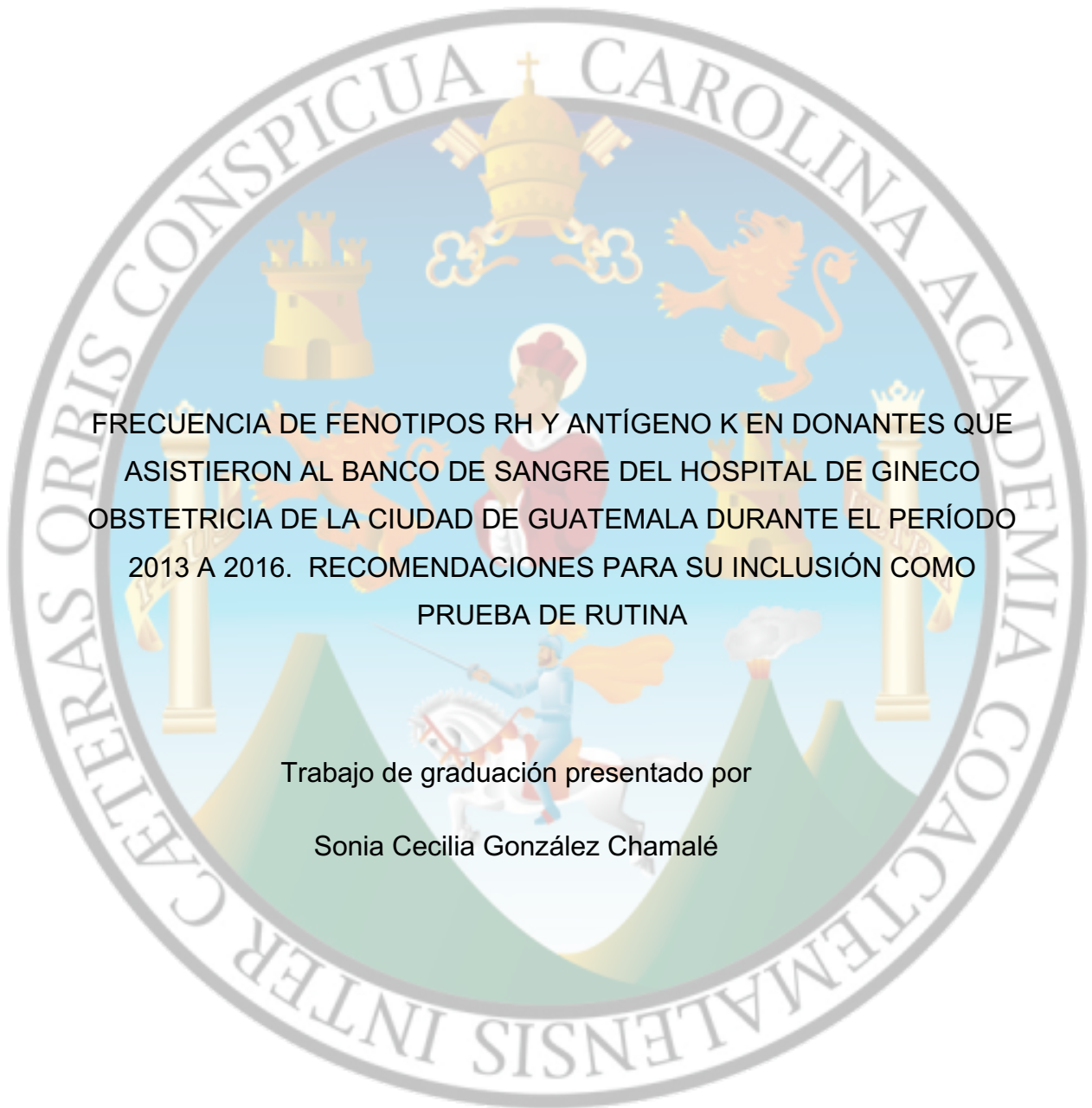
FRECUENCIA DE FENOTIPOS RH Y ANTÍGENO K EN
DONANTES QUE ASISTIERON AL BANCO DE SANGRE DEL
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA DE LA CIUDAD DE
GUATEMALA DURANTE EL PERÍODO 2013 A 2016.
RECOMENDACIONES PARA SU INCLUSIÓN COMO PRUEBA DE
RUTINA

Sonia Cecilia González Chamalé

Maestría en Banco de Sangre y Medicina Transfusional

Guatemala, julio de 2018

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



FRECUENCIA DE FENOTIPOS RH Y ANTÍGENO K EN DONANTES QUE
ASISTIERON AL BANCO DE SANGRE DEL HOSPITAL DE GINECO
OBSTETRICIA DE LA CIUDAD DE GUATEMALA DURANTE EL PERÍODO
2013 A 2016. RECOMENDACIONES PARA SU INCLUSIÓN COMO
PRUEBA DE RUTINA

Trabajo de graduación presentado por

Sonia Cecilia González Chamalé

Para optar al grado de Maestra en Artes

Maestría en Banco de Sangre y Medicina Transfusional

Guatemala, julio de 2018

JUNTA DIRECTIVA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda	DECANO
MA. Elsa Julieta Salazar de Ariza	SECRETARIA
MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	VOCAL I
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	VOCAL II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	VOCAL III
Br. Andreina Delia Irene López Hernández	VOCAL IV
Br. Carol Andrea Betancourt Herrera	VOCAL V

CONSEJO ACADÉMICO

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Rubén Dariel Velásquez Miranda, Ph.D.

María Ernestina Ardón Quezada, MSc.

Jorge Mario Gómez Castillo, MA.

Clara Aurora García González, MA.

Silvia María Morales Cabrera, MSc.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme dado la oportunidad de adquirir nuevos conocimientos.

A mi familia por sus palabras de ánimo y apoyo incondicional.

A mis compañeros de promoción por compartir sus experiencias y conocimientos.

A las personas que cada día donan su sangre en forma voluntaria y contribuyen a salvar vidas.

Al personal del Banco de Sangre del Hospital de Gineco Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, por su contribución al presente trabajo.

RESUMEN

La transfusión es un procedimiento terapéutico consistente en la administración intravenosa a una persona de una cantidad considerable de sangre procedente de un donante. Para que esto pueda realizarse con la debida eficacia y seguridad es muy importante observar una serie de procedimientos clínicos y de laboratorio que garanticen el máximo beneficio terapéutico y el mínimo riesgo posible. Sin embargo, a pesar de los avances científicos aún representa múltiples riesgos, dentro de los cuales se encuentra la aloinmunización por exposición a antígenos eritrocitarios ausentes en el receptor.

En el presente estudio se estimó la frecuencia de los antígenos sanguíneos C, c, E, e del sistema Rh, y antígeno K del sistema Kell en donantes que asistieron al banco de sangre del Hospital de Gineco Obstetricia de la ciudad de Guatemala, durante el período de 2013 a 2016.

Se analizaron 7,511 registros de donadores de sangre a los cuales se les realizó por medio de aglutinación en columna de gel, la determinación de los antígenos mencionados anteriormente. Los datos recolectados fueron analizados con el programa OpenEpi v.3.0.3.

Se encontró que, la frecuencia de los antígenos C, c, E y e del sistema Rh, fue de 77.38, 71.28, 60.66 y 89.03%, respectivamente, y 147 donadores expresaron el antígeno K (2%). 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. El antígeno K presentó una frecuencia de 4.20% en la región de Petén, siendo esta la región con mayor prevalencia de dicho antígeno.

Con los resultados anteriores se concluye que, debido a la diversidad proporcional encontrada en todas las regiones del país de los antígenos C, c, D, E, e y K de los sistemas Rh y Kell, respectivamente, existe riesgo de aloinmunización; para

disminuir dicho riesgo se recomienda incluir la determinación de dichos antígenos, dentro del panel de pruebas que se realiza a donantes y a los pacientes que recibirán transfusiones de sangre.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1. Generalidades.....	3
2.2. Antígenos sanguíneos eritrocitarios	4
2.2.1. Genética de los grupos sanguíneos	6
2.2.2. Sistemas eritrocitarios	7
2.2.2.1. Sistema ABO.....	9
2.2.2.2.1. Genes y antígenos del sistema ABO.....	10
2.2.2.2.2. Anticuerpos ABO	11
2.2.2.3. Sistema Rh.....	12
2.2.2.3.1. Genes y antígenos del sistema Rh	13
2.2.2.3.2. Teorías y nomenclaturas del sistema Rh.....	14
2.2.2.3.3. Anticuerpos del sistema Rh	16
2.2.2.4. Sistema Kell.....	17
2.2.2.4.1. Genes y antígenos del sistema Kell	18
2.2.2.4.2. Anticuerpos del sistema Kell	19
2.3. Reacciones adversas a la transfusión	20
2.3.1. Reacciones transfusionales inmediatas.....	22
2.3.2. Reacciones transfusionales tardías	25
2.4. Aloinmunización transfusional	26
2.5. Situación actual de los bancos de sangre en Guatemala.....	27
2.6. Marco legal.....	28
3. JUSTIFICACIÓN	30
4. OBJETIVOS	32
5. METODOLOGÍA	33
6. RESULTADOS	35
7. DISCUSIÓN	40
8. CONCLUSIONES	44
9. RECOMENDACIONES	45
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

1. INTRODUCCIÓN

La Medicina Transfusional, junto con la Inmunohematología tiene como objetivos el estudio y la cuantificación de los grupos sanguíneos y de sus componentes antigénicos presentes en la membrana de los eritrocitos. La medicina transfusional, es una especialidad multidisciplinaria que se ocupa de la adecuada selección y utilización de los componentes y derivados sanguíneos. Comprende no sólo la transfusión de componentes sanguíneos, sino que también la terapia celular y de tejidos y la inmunoterapia. Depende de laboratorios cada vez más sofisticados para minimizar los riesgos de transmisión de enfermedades infecciosas y maximizar la compatibilidad entre donante y receptor, de las células y los tejidos, como también para establecer las causas de reacciones transfusionales adversas y evitar su aparición y/o recurrencia (Contreras & Martínez, 2015).

En medicina transfusional el Rh es el sistema de grupo sanguíneo más importante luego del ABO, clínicamente tiene gran importancia, debido a que sus antígenos son sumamente inmunogénicos y juegan un papel central en la patogénesis de las reacciones post transfusionales, porque pueden presentarse una serie de efectos adversos inmediatos o tardíos producidos por mecanismos inmunológicos (Bernard, 2005).

El polimorfismo del sistema sanguíneo Rh. (ISBT004) así como la inmunogenicidad de sus antígenos, le confiere el segundo lugar en importancia clínica, tanto en la práctica transfusional como en la enfermedad hemolítica del recién nacido. Está compuesto por 56 antígenos definidos por métodos serológicos, siendo los más importantes y por lo mismo denominados antígenos mayores del sistema, los antígenos D, C, c, E y e (Vásquez, Castillo, Pavez, Maldonado, & Mena, 2015).

La presencia de uno de estos antígenos en los eritrocitos puede estimular la producción de anticuerpos en individuos sin antígenos D(RH1), C (RH2), c (RH4),

E (RH3) y e (RH5). Por consiguiente, la determinación de los fenotipos Rh puede ser importante durante el embarazo, en pacientes que recibirán o hayan recibido transfusiones anteriormente y en pacientes portadores de anticuerpos irregulares circulantes conocidos (Biorad, 2012).

El antígeno K es altamente inmunogénico; se ha indicado que el anti-K puede provocar reacciones hemolíticas post transfusionales, tanto inmediatas como retardadas, así como enfermedad hemolítica del recién nacido (BIO-RAD, 2012).

En la actualidad, la transfusión sanguínea es en sí misma, un procedimiento relativamente seguro; no obstante, no está exenta de complicaciones, siendo una de ellas la formación de anticuerpos irregulares, fenómeno conocido como aloinmunización (Chargoy, Azcona, & Ramírez, 2016).

La investigación propuesta buscó estimar la frecuencia de los antígenos Rh y K en donantes de sangre, para aportar información precisa, y emitir las recomendaciones necesarias para que la determinación de fenotipos Rh y antígeno K, sean incluidas como parte del protocolo de pruebas inmunohematológicas que se realizan a donantes y pacientes, para prevenir en la medida de lo posible la incidencia de la aloinmunización.

Para alcanzar los propósitos de la investigación se realizó un estudio retrospectivo descriptivo, en el Banco de Sangre del Hospital de Gineco Obstetricia de la ciudad de Guatemala, la fuente de información fueron los resultados de la tipificación de antígenos Rh y K de donantes, durante el período de 2013 a 2016, registrados en un programa informático adquirido comercialmente, diseñado para la gestión de la información del Banco de Sangre, conocido como e-Delphyn.

2. ANTECEDENTES

2.1. Generalidades

La sangre es una mezcla de diversas poblaciones celulares y proteínas plasmáticas en un medio acuoso. Cada uno de estos elementos tiene una función bien definida (Cortina & López, 2000).

La sangre humana es la única fuente de eritrocitos, plaquetas y plasma, e incluye los factores de la coagulación. La transfusión es una forma simple de trasplante de órgano, ya que se transfiere de un donante a un paciente, para corregir temporalmente una deficiencia o alteración de una función (Pliego & Flores, 2012).

La terapia transfusional es uno de los mayores logros en la medicina moderna. Los beneficios de la transfusión sanguínea son reales, y de su uso puede depender la vida de los pacientes con diferentes trastornos, mediante la disminución de la mortalidad y prolongación y mejora de la calidad de vida; sin embargo, no está libre de riesgos y aunque ha adquirido gran desarrollo y seguridad, aún no es posible proporcionar un componente sanguíneo con riesgo cero (Barba & Suárez, 2015).

La terapia transfusional es uno de los mayores logros en la medicina moderna. Los beneficios de la transfusión sanguínea son reales, y de su uso puede depender la vida de los pacientes con diferentes trastornos mediante la disminución de la mortalidad y prolongación y mejora de la calidad de vida; sin embargo, no está libre de riesgos y aunque ha adquirido un gran desarrollo y seguridad, aún no es posible proporcionar un componente sanguíneo con riesgo cero (Barba & Suárez, 2015).

2.2. Antígenos sanguíneos eritrocitarios

Las membranas de las células del organismo humano incluyendo los eritrocitos están formadas por varias capas de moléculas lipídicas, proteicas, y carbohidratos distribuidos en tal forma que permiten una separación entre el medio intracelular y el medio extracelular. Los carbohidratos se encuentran formando oligosacáridos y poligosacáridos que en su mayor parte están ligados a lípidos y proteínas (Abbas, Lichtman, & Shiv, 2012).

Muchas de estas sustancias, es decir, glicolípidos y glicoproteínas tienen capacidad antigénica y constituyen los llamados grupos sanguíneos. Se cree también que algunos grupos sanguíneos son proteínas puras, pero es posible que dichas sustancias solo sean las portadoras de los determinantes antigénicos y que siempre necesiten de lípidos o carbohidratos para actuar como antígenos completos (Abbas, Lichtman, & Shiv, 2012).

Los grupos sanguíneos pueden expresarse exclusivamente en los hematíes (antígenos Rh, K), o adicionalmente en otras células sanguíneas (el antígeno P1), en otros tejidos (antígenos MNS), o en las células sanguíneas y en los tejidos (antígenos ABO) (Cortés, León, Muñoz, & Jaramillo, 2012).

La mayoría de los antígenos eritrocitarios se encuentran bien expresados en el recién nacido (Rh, Kidd, Duffy, MN), otros se expresan más débilmente que en el adulto (A, B) y algunos están prácticamente ausentes (Lewis) (Alcaraz et al., 2007).

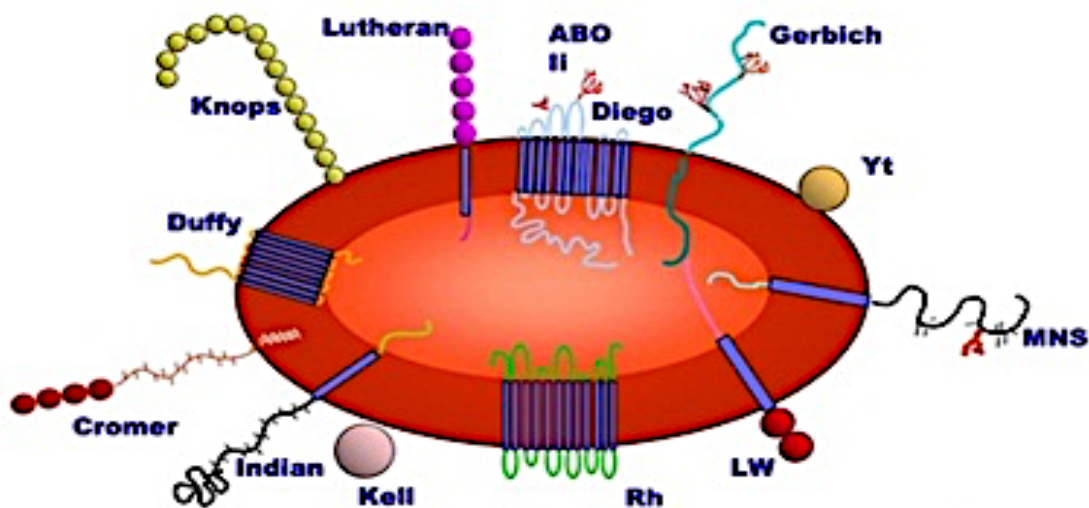
En el transcurso de los últimos 100 años se han encontrado más de 300 antígenos en los eritrocitos, detectados por sus respectivos anticuerpos producidos después de una transfusión o embarazos incompatibles y demostrados por diferentes pruebas de laboratorio (Alcaraz et al., 2007).

La importancia clínica de los grupos sanguíneos en hematología se debe a la posibilidad de que los aloanticuerpos (dirigidos contra antígenos no presentes en el individuo que los produce) pueden ocasionar la destrucción de los hematíes transfundidos, o atravesar la placenta e inducir una hemólisis en el feto y en el recién nacido. Esto va a depender de la frecuencia con la que cada aloanticuerpo se produce, de sus características funcionales (amplitud térmica, clase de inmunoglobulina, capacidad de fijar el complemento), y de la frecuencia con la que el aloantígeno está presente en la población (Cortés et al., 2012).

Los antígenos de los grupos sanguíneos ABO varían grandemente en su capacidad de provocar una respuesta inmune; los antígenos A, B, y D son ciertamente los más inmunógenos. Aproximadamente del 50% al 75% de los individuos D- negativos pueden producir anti-D si son transfundidos sólo con una unidad de sangre D-positivo (Abbas, Lickman, & Shiv, 2012).

Después del antígeno D otros antígenos incluidos dentro del sistema Rh, como el C, c, E, y e, son clasificados como bastante inmunogénicos basándose en la frecuencia con que sus correspondientes anticuerpos son encontrados (JB, 2005).

Los principales antígenos eritrocitarios se pueden observar en la siguiente imagen:



Fuente: (Cortés et al., 2012)

2.2.1. **Genética de los grupos sanguíneos**

El hecho que los grupos sanguíneos son características hereditarias fue demostrado en primer término por Von Dungern y Hirsfeld en 1910, 10 años posteriores al descubrimiento del grupo sanguíneo ABO por parte de Landsteiner (Roback, Grossman, Harris, & Hillyer, 2012).

Los genes de los grupos sanguíneos están localizados en los 22 pares de autosomas. Ningún antígeno de grupo sanguíneo se ha encontrado en el cromosoma Y, y en el cromosoma X solo en los genes Xg y Xk, se heredan de acuerdo a las leyes mendelianas (Arbeláez, 2009).

El término “genotipo” tradicionalmente se refiere al conjunto de genes heredados por cada persona de sus padres; el concepto también se utiliza para denominar al conjunto de alelos en un único locus del gen. Mientras que el genotipo de una persona forma su constitución genética, el fenotipo es la expresión observable de los genes y refleja la actividad biológica de (los) gen(es). Por lo tanto, la presencia o ausencia de antígenos en glóbulos rojos, conforme lo determinan las pruebas serológicas, representan el fenotipo (Roback et al., 2012).

Un grupo sanguíneo se define como “una característica heredada sobre la superficie del eritrocito, la cual se puede detectar por medio del anticuerpo específico” (Arbeláez, 2009).

Un sistema de grupo sanguíneo está compuesto por antígenos heredados como grupo. Cada sistema está constituido por antígenos producidos por alelos en un locus genético único o en un loci tan estrechamente ligados, que no se presentan entrecruzamientos. Los antígenos de los eritrocitos, que representan un grupo sanguíneo único, están controlados genéticamente por genes alélicos heredados independientemente los unos de los otros (Arbeláez, 2009).

2.2.2. Sistemas eritrocitarios

Actualmente se han definido treinta y tres sistemas de grupos sanguíneos eritrocitarios de acuerdo con sus características bioquímicas, fisicoquímicas y su codificación genética. Hay algunos antígenos que no han podido ser clasificados correctamente por lo que se les ha colocado tentativamente en el grupo de las colecciones y series mientras se demuestra su clasificación exacta para ser incluidos en los sistemas conocidos o si pertenecen a nuevos sistemas que hasta ahora se desconocen (Cortés et al., 2012).

Los treinta y tres sistemas de grupos sanguíneos se pueden observar a continuación (Tabla 1):

	Nombre del sistema	Símbolo	Nombre del gen	Localización cromosómica
001	ABO	ABO	<i>ABO</i>	9q34.2
002	MNS	MNS	<i>GYPA, GYPB, GYPE</i>	4q31.21
003	P1PK	P1PK	<i>A4GALT</i>	22q11.2-qter
004	Rh	RH	<i>RHD, RHCE</i>	1p36.11
005	Lutheran	LU	<i>LU</i>	19q13.32
006	Kell	KEL	<i>KEL</i>	7q34
007	Lewis	LE	<i>FUT3</i>	19p13.3
008	Duffy	FY	<i>DARC</i>	1q23.2
009	Kidd	JK	<i>SLC14A1</i>	18q12.3
010	Diego	DI	<i>SLC4A1</i>	17q21.31
011	Yt	YT	<i>ACHE</i>	7q22.1
012	Xg	XG	<i>XG, MIC2</i>	Kp22.33

	Nombre del sistema	Símbolo	Nombre del gen	Localización cromosómica
013	Scianna	SC	<i>ERMAP</i>	1p34.2
014	Dombrock	DO	<i>ART4</i>	12p12.3
015	Colton	CO	<i>AQP1</i>	7p14.3
016	Landsteiner-Weiner	LW	<i>ICAM4</i>	19p13.2
017	Chido/Rodgers	CH/RG	<i>C4A, C4B</i>	6p21.3
018	H	H	<i>FUT1</i>	19q13.33
019	XK	XK	<i>XK</i>	Xp21.1
020	Gerbich	GE	<i>GYPC</i>	2q14.3
021	Cromer	CROM	<i>CD55</i>	1q32.2
022	Knops	KN	<i>CR1</i>	1q32.2
023	Indian	IN	<i>CD44</i>	11p13
024	Ok	OK	<i>BSG</i>	19p13.3
025	Raph	RAPH	<i>CD151</i>	11p15.5
026	John Milton Hagen	JMH	<i>SEMA7A</i>	15q24.1
027	I	I	<i>GCNT2</i>	6p24.2
028	Globoside	GLOB	<i>B3GALT3</i>	3q26.1
029	Gill	GIL	<i>AQP3</i>	9p13.3
030	Rh-associated glycoprotein	RHAG	<i>RHAG</i>	6
031	Forsman	FORS	<i>GBGT1</i>	9q34.13
032	Junior	JR	<i>ABCG2</i>	4q22
033	Langereis	LAN	<i>ABCB6</i>	2q36

Fuente: (Cortés, León, Muñoz, & Jaramillo, 2012)

Los sistemas sanguíneos más relevantes en medicina transfusional son el sistema ABO, sistema Rh y sistema Kell.

2.2.2.1. Pruebas de rutina para tipificación de antígenos eritrocitarios

La prueba para la clasificación sanguínea de rutina se basa en una técnica de hemaglutinación. Se utilizan reactivos comerciales que contienen anticuerpos específicos para cada antígeno, que se mezclan con la sangre a clasificar y se observa la presencia de hemaglutinación. Las técnicas que se usan pueden ser en tubo, microplaca o de aglutinación en columna.

Las pruebas para determinar los antígenos AB, Rh y Kell, se hacen buscando en los eritrocitos la presencia de antígenos en la membrana, para lo cual se utilizan antisueros específicos de origen monoclonal.

En las pruebas del sistema Rh, que se realizan de rutina, se tipifica únicamente el antígeno D, el cual se reporta como Rh positivo si está presente o como Rh negativo si está ausente. En los donantes debe de utilizarse reactivos que detecten reacciones débiles de D, y confirmar las reacciones negativas con antisueros de origen humano.

2.2.2.2. Sistema ABO

El sistema ABO, inicialmente descrito por Karl Landsteiner en 1900, sigue siendo el sistema de grupo sanguíneo más importante en la medicina transfusional y en el trasplante de órganos (Roback et al., 2012).

En la sangre, los antígenos ABO se encuentran en los glóbulos rojos, las plaquetas y varias proteínas circulantes, también están presentes en varios tejidos, incluyendo el endotelio, riñón, corazón, intestino, páncreas y pulmón (Roback et al., 2012).

La transfusión de sangre ABO incompatible puede asociarse con una hemólisis intravascular aguda, fallo renal y muerte, razón por la cual la tipificación y la prueba de compatibilidad ABO es la base de la evaluación pre-transfusional.

Este sistema consta de cuatro fenotipos mayores: A, B, O y AB, los cuales se determinan mediante la presencia o ausencia de los antígenos (A y B) en los glóbulos rojos. Se caracteriza por la presencia o ausencia de anticuerpos naturales, que reciben el nombre de isohemaglutininas, dirigidas hacia los antígenos A y/o B ausentes (Asociación Argentina de hemoterapia e Inmunohematología, 2012).

Existen cuatro posibles fenotipos ABO, y en la práctica cotidiana se dice que un individuo pertenece al grupo A, al B, al AB o al O. En los grupos A y B pueden diferenciarse diversos subgrupos, pero raras veces tienen significado clínico (Cortés et al., 2012).

2.2.2.2.1. Genes y antígenos del sistema ABO

La expresión de los antígenos ABO está controlada desde tres locus genéticos distintos: el gen *ABO*, localizado en el cromosoma 9; el gen *FUT1(H)* y el gen *FUT2(Se)*, ambos localizados en el cromosoma 19. Cada uno de estos genes codifica para diferentes enzimas (glucosiltransferasas) encargadas de la unión de monosacáridos específicos a cadenas precursoras de disacáridos (Cortés et al., 2012).

El gen del antígeno A está constituido por 1062 pb que codifican un total de 353 aminoácidos (AAs). La proteína resultante es una enzima (transferasa A) encargada de facilitar la unión del azúcar N-acetilgalactosamina a las cadenas activas H. El gen del antígeno B es idéntico en un 99% al gen A, y contiene 4 nucleótidos distintos que comportan un cambio de aminoácido (AA) en los residuos 176, 235, 266 y 268. La proteína resultante es también una enzima (transferasa B) que añade galactosa a las cadenas H activas. El gen O es amorfo

y codifica para una proteína funcionalmente inactiva de solo 116 aminoácidos, como consecuencia de la delección de una base (G) cerca del extremo 5´ terminal de la secuencia codificante, en la posición 261; este cambio comporta la aparición anticipada de un triplete de finalización que interrumpe el proceso de transcripción (Cortés et al., 2012).

Este sistema presenta subgrupos que son fenotipos que muestran una diferencia en la expresión y cantidad de antígenos A y B en los glóbulos rojos y en las secreciones. En general, los subgrupos de A son más comunes que los subgrupos de B, raras veces tienen significado clínico (Roback et al., 2012).

2.2.2.2. Anticuerpos ABO

Los anticuerpos ABO aparecen en los primeros meses de vida tras el contacto con diversas sustancias presentes en la dieta o en el medio ambiente (bacterias, plantas, polen) que presentan una estructura similar a los antígenos ABH. Aunque su aparición está relacionada con una exposición antigénica, su carácter precoz hace que se les considere como anticuerpos “naturales”. Habitualmente son una combinación de moléculas IgM e IgG y, a menudo, fijan complemento (Cortés, León, Muñoz, & Jaramillo, 2012).

Los anticuerpos anti-A y anti-B pueden ser detectables en los niños entre los 3 y 6 meses de vida, luego del nacimiento. La mayoría de los anticuerpos anti-A y anti-B presentes en el cordón umbilical son de origen materno, adquiridos por la transferencia placentaria de IgG materna; por lo tanto, los anticuerpos anti-A y anti-B en el suero de recién nacidos o niños menores de 6 meses, no se consideran válidos. La producción de anticuerpos se incrementa, alcanzando el nivel de los adultos entre los 5 y 10 años, y disminuyen posteriormente en adultos de edad avanzada. (Arbeláez, 2009).

Los anticuerpos ABO son una mezcla de IgM e IgG; sin embargo, los anticuerpos anti-A y anti-B de las personas con grupos sanguíneos A y B son

predominantemente del tipo IgM, en tanto que las personas con grupo sanguíneo O son de tipo IgG, predominantemente (Arbeláez, 2009).

Una respuesta inmune a los antígenos del sistema ABO puede ser el resultado de transfusiones incompatibles, dando como resultado la producción de altos títulos de anticuerpos tipo IgM, estos anticuerpos activan el complemento luego de unirse a los eritrocitos causando hemólisis intravascular. Por otra parte, la presencia de complejos inmunes antígeno-anticuerpo puede llevar a una falla renal, shock, coagulación intravascular diseminada y muerte (Arbeláez, 2009). También puede ser el resultado de la aloinmunización por los antígenos A y B durante el embarazo (Arbeláez, 2009).

2.2.2.3. Sistema Rh

Fue descrito por Landsteiner y Wiener en experimentos con el macaco Rhesus y por Levine en pacientes entre 1939 y 1940. Es el sistema de mayor importancia clínica y transfusional tras el ABO, con aparición frecuente de enfermedad hemolítica neonatal (por anti-D) y el de mayor complejidad (González, 2005).

Estos antígenos se ubican sobre dos proteínas que se expresan en la membrana de los eritrocitos: Rh D (CD240D) y Rh CE (CD240CE). La primera lleva al antígeno D (Rh1) y sus variantes y la segunda a los antígenos C, E, c y e (Rh2 al Rh5) en diferentes combinaciones (CE, cE, Ce y ce) y variantes (Vásquez, Castillo, Pavez, Maldonado, & Mena, 2015).

Su importancia hemoterápica radica en la frecuencia con que puede originar reacciones transfusionales hemolíticas (incluso mortales) y en la gravedad de muchas formas de isoinmunización Rh materno fetal con enfermedad hemolítica del recién nacido (González, 2005) .

2.2.2.3.1. Genes y antígenos del sistema Rh

El locus *RH* está constituido por dos genes homólogos, *RHD* y *RHCE*, de 10 exones cada uno, con una extensión cercana a 60 kb de DNA genómico (Cortés et al., 2012). Están ubicados en el cromosoma 1, en la posición 1p34-36, y distribuidos en forma de tándem (uno a continuación del otro), pero con orientaciones opuestas (*5'RHD3'-3'RHCE5'*). El gen *RHD* está flanqueado por dos regiones de 9 kb y un 98.6% de homología denominadas “cajas Rhesus”, y codifica el antígeno D y el gen *RHCE* codifica los antígenos CE en varias combinaciones (ce, cE, Ce, o CE) (Roback et al., 2012).

La presencia o ausencia del gen *RHD* en el ADN humano determina las bases moleculares del polimorfismo Rh D positivo y Rh D negativo. Los individuos Rh D positivos poseen los dos genes RH, mientras que el fenotipo Rh D negativo resulta de la ausencia del gen *RHD*, estos genes son heredados por los progenitores como carácter mendeliano y se expresan a partir de la sexta semana de vida intrauterina (Baptista, 2005).

El sistema Rh es muy complejo y hasta el momento se han descrito un total de 56 antígenos, y a nivel molecular se han definido unos 170 alelos, de manera que su estructura genómica es muy polimórfica (C. Cruz & Alcívar, 2016).

El antígeno D es el más inmunogénico del sistema Rh, 20 veces más potente que el c. Aproximadamente el 80% de los individuos Rh negativos que reciben sangre Rh positiva producirán anticuerpos anti-D después del primer contacto y sólo entre el 7% y el 8% de los individuos Rh negativos seguirán sin respuesta (Peralta, Estrada, & González, 2015).

Los principales antígenos del sistema Rh en medicina transfusional por orden de inmunogenicidad son D, c, E, e y C (Roback et al., 2012).

2.2.2.3.2. Teorías y nomenclaturas del sistema Rh

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. En 1951, Wiener propuso la existencia de un solo gen complejo, con alelos que resultan en varios antígenos del Rh. En 1986, Tippett emitió la teoría sobre la existencia de dos genes estrechamente relacionados: RHD y RHCE. En 1990, Colin y colaboradores secuenciaron los dos genes del Rh, RhD y RHCE, explicando el polimorfismo Rh positivo/Rh negativo. 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 (Baptista, 2005).

Posteriormente se unificaron estas nomenclaturas y se hicieron equivalencias (Tabla 1), de esta manera, el haplotipo conocido como “CDe” en el sistema de Fisher y Race equivale a “R1” en el sistema de Wiener, “cDE” a “R2”, y otros, como se muestra en la Tabla 2. La letra mayúscula “R” se utiliza cuando se expresa el antígeno D, y la letra minúscula “r” cuando el antígeno no se expresa (J. Cruz, 2010).

Tabla 2. Nomenclatura del sistema Rh según Fisher/Race y Wiener.	
Fisher/Race	Wiener
CDe	R ¹
cDE	R ²
CDE	R ^z
cDe	R ^o
cde	r
Cde	r'
cdE	r''
CdE	r ^y

Fuente: (Cruz, 2010)

A partir de los ocho haplotipos se pueden obtener 64 posibles combinaciones, de las cuales derivan los 18 fenotipos posibles (Tabla 2). En medicina transfusional, estas nomenclaturas son muy útiles para comunicar el fenotipo Rh de los pacientes y donadores.

Tabla 3. Fenotipos posibles dentro del sistema Rh	
RHD (+)	RHD (-)
CcDEe	CcdEe
CcDe	Ccde
cDEe	cdEe
cDe	cde
CDe	Cde
CDE	CdE
CcDE	CcdE
cDE	cdE
CDEe	CdEe

Rosenfield en 1962 propuso una nomenclatura numérica basada en la serología, que es la de la Sociedad Internacional de la Transfusión Sanguínea (ISBT) y se muestra en la Tabla 4

Tabla 4 Nomenclatura numérica de la Sociedad Internacional de la Transfusión Sanguínea (ISBT) de los antígenos del sistema Rh									
001 D	002 C	003 E	004 c	005 e	006 f (ce)	007 Ce	008 C ^w	009 C ^x	010 V
011 E ^w	012 G	013	014	015	016	017 Hr _o	018 Hr	019 hr ^s	20 VS
021 C ^G	022 CE	023 D ^w	024	025	026 C like	027 cE	028 hr ^H	029 Rh29	030 Go ^a
031 hr ^B	032 Rh32	033 Rh33	034 Hr ^B	035 Rh35	036 Be ^a	037 Evans	038	039 Rh39	040 Tar
041 Rh41	042 Rh42	043 Crawford	044 Nou	045 Riv	046 Sec	047 Dav	048 JAL	049 STEM	050 FPTT
051 MAR	052 BARC	053 JAHK	054 DAK	055 LOCR	056 CENR	057 CEST			

Las casillas vacías corresponden a antígenos obsoletos. (Cruz, 2010)

Durante el desarrollo de este trabajo, para fines prácticos en la escritura, se usaron letras minúsculas para señalar la falta del antígeno Rh D, y letras mayúsculas para denotar la presencia de éste. En el caso de los antígenos Rh CE las letras ya sean mayúsculas o minúsculas representan la presencia del alelo correspondiente. Para el fenotipo se utilizó la nomenclatura de Fisher/Race.

2.2.2.3.3. Anticuerpos del sistema Rh

La mayoría de los anticuerpos Rh son IgG; aunque algunos sueros pueden tener un componente IgM, generalmente no activan el complemento, además presentan efecto de dosis, es decir, reaccionan con mayor intensidad con células homocigotas que heterocigotas. La producción de estos anticuerpos, en la mayoría de los casos, es causada por inmunización de glóbulos rojos durante el embarazo/parto o transfusiones, usualmente persisten por muchos años.

La mayoría de los anticuerpos anti-Rh tienen la posibilidad de causar reacciones postransfusionales y enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) clínicamente significativas (Asociación Argentina de hemoterapia e Inmunohematología, 2012).

El anti-D suele acompañarse de anti-C en el 30% de casos y de anti-e en el 2%. La inmunización primaria de una persona RhD negativo, después de una transfusión RhD positivo, suele conllevar la aparición de un aloanticuerpo de especificidad anti-D a las 20 semanas aproximadamente de la transfusión hasta en 20% de individuos. En ocasiones, la exposición a una pequeña cantidad de hematíes D positivo no permite que el anticuerpo sea detectable, como puede suceder durante la gestación o en el postparto inmediato; sin embargo, una nueva exposición a hematíes D incompatibles provocará una rápida e intensa respuesta anamnésica. Anti-D puede causar reacciones transfusionales hemolíticas, en algunas ocasiones de carácter grave, y EHRN (Cortés, León, Muñoz, & Jaramillo, 2012).

De los restantes anticuerpos Rh, anti-c ha venido considerándose el segundo más frecuente, seguido de anti- E; sin embargo, en los últimos años y coincidiendo con la utilización de técnicas más sensibles de detección de anticuerpos irregulares, los anticuerpos anti-E parecen detectarse con mayor frecuencia que los de especificidad anti-c, aunque muchos de ellos suelen ser de origen “natural”. La presencia aislada de la especificidad anti-C es muy rara en ausencia de anti-D. Clínicamente, anti-c es el más importante, ya que es capaz de producir EHRN grave; por el contrario, anti-C, anti-E y anti-e raramente la producen, y cuando lo hacen, los recién nacidos presentan una clínica moderada. (Cortés, León, Muñoz, & Jaramillo, 2012).

2.2.2.4. Sistema Kell

Este importante sistema (el segundo en inmunogenicidad tras el Rh) fue descrito por Coombs poco tiempo después (1946) a partir del hallazgo de un anti-Kell causante de EHRN (González, 2005).

Los antígenos de este sistema son altamente inmunogénicos, lo que les confiere el tercer lugar en importancia clínica. Se encuentran en la superficie de glóbulos rojos humanos y están completamente desarrollados al nacimiento (Vásquez , Castillo, Pavez, Maldonado, & Mena, 2015).

Cuando una persona de fenotipo K- es transfundido con una unidad de sangre K+ la probabilidad de desarrollar un anti-K puede ser mayor al 10% (Ulloa, 2013).

Anti-K (KEL1) puede causar graves reacciones transfusionales hemolíticas y la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (Chargoy, Azcona, & Ramírez, 2016).

Los antígenos más importantes de este sistema son: K, k, Kpa, Kpb, Kpc, Jsa y Jsb. Todos de importancia clínica (Peralta et al., 2015).

2.2.2.4.1. Genes y antígenos del sistema Kell

El gen *KEL* se localiza en el cromosoma 7q32-q36, y se extiende a lo largo de una secuencia de 21.5 kb de DNA organizada en 19 exones codificantes. La producción de los diferentes antígenos está también ligada a genes pertenecientes al locus *XK* del cromosoma X (Cortés, León, Muñoz, & Jaramillo, 2012).

El sistema Kell se compone de 35 antígenos; de ellos, seis conjuntos de antígenos poseen relaciones antitéticas. Entre los más importantes están el antígeno Kell (K+ o K1) y Cellano (k o K2), aunque otros anticuerpos del sistema Kell también son importantes en términos clínicos. Se localizan en la superficie de los glóbulos rojos humanos y están completamente desarrollados al nacimiento. Los antígenos de este sistema son altamente inmunogénicos (Chargoy, Azcona, & Ramírez, 2016).

Anti-K (KEL1) puede causar graves reacciones transfusionales hemolíticas y la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido. La expresión de una glicoproteína (CD238) codificada por *KEL* es una metaloendopeptidasa que

procesa la endotelina-3; se extiende por la membrana de los glóbulos rojos y tiene un dominio grande que está unido a través de un enlace disulfuro a la proteína Xk del sistema Kx. La ausencia de la proteína Xk resultante de mutaciones o delección de XK, un gen ligado al cromosoma X, provoca la expresión debilitada del antígeno K⁺ y el síndrome de McLeod: una forma de neuroacantocitosis (Chargoy, Azcona, & Ramírez, 2016).

El antígeno K se detecta con una frecuencia del 9% en norteamericanos, un 2% en individuos de origen africano y, muy raramente, en los de origen asiático; por el contrario, el antígeno k es de alta frecuencia en todas las poblaciones (Cortés, León, Muñoz, & Jaramillo, 2012).

2.2.2.4.2. Anticuerpos del sistema Kell

El aloanticuerpo anti-K es el más común tras las especificidades pertenecientes a los sistemas ABO y Rh. Generalmente es de clase IgG1 y, ocasionalmente, fijador de Complemento. Los restantes aloanticuerpos son menos habituales, y la presencia de anticuerpos anti-k, anti-Kp^b y anti-Js^b suele plantear problemas cuando se requieren hematíes carentes de estos antígenos para la transfusión, ya que se ha demostrado su capacidad para producir reacciones transfusionales y EHRN (Cortés, León, Muñoz, & Jaramillo, 2012).

Los aloanticuerpos Kell en el embarazo son conocidos por suprimir la eritropoyesis, que puede resultar en una enfermedad grave, a pesar de las concentraciones bajas de bilirrubina en el líquido amniótico y los títulos de anticuerpos bajos, se cree que la anemia de inicio tardío con reticulocitopenia es atribuible a la supresión continua de la eritropoyesis de aloanticuerpos residual en el lactante. (Chargoy, Azcona, & Ramírez, 2016). Ya que el anti-K puede causar EHFN severa, es práctica habitual en algunos países el empleo de glóbulos rojos antígenos K negativo para transfundir a niñas y mujeres con posibilidades potenciales de procrear (Roback et al., 2012).

Aunque la mayoría de los anticuerpos anti-K son originados por embarazo o transfusiones, se han descrito unos pocos casos de aparente anti-K no inmune originados por antígenos eritrocitarios. En algunos casos los anticuerpos fueron encontrados en hombres sanos donantes de sangre y sin antecedentes transfusionales. En otros casos se adjudicó la sensibilización a infecciones microbianas (Roback et al., 2012).

2.3. Reacciones adversas a la transfusión

La transfusión de componentes sanguíneos es indudablemente un pilar terapéutico fundamental en muchas áreas de la práctica médica. Desafortunadamente, su uso no está libre de riesgos, incluso alguno de estos puede causar la muerte del paciente afectado. La situación beneficio/riesgo, debe ser tomada en cuenta por el profesional médico que indique una transfusión (Cortés, León, Muñoz, & Jaramillo, 2012).

Históricamente la Medicina Transfusional ha tenido un progreso muy grande en la conservación y manejo de los componentes sanguíneos, con el uso de anticoagulantes y conservadores cada vez mejores que les confieren mayor tiempo de supervivencia a los eritrocitos almacenados, esterilidad en el sistema de obtención, manipulación y conservación de las fracciones sanguíneas, mejoras en los envases que los contienen y sobre todo mayor conocimiento en diferentes técnicas de detección de incompatibilidades entre donantes y receptores, utilizando antisueros monoclonales potentes y sistemas computados muy avanzados que detectan mayor número de anticuerpos en concentraciones muy bajas, pero que son capaces de producir una hemólisis en el paciente que recibe una transfusión incompatible que podría pasar inadvertida con técnicas tradicionales en tubo de vidrio (Alcaraz et al., 2007).

La transfusión de algún componente sanguíneo lleva inherente un alto riesgo de complicaciones por la introducción de un tejido extraño para el receptor, por lo que puede presentarse una serie de efectos adversos inmediatos o tardíos producidos por mecanismos inmunológicos o no inmunológicos (Zamudio, 2003).

La transfusión de sangre siempre será un procedimiento de alto riesgo debido a que se administra al organismo del paciente elementos antigénicos como lo son de los grupos sanguíneos, que pueden generar la producción de anticuerpos o una respuesta inmune (Cruz & Alcívar, 2016).

Las reacciones adversas asociadas con la terapia transfusional, son complicaciones que pueden presentarse de manera inmediata o tardía. El término de reacción transfusional se refiere a la respuesta anormal o a efectos adversos que un paciente presenta o desarrolla con la administración de los diferentes componentes sanguíneos. La reacción transfusional se considera inmediata cuando sucede dentro de las primeras 24 horas y tardía cuando ocurre después de este lapso (Cortés, León, Muñoz, & Jaramillo, 2012).

Los efectos adversos tienen diversas etiologías y pueden aparecer durante el acto transfusional, inmediatamente después, o posteriormente. Por ello, independientemente de su etiología, se clasifican en inmediatas y tardías (Tabla 5).

Tabla 5 COMPLICACIONES TRANSFUSIONALES
AGUDAS O INMEDIATAS (minutos/horas)
NO INMUNOLÓGICAS Bacterianas: sepsis aguda o shock endotóxico (principalmente por plaquetas) Hipotermia (transfusión masiva) Hipocalcemia (neonatos y transfusión masiva) Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO)
INMUNOLÓGICAS Reacciones transfusionales febriles no hemolíticas Reacciones hemolíticas transfusionales (RTH) agudas: Intravasculares (Anticuerpos IgM); Extravasculares (Anticuerpos IgG) Reacciones alérgicas (urticaria) Reacciones anafilácticas Daño pulmonar agudo relacionado a la transfusión (TRALI)
TARDÍAS (días o años)
NO INMUNOLÓGICAS (infecciosas)
INMUNOLÓGICAS Reacciones hemolíticas retardadas Púrpura post-transfusional (PPT) Enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión (EICH-AT)

Fuente: (Cortés, León, Muñoz, & Jaramillo, 2012)

2.3.1. Reacciones transfusionales inmediatas

Para fines del presente estudio se describieron únicamente las reacciones inmunológicas hemolíticas transfusionales agudas porque son las que se producen por exposición a antígenos sanguíneos externos.

Las reacciones hemolíticas transfusionales agudas son causadas por una reacción antígeno-anticuerpo entre los anticuerpos plasmáticos del receptor y el antígeno eritrocitario del donante, lo que ocasiona la destrucción del glóbulo rojo que desencadena una serie de efectos que pueden llegar hasta la muerte del receptor. Por lo general, esto se produce por la administración de sangre ABO incompatible; esto ocurre por errores en la identificación de muestras de sangre del paciente,

problemas en el laboratorio de pruebas cruzadas o al instalar la transfusión a un paciente no identificado adecuadamente (Zamudio, 2003).

La hemólisis inmediata intravascular es la más peligrosa, asociada con la activación completa del complemento por anticuerpos IgM y prácticamente siempre se debe a incompatibilidad ABO (anti-AB, anti-A o anti-B presentes en el receptor) (Contreras & Martínez, 2015).

En los receptores de eritrocitos ABO-incompatibles con reacciones severas, los síntomas son dramáticos; la mayoría se deben a anafilatoxinas C3a y C5a, liberando aminas vasoactivas e hidrolasas de mastocitos y granulocitos. Las interleucinas 1 (IL-1), IL-8 y el factor de necrosis tumoral (FNT) causan inflamación, agregación plaquetaria, aumento de la permeabilidad capilar, e hipotensión. El sangramiento se debe a la coagulación intravascular diseminada (CID), activada por procoagulantes liberados del estroma eritrocitario y por activación directa de la coagulación por complemento (Contreras & Martínez, 2015).

La gran mayoría de las transfusiones ABO incompatible son asintomáticas; solo el 20–25%, especialmente receptores grupo O, tienen síntomas de variable severidad, con 5 a 8% de mortalidad. La hemólisis es menos severa cuando se transfunden glóbulos rojos grupo A, a un receptor grupo B, o viceversa, ya que los sujetos grupo B y A tienen anticuerpos ABO menos potentes que los O. Típicamente, a menos de una hora de inicio de la transfusión, el paciente se queja de calor o dolor en la vena puncionada, latidos en las sienes, enrojecimiento facial, dolor en el pecho, náuseas y dolor lumbar, seguidos de escalofríos, fiebre, taquicardia e hipotensión. En los casos severos hay shock y falla renal; también puede haber coagulación intravascular diseminada. Se libera hemoglobina en la circulación y al saturarse la haptoglobina, hay hemoglobinuria. Los síntomas se modifican en pacientes anestesiados o sedados; en ellos los primeros signos serán CID, hipotensión o hemoglobinuria (Contreras & Martínez, 2015).

La hemólisis intravascular es menos frecuente cuando por error se transfunde plasma grupo O a receptores A, B o AB. Se debe seleccionar para todos los receptores, plasma fresco congelado, plaquetas y crioprecipitados ABO compatibles, especialmente para los niños (Contreras & Martínez, 2015).

La hemólisis extravascular es mediada por anticuerpos IgG (IgG1 e IgG3). Los eritrocitos recubiertos por anticuerpo tipo Rh, son removidos (por fagocitosis o citotoxicidad) por las células fagocíticas mononucleares, predominantemente en la pulpa roja del bazo donde hay hemoconcentración. Los glóbulos rojos sensibilizados con ciertos anticuerpos IgG, como anti-K, anti-Fy, pueden activar el complemento, pero sólo hasta C3b, lo que potencia la hemólisis predominantemente en el hígado, donde hay profusión de células fagocíticas mononucleares (Contreras & Martínez, 2015).

Los síntomas y signos son menos dramáticos que en la hemólisis intravascular y aparecen después de una hora o más del inicio de la transfusión. Puede no haber ni signos ni síntomas del todo. Puede haber hiperbilirrubinemia, fiebre e incapacidad de lograr el aumento esperado de hemoglobina y, ocasionalmente, en casos severos, hemoglobinemia. La falla renal es muy rara. Los síntomas son atribuidos en gran parte a la liberación de citoquinas por parte de las células fagocíticas mononucleares y a la liberación de C3a. La mortalidad es extremadamente baja (Contreras & Martínez, 2015).

El manejo de las reacciones hemolíticas transfusionales inmediatas consiste en la interrupción de la transfusión en cuanto aparecen los típicos síntomas y signos; revisar la identificación del paciente y las unidades transfundidas; tomar muestras para estudio; informar inmediatamente al banco de sangre y retornar al mismo las bolsas de las unidades transfundidas; estudiar las muestras pretransfusión en paralelo con las post-transfusionales; medir la orina de las primeras 24 horas y buscar hemoglobina; restaurar el volumen sanguíneo circulante y mantener la

presión sanguínea y el flujo urinario usando soluciones cristaloides y furosemida. Podrá ser necesario un monitoreo en una unidad de cuidados intensivos. Si el flujo urinario es pobre (<1 mL/kg por hora) se debe involucrar en forma precoz al equipo de nefrología y es probable que se requiera diálisis (Contreras & Martínez, 2015).

2.3.2. Reacciones transfusionales tardías

No son predecibles o prevenibles y siempre son causadas por anticuerpos IgG que llevan a hemólisis extravascular. El paciente se ha sensibilizado previamente a antígenos eritrocitarios por transfusiones o embarazos, pero el anticuerpo no es detectable en los tests pretransfusionales y la transfusión que contiene el antígeno al cual el receptor ya está sensibilizado, provoca una respuesta anamnésica, con reaparición del anticuerpo y hemólisis a los 5–10 días. Los hallazgos clínicos son los mismos, pero menos severos que en una reacción hemolítica transfusional extravascular inmediata. La posibilidad de una reacción hemolítica transfusional retardada refuerza la importancia de usar muestras recientes para la detección de anticuerpos irregulares, tests de antiglobulina directa (TAD) y pruebas de compatibilidad, si se ha administrado una transfusión con un plazo mayor a 72 horas. El conocimiento de esta complicación puede evitar estudios innecesarios para excluir una infección cuando aparece fiebre pocos días después de la transfusión. La historia clínica es importante, ya que anticuerpos formados previamente (por. ej. Anti-Kidd) pueden hacerse indetectables con el tiempo (Contreras & Martínez, 2015).

Ante la sospecha de una reacción hemolítica transfusional (RHT) retardada, los estudios incluyen hemograma completo con recuento de reticulocitos, frotis sanguíneo, bilirrubina plasmática, test de función renal y test de lactato deshidrogenasa (LDH). Los estudios serológicos deberían incluir repetición de grupos sanguíneos y detección de anticuerpos (en muestras del paciente pre y post-transfusionales), Coombs directo y elución de anticuerpos de los eritrocitos post- transfusión para su identificación (Contreras & Martínez, 2015).

El tratamiento de la RTH retardada es habitualmente de soporte; a veces requiere una transfusión adicional (Contreras & Martínez, 2015).

2.4. Aloinmunización transfusional

Una de las mayores complicaciones de la transfusión es la aloinmunización, respuesta inmunológica asociada a la exposición a antígenos extraños, principalmente a los eritrocitarios. Relacionados con su presentación se encuentran descritos algunos factores como edad, sexo, historia de embarazos, número de transfusiones, diagnóstico clínico, tratamiento del paciente, factores genéticos involucrados con la respuesta antigénica y las diferencias raciales entre donante y receptor. Este tipo de sensibilización se convierte en una dificultad para los servicios transfusionales y para los pacientes porque dificulta la interpretación de las pruebas de compatibilidad y la identificación de los aloanticuerpos, limita la disponibilidad de sangre compatible para futuras transfusiones y aumenta la probabilidad de reacciones transfusionales hemolíticas; además, en ocasiones puede causar complicaciones más graves que incluyen la muerte del paciente (Villa & Pérez, 2011).

En los pacientes aloinmunizados no todos los anticuerpos tienen importancia clínica; solo tienen relevancia los anticuerpos tipo IgG. La aloinmunización se ha detectado hasta en el 0,8% de los donantes de sangre y entre el 1 al 9% en receptores de glóbulos rojos, y su riesgo aumenta con el número de transfusiones recibidas por el paciente. Las cifras varían de acuerdo con la condición específica de los individuos; en el caso de aquellos individuos que sufren anemia falciforme; por ejemplo, las frecuencias van del 2,6% al 76%, y en la talasemia entre 5% y 30% (Villa & Pérez, 2011).

En el 2008, se realizó un estudio para determinar la frecuencia de anticuerpos irregulares en pacientes que recibieron transfusiones en el Hospital General San Juan de Dios de Guatemala, encontrándose que la frecuencia de anticuerpos irregulares en los pacientes muestreados fue de 18%. Dentro de los anticuerpos

irregulares encontrados en este estudio, los que se encontraron con mayor frecuencia fueron: Js^a (29%), E (17.5%), D (12.5%), y Le^b (8%) (Alonzo, 2008).

En 2011, Villa & Pérez realizaron una investigación bibliográfica referente a la aloinmunización transfusional, encontraron que aproximadamente 80% de los anticuerpos formados en los pacientes dependientes de transfusión están dirigidos hacia los sistemas Rh y Kell; la frecuencia de aloinmunización reportada en los artículos estudiados oscila entre el 7% y 30% y aumenta en pacientes multitransfundidos (Villa & Pérez, 2011).

En 2012, se realizó un estudio prospectivo en pacientes de un hospital de Brasil para evaluar la aloinmunización después de recibir transfusiones de glóbulos rojos, encontraron que quince pacientes (10.49%) produjeron anticuerpos en los seis meses posteriores a la transfusión. Sin embargo, para el 60% de estos individuos, los títulos disminuyeron y desaparecieron 15 meses después de la transfusión. Los anticuerpos anti-K y los anticuerpos contra los antígenos del sistema Rh fueron los más frecuentes (Alves et al., 2012).

En 2014, se realizó en el Hospital Roosevelt una investigación retrospectiva de las transfusiones realizadas durante el período de 2010 a 2011, encontrando mensualmente 60 casos de pacientes con alguna prueba de coombs positiva (directa- indirecta), los más frecuentes fueron los anticuerpos irregulares Anti-Rh, Anti-Kell y Anti-Lutherand (López, 2014).

2.5. Situación actual de los bancos de sangre en Guatemala

De acuerdo con el reporte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en Guatemala, al año 2012, se encontraban funcionando 62 bancos de sangre, con un total de 107,542 unidades de sangre colectadas.

Las pruebas inmunohematológicas obligatorias de acuerdo a la Norma Técnica son (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social & Programa de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre, 2007):

- Donantes y pacientes:
 - Grupo ABO
 - Grupo ABO inverso
 - Factor Rh(D)
 - Prueba de Du (Confirmar Rh(D) negativo)
 - Rastreo de anticuerpos irregulares

2.6. Marco legal

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.

Los bancos de sangre en Guatemala están regulados por el decreto No. 87-97 del Congreso de la República “LEY DE SERVICIOS DE MEDICINA TRANSFUSIONAL Y BANCOS DE SANGRE”, la cual en el capítulo V, relativo a la transfusión establece que **“No podrán practicarse transfusiones sin haberse efectuado previamente las pruebas de compatibilidad entre la sangre del donante y la del receptor”**.

El Reglamento de la Ley de Servicios de Medicina transfusional y Bancos de Sangre, acuerdo gubernativo no. 75-2003, en el artículo 13, relativo a las pruebas que se deben realizar a la sangre, indica: Toda unidad de sangre sin excepción alguna incluyendo casos de suma urgencia para uso en humanos o de investigación, deberá ser sometida a análisis mínimos, cuyo resultado en la prueba debe ser “no reactiva”, para certificar que no tiene evidencia serológica de

enfermedades transmisibles por transfusión sanguínea y serán obligatorias las siguientes: Grupo sanguíneo y Rh. En casos de Rh negativo deberá ser confirmado.

La Norma Técnica de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre, en el capítulo 5, sección 5.3, pruebas de hemocompatibilidad, indica que “toda muestra del receptor para compatibilidad de hemocomponentes debe ser sometida a las siguientes pruebas inmunohematológicas:

- Grupo ABO
- Grupo ABO inverso
- Factor Rh (D)
- Prueba de Du (Confirmar Rh (D) negativo)
- Rastreo de anticuerpos irregulares
- Pruebas cruzadas entre donador y receptor

Asímismo, establece la norma que todas las unidades de hemocomponentes deben ser sometidas a las siguientes pruebas inmunohematológicas:

- Grupo ABO
- Grupo ABO inverso
- Factor Rh (D)
- Prueba de Du [Confirmar Rh (D) negativo]
- Rastreo de anticuerpos irregulares

3. JUSTIFICACIÓN

La transfusión de sangre y derivados sanguíneos se considera como un procedimiento relativamente seguro, inocuo y eficaz. Sin embargo, no está exenta de complicaciones adversas, como la formación de anticuerpos contra uno o más antígenos eritrocitarios; así como también, reacciones transfusionales de diversos tipos que pueden presentarse de manera inmediata o tardía, siendo desde leves hasta muy graves y que incluso pueden comprometer la vida del receptor.

Los sistemas sanguíneos más relevantes en terapia transfusional son: ABO y Rh. Es por ello por lo que los exámenes inmunohematológicos que se realizan a todos los donantes y receptores de sangre son: clasificación de los sistemas ABO y Rh(D) y detección de anticuerpos irregulares (Vásquez , Castillo, Pavez, Maldonado, & Mena, 2015).

Cuando un receptor recibe una transfusión sanguínea existe la posibilidad de que haya incompatibilidad con alguno de los 56 antígenos del sistema Rh descubiertos hasta la fecha, con los antígenos principales del sistema Kell, o con antígenos de otros sistemas sanguíneos. De ocurrir esto, induce, en primera instancia, una aloinmunización a mediano plazo, es decir, la formación de anticuerpos específicos contra los antígenos que están ausentes en el receptor. Sin embargo, en un segundo contacto con el mismo antígeno, la unión antígeno-anticuerpo desencadena reacciones hemolíticas intra o extravasculares, con intervención del sistema del complemento, que varían en cuanto a severidad y frecuencia, dependiendo del sistema sanguíneo involucrado (Vásquez , Castillo, Pavez, Maldonado, & Mena, 2015).

Con el objetivo de disminuir la aloinmunización contra los antígenos eritrocitarios, en algunos países se ha ampliado la gama de antígenos a compatibilizar entre donante y receptor y se consideran todos los antígenos mayores del sistema sanguíneo Rh (CcEe) y al antígeno K1 del sistema Kell (Chargoy, Azcona, & Ramírez, 2016).

En Guatemala, la tipificación de los antígenos del sistema Rh diferentes al D y el antígeno K del sistema Kell, no están establecidos como parte de las pruebas obligatorias que se realizan a donantes y pacientes, por lo que dicha prueba solo se realiza en algunos bancos de sangre; los estudios inmunohematológicos que se realizan se orientan a proporcionar al receptor una terapia transfusional compatible con el sistema sanguíneo ABO y el antígeno D del sistema Rh, dichas pruebas se establecieron desde 1950 y a la fecha no han sido ampliadas, de acuerdo a los avances científicos que indican que existen otros antígenos en los glóbulos rojos que son capaces de provocar sensibilización en los pacientes y causar reacciones transfusionales que en ocasiones pueden ser severas.

En el presente estudio se analizó la frecuencia de antígenos de Rh (CcEe) y K del sistema Kell, se encontró que existe diversidad antigénica y se evidenció la necesidad de incluir la caracterización de dichos antígenos al perfil de pruebas que actualmente se realiza a donadores y a receptores de transfusiones, con lo que se conseguirá beneficiar a los pacientes que requieren hemoterapia proporcionándoles una transfusión más segura y con mayor éxito terapéutico, se disminuirán las reacciones transfusionales y se evitará el retraso en la entrega de unidades sanguíneas.

4. OBJETIVOS

4.1. General

Estimar la frecuencia de los antígenos sanguíneos C, c, E, e del sistema Rh, y antígeno K del sistema Kell en donantes que asistieron al banco del Hospital de Gineco Obstetricia de la ciudad de Guatemala durante el período de 2013 a 2016.

4.2. Específicos

- 4.2.1. Identificar el fenotipo Rh más frecuente en la población de donantes analizada, cuando el antígeno D está presente.
- 4.2.2. Identificar el fenotipo Rh más frecuente en la población de donantes analizada, cuando el antígeno D está ausente.
- 4.2.3. Identificar si los fenotipos Rh más frecuentes en la población de donantes analizada son los que expresan los antígenos del sistema Rh, que son los más inmunogénicos de acuerdo con lo reportados por la literatura.
- 4.2.4. Conocer la distribución proporcional en las regiones del país, de fenotipos Rh en la población de donadores, de acuerdo con el lugar de nacimiento.
- 4.2.5. Clasificar la distribución proporcional del antígeno K del sistema Kell en la población de donadores, de acuerdo con la región de Guatemala donde nacieron.

5. METODOLOGÍA

5.1. Diseño de la investigación

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo, con la finalidad de conocer la frecuencia de los antígenos sanguíneos D, C, c, E, e del sistema Rh, y antígeno K del sistema Kell; así como también la estimación de la distribución proporcional de los diferentes fenotipos del sistema Rh en donantes que asistieron al banco de sangre del Hospital de Gineco Obstetricia de la ciudad de Guatemala durante el período 2013 a 2016.

5.2. Método de la investigación

5.2.1. Revisión de resultados de fenotipo Rh y K

- La tipificación de los antígenos C, c, E, e y K se realizó en tarjetas gel de origen monoclonal.
- Se revisó la base de datos y se eliminaron 15 donadores con datos incompletos o duplicados, lo que representó 0.2% de la información.

- Base de Datos

Se utilizó como fuente de información la base de datos del Banco de Sangre del Hospital de Gineco Obstetricia de la ciudad de Guatemala.

La información se encuentra en un programa informático adquirido comercialmente, diseñado para la gestión de la información del Banco de Sangre, conocido como e-Delphyn. La aplicación al ser desarrollada para uso en banco de sangre permite la trazabilidad de la información contenida en su base de datos, así como también se encuentra por separado la información de donantes y pacientes. Este sistema tiene más de diez años de ser utilizado en este banco de sangre. La información generada se introduce a este sistema en tiempo real.

5.3. Matriz de variables

Las variables que se midieron fueron frecuencia de antígenos C, c, E, y e del sistema Rh y antígeno K del sistema Kell, frecuencia de fenotipo Rh, así mismo se correlacionó con el lugar de nacimiento de los donantes.

El lugar de nacimiento de los donantes se clasificó en las regiones del país, de la siguiente manera:

- Región I o Metropolitana: Departamento de Guatemala
- Región II o Norte: Baja Verapaz
- Región III o Nororiente: El Progreso, Izabal, Zacapa y Chiquimula
- Región IV o Suroriente: Santa Rosa, Jalapa y Jutiapa
- Región V o Central: Sacatepéquez, Chimaltenango y Escuintla
- Región VI o Suroccidente: Sololá, Totonicapán, Quetzaltenango, Suchitepéquez, Retalhuleu y San Marcos.
- Región VII o Noroccidente: Huehuetenango y Quiché
- Región VIII o Petén: Petén

5.4. Población y muestra

Al realizar la limpieza de la base de datos se obtuvo una población de 7,511 donantes a quienes se les realizó la tipificación de los antígenos de Rh (D,C,c,E,e) y K del sistema Kell, durante el período comprendido de 2013 a 2016.

En el presente estudio se analizó la base de datos en su totalidad.

5.5. Aspectos éticos y de propiedad intelectual

Se respetaron los derechos de las personas consagrados en la Declaración Universal de los Derechos Humanos y la Constitución de la República de Guatemala. Así también se siguieron las normas que indicaron las autoridades del Banco de Sangre en donde se colectó la información.

6. RESULTADOS

Durante los años 2013 a 2016 fueron tamizados 7,511 donadores de sangre, siendo en su mayoría hombres (74.33%), como se observa en la Tabla 1. En cuanto al lugar de nacimiento de los donantes, la Región I es donde se obtuvo una mayor proporción (63.68%), seguida de la Región VI (10.36%).

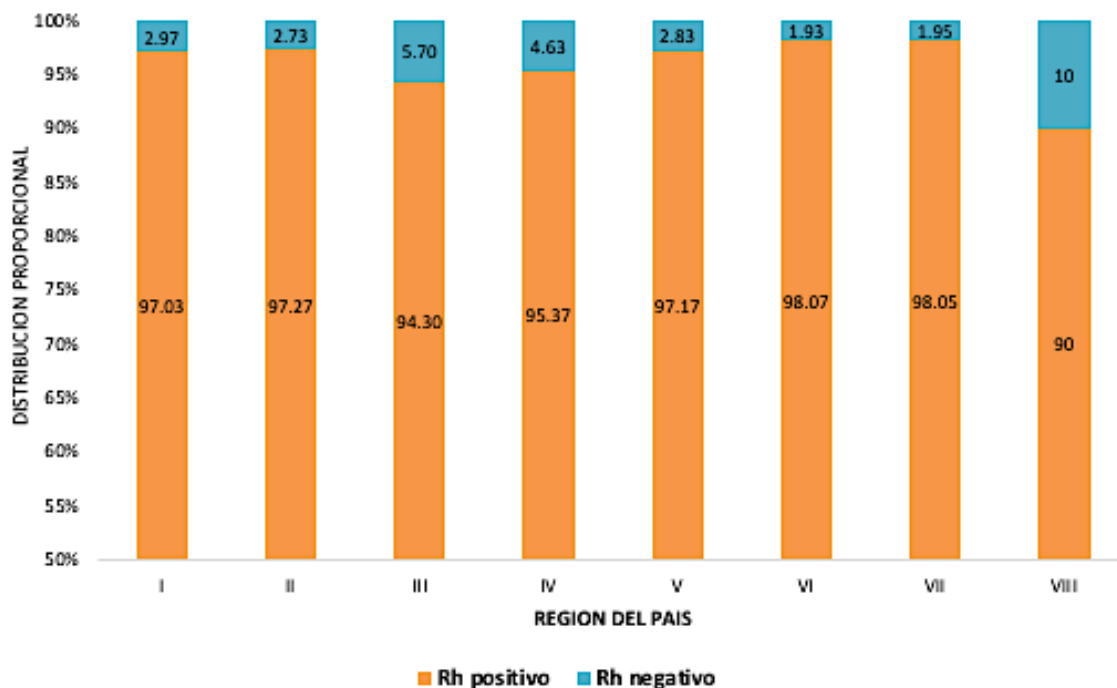
Tabla 1: Características demográficas de los donadores que asistieron al Banco de Sangre del Hospital de Gineco Obstetricia durante el período 2013 a 2016 (N: 7,511)

Característica	n	%	IC 95%
Sexo			
Hombres	5583	74.33	73.33-75.31
Mujeres	1928	25.67	24.69-26.67
Lugar de nacimiento (Región del País* o extranjeros)			
Región I	4783	63.68	62.59-64.76
Región II	183	2.44	2.11-2.81
Región III	193	2.57	2.24-2.95
Región IV	626	8.33	7.73-8.98
Región V	706	9.40	8.76-10.08
Región VI	778	10.36	9.69-11.07
Región VII	154	2.05	1.75-2.40
Región VIII	50	0.67	0.50-0.88
Extranjeros	38	0.51	0.37-0.69

*Regiones: I, Metropolitana; II, Norte; III, Nororiente; IV, Suroriente; V, Central; VI, Suroccidente; VII, Noroccidente; VIII, Petén

En la Gráfica 1 se observa que la distribución porcentual del factor Rh de los donantes en todas las regiones del país, en su mayoría fue D positivo (96.91% IC 95% 96.5-97.28), a excepción de las regiones III y VIII. En relación con los donantes Rh negativo, se encontró una mayor proporción en la región VIII (10% IC 95% 4.35-21.36).

Gráfica 1: Distribución proporcional del factor Rh en la población de donantes que asistieron al Banco de Sangre del Hospital de Gineco Obstetricia durante el período 2013 a 2016, según la región del país donde nacieron



*Regiones: I, Metropolitana; II, Norte; III, Nororienté; IV, Surorienté; V, Central; VI, Suroccidente; VII, Noroccidente; VIII, Petén

La distribución proporcional de los antígenos del sistema Rh evidenció que el más frecuente en los donadores correspondió al antígeno “D” (97%), seguido del antígeno “e” (89%) y en menor proporción “C”, “c” y “E” (77, 71, 61%, respectivamente).

Con relación al fenotipo del sistema Rh (Tabla 2) el más común cuando el antígeno D está presente (Rh positivo) fue CcDEe (32,02 % IC95% 30.96-33.10) y el fenotipo CDe fue el segundo más frecuente (27.11 % IC95% 26.10-28.14). Cuando el antígeno D está ausente (Rh negativo), el fenotipo más frecuente fue cde (87.93% IC95% 83.11-91.52), seguido del fenotipo Ccde (9.91% IC95% 6.70-14.44).

Tabla 2: Distribución proporcional de fenotipo Rh de los donadores que asistieron al Banco de Sangre del Hospital de Gineco Obstetricia durante el período 2013 a 2016

Fenotipo Rh	n	%	IC 95%
Factor Rh positivo (D) (N: 7,279)			
CcDEe	2331	32.02	30.96-33.10
CDe	1973	27.11	26.10-28.14
CcDe	1185	16.28	15.45-17.15
cDE	698	9.59	8.93-10.29
cDEe	675	9.27	8.63-9.96
CDEe	175	2.4	2.08-2.78
cDe	119	1.63	1.34-1.95
CcDE	116	1.59	1.33-1.91
CDE	7	0.1	0.04-0.20
Factor Rh negativo (d) (N: 232)			
cde	204	87.93	83.11-91.52
Ccde	23	9.91	6.70-14.44
cdEe	3	1.29	0.44-3.73
Cde	2	0.86	0.24-3.01

Se estimó la distribución proporcional del fenotipo Rh de acuerdo al lugar de nacimiento de los donantes, encontrándose que en todas las regiones el fenotipo más frecuente cuando el antígeno D está presente, es el que contiene los cuatro antígenos principales (CcEe), a excepción de las regiones III y VIII en donde es el segundo más frecuente (Tabla 3).

Tabla 3: Frecuencia de Fenotipo Rh (D) positivo de acuerdo con el lugar de nacimiento de los donadores que asistieron al Banco de Sangre del Hospital de Gineco Obstetricia durante el período 2013 a 2016

	Región del País*							
	I (4641)	II (178)	III (182)	IV (597)	V (686)	VI (763)	VII (151)	VIII (45)
CDe	26.37 % (1224)	33.71 % (60)	33.52 % (61)	26.97 % (161)	28.72 % (197)	27 % (206)	27.81 % (42)	31.11 % (14)
CcDEe	31.48% (1461)	33.71% (60)	23.63 % (43)	30.32 % (181)	36.15 % (248)	35.78 % (273)	31.79 % (48)	22.22 % (10)
CcDe	17.08 % (793)	8.43 % (15)	16.48 % (30)	20.94 % (125)	12.83 % (88)	12.45 % (95)	11.92 % (18)	22.22 % (10)
cDE	9.43 % (438)	10.11 % (18)	6.59 % (12)	6.20 % (37)	9.33 % (64)	12.71 % (97)	14.57 % (22)	15.56 % (07)
cDEe	10.13% (470)	8.99 % (16)	12.64 % (23)	7.87 % (47)	7.87 % (54)	6.42 % (49)	6.62 % (10)	4.44 % (02)
CDE	0.11 % (05)	0 % (0)	0% (0)	0.17 % (01)	0 % (0)	0.13 % (01)	0 % (0)	0 % (0)
CcDE	1.47 % (68)	3.37 % (06)	0.55 % (01)	1.51 % (09)	1.75 % (12)	2.23 % (17)	1.99 % (03)	0 % (0)
CDEe	2.31 % (107)	1.69 % (03)	2.20 % (04)	2.51 % (15)	2.19 % (15)	2.62 % (20)	5.30 % (08)	2.22 % (01)
cDe	1.62 % (75)	0 % (0)	4.40 % (08)	3.52 % (21)	1.17 % (08)	0.66 % (05)	0 % (0)	2.22 % (01)

*Regiones: I, Metropolitana; II, Norte; III, Nororiente; IV, Suroriente; V, Central; VI, Suroccidente; VII, Noroccidente; VIII, Petén

En cuanto a la distribución proporcional cuando el antígeno D está ausente (Rh negativo), el fenotipo cde fue el de mayor frecuencia en todas las regiones.

Tabla 4: Frecuencia de Fenotipo Rh (d) negativo de acuerdo con el lugar de nacimiento de los donadores que asistieron al Banco de Sangre del Hospital de Gineco Obstetricia IGSS durante el período 2013 a 2016

	Región del País*							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
	(142)	(05)	(11)	(29)	(20)	(15)	(03)	(05)
cde	86.62 %	80 %	90.91 %	93.10 %	100 %	73.33 %	100 %	100 %
	(123)	(04)	(10)	(27)	(20)	(11)	(03)	(05)
Cde	1.41%	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
Ccd	11.97 %	0 %	0 %	6.90 %	0 %	20 %	0 %	0 %
e	(17)	(0)	(0)	(02)	(0)	(03)	(0)	(0)
cdE	0 %	20 %	9.09 %	0 %	0 %	6.67 %	0 %	0 %
e	(0)	(01)	(01)	(0)	(0)	(01)	(0)	(0)

*Regiones: I, Metropolitana; II, Norte; III, Nororient; IV, Surorient; V, Central; VI, Suroccidente; VII, Noroccidente; VIII, Petén

En relación con la distribución proporcional del antígeno K del sistema Kell, se encontró una frecuencia del 2% (IC95% 1.67-2.30), en relación al lugar de nacimiento de los donantes (Tabla 5), se evidenció un mayor porcentaje en la región VIII (4 % IC95% 1.10-13.46).

Tabla 5: Frecuencia de antígeno K de acuerdo con el lugar de nacimiento de los donadores que asistieron al Banco de Sangre del Hospital de Gineco Obstetricia durante el período 2013 a 2016

	Región del País*							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
	(4783)	(183)	(193)	(626)	(706)	(778)	(154)	(50)
	1.90%	1.09 %	2.59 %	3.67 %	1.70 %	1.41 %	0.65 %	4.0 %
	(91)	(02)	(05)	(23)	(12)	(11)	(01)	(02)

*Regiones: I, Metropolitana; II, Norte; III, Nororient; IV, Surorient; V, Central; VI, Suroccidente; VII, Noroccidente; VIII, Petén

7. DISCUSIÓN

Este estudio permitió conocer la distribución proporcional de los antígenos mayores del sistema sanguíneo Rh y del antígeno K, así como las frecuencias de los distintos fenotipos de donadores del banco de sangre del Hospital de Gineco Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social del año 2013 al 2016.

En relación con el lugar de nacimiento de los donantes (Tabla 1), las regiones con mayor frecuencia son la metropolitana (63.68%), suroccidente (10.36%), central (9.40%) y suroriente (8.33%). Esto se debe principalmente a la ubicación del banco de sangre en donde se realizó el estudio y a que las personas que llegan a donar sangre son afiliados o familiares de afiliados.

Los resultados de la estimación de la distribución proporcional de antígenos del sistema Rh, mostraron que, en los 7,511 donadores tipificados, se encontraron que fueron positivo: 7,279 (96.91%) para el antígeno "D", 5,812 (77.38%) para el antígeno "C", 5,354 (71.28%) para el antígeno "c", 4,556 (60.66%) para el antígeno "E", y 6,687 (89.03%) para el antígeno "e". Esta frecuencia es similar a la reportada por otros estudios en donantes de sangre realizados en México (Chargoy et al., 2016), Guatemala (Alvarado, V.; Dubón, 2012), Costa Rica (Navarrete & Segura, 2012) y Chile (Vásquez et al., 2015), en donde el antígeno "e" es el más frecuente después del "D" y el antígeno "E" es el menos frecuente.

Con respecto a la distribución proporcional del fenotipo Rh cuando el antígeno D (Rh positivo) está presente (Tabla 2), el más frecuente fue el fenotipo completo (32.02% IC95% 30.96-33.10), es decir, el que tiene los cinco antígenos mayores del sistema Rh (CcDEe), el segundo más frecuente fue el fenotipo CDe (27.11% IC95% 26.10-28.14), lo cual representa un problema al momento de utilizarse en terapia transfusional porque si un receptor tuviera el fenotipo CDe, que es el segundo más frecuente y recibe células empacadas con fenotipo completo, puede generar una respuesta inmune hacia los antígenos c y E, los cuales son los más antigénicos reportados por la literatura (Roback et al., 2012). En cuanto a la

frecuencia del fenotipo Rh, cuando el antígeno D está ausente (Rh negativo), el más frecuente fue el cde (87.93% IC95% 83.11-91.52), seguido por el Ccde (9.91% IC95% 6.70-14.44), con lo que se observa que una de cada diez personas puede expresar adicionalmente el antígeno C y, si un receptor recibe unidades sanguíneas con dicho fenotipo, se puede exponer al antígeno que él no posee y correr el riesgo de aloinmunización, siendo los receptores más vulnerables los que requieren transfusiones en forma crónica y mujeres embarazadas o en edad reproductiva, en quienes las consecuencias a corto plazo serían el retraso en la entrega de unidades sanguíneas compatibles y a largo plazo, para los primeros, dificultad en la efectividad de la terapia transfusional por no poder administrar hemocomponentes totalmente compatibles y, en las mujeres, mayor riesgo en los embarazos de desarrollar enfermedad hemolítica del recién nacido.

En cuanto al fenotipo Rh y, de acuerdo con el lugar de nacimiento de los donantes (Tabla 3 y 4), se observa que solo en la región nororiente el fenotipo CDe es el de mayor frecuencia (33.52%), seguido del fenotipo CcDEe (23.63%), a diferencia de las demás regiones donde el fenotipo completo es el más frecuente. Esta tendencia se puede deber a la mezcla genómica de los pueblos aborígenes con los europeos como resultado de la colonización en el siglo XVI. Con esta información se puede inferir que existe riesgo de aloinmunización por antígenos del sistema Rh sin importar la región del país.

En relación con el sistema sanguíneo Kell, es de alto interés conocer la frecuencia de su principal antígeno (K) en la población, por ser el tercero en importancia clínica (Thakral, Saluja, Sharma, Marwaha, & Sriphaisal, 2010).

La frecuencia del antígeno K fue de 2%, en diversos textos se reparten frecuencias en poblaciones que fluctúan del 2 al 9 % para el antígeno K, (Alvarado, V.; Dubón, 2012), (Vásquez et al., 2015), (Chargoy et al., 2016). En cuanto a la frecuencia por región se observa que está presente en todas las regiones y mayoritariamente en Petén (4%), suroccidente (3.67%) y nororiente

(2.59%). A partir de esta información se puede observar que la frecuencia es similar a el Rh negativo y, debido a su importancia clínica, es necesario realizar su caracterización como medida de prevención de aloinmunización (Pandey, Das, & Chaudhary, 2014).

En un estudio retrospectivo realizado en 2008, para determinar si los pacientes hematooncológicos inmunizados con transfusiones de concentrados de glóbulos rojos difieren de otras cohortes de pacientes con respecto a esta fuerte respuesta inmune frente a antígenos clínicamente relevantes Rh, KELL, FY, JK y MNS; se encontró que 25 de 115 pacientes inmunizados (21.7%), 30 formaron anticuerpos adicionales después de una cantidad mediana de 7 unidades de concentrados de glóbulos rojos transfundidas. El intervalo mediano entre la detección de anticuerpos primarios y adicionales fue de 4 meses (Schonewille, de Vries, & Brand, 2009).

Los pacientes que previamente han sido inmunizados, pero los niveles de anticuerpos son bajos y no se detectan serológicamente, luego de 5 a 7 días después de una transfusión pueden desarrollar hemólisis tardía. En algunos casos este tipo de reacción se presenta a los 14 ó 23 días posterior a la transfusión. Los antígenos implicados pertenecen principalmente a los sistemas Rh, Kidd, Duffy y Kell (Radillo González, 2017).

Efectuar la fenotipificación de varios antígenos para todos los pacientes y unidades de sangre donadas, como estrategia para reducir la aloinmunización, sin duda agrega costos a los sistemas de salud. No obstante, los beneficios que otorga el aumento del número de antígenos fenotipados en unidades de sangre son mayores que el costo a asumir, ya que permite evitar retrasos en la entrega de unidades sanguíneas, una transfusión más segura, disminuye la mortalidad y la morbilidad por reacciones postransfusionales, aumenta el éxito terapéutico de la transfusión sanguínea, disminuyen los costos día/cama por hospitalización y por requerimiento de medicamentos, contribuye a dar un mejor diagnóstico a los

pacientes que han sido aloinmunizados y permite racionalizar los hemocomponentes (Bautista, Rivero, Alvarez, & Romero, 2012).

8. CONCLUSIONES

- 8.1. La frecuencia de los antígenos C, c, E, e del sistema Rh, y antígeno K del sistema Kell en donantes que asistieron al banco de sangre del Hospital de Gineco Obstetricia de la ciudad de Guatemala durante el período 2013 a 2016 fue de 77.38%, 71.38%, 60.66%, 89.03% y 2%, respectivamente.
- 8.2. El fenotipo Rh más frecuente en la población de donantes analizada fue el CcDEe, cuando el antígeno D está presente (Rh positivo).
- 8.3. El fenotipo Rh más frecuente en la población de donantes analizada fue el cde, cuando el antígeno D está ausente (Rh negativo).
- 8.4. Los fenotipos Rh más frecuentes son los que expresan los antígenos del sistema Rh, que son los más inmunogénicos de acuerdo con lo reportado por la literatura.
- 8.5. De acuerdo con el lugar de nacimiento de los donantes, el fenotipo más frecuente en todas las regiones, a excepción de las regiones III y VIII, fue el CcDEe.
- 8.6. De acuerdo con el lugar de nacimiento de los donantes, el fenotipo más frecuente en la región III y VIII fue el CDe.
- 8.7. De acuerdo con el lugar de nacimiento de los donantes, el antígeno K se identificó en todas las regiones del país, fue más frecuente en la región I.
- 8.8. En todas las regiones del país existe riesgo de aloinmunización debida a los antígenos C,c,D,E,e y K de los sistemas Rh y Kell, respectivamente.

9. RECOMENDACIONES

- 9.1. Realizar otros estudios para estimar la distribución proporcional de los diferentes fenotipos del sistema Rh en las regiones del país, a excepción de la región metropolitana, para conocer la diversidad antigénica de la población del interior.
- 9.2. Realizar estudios para estimar la frecuencia de la aloinmunización de pacientes transfundidos en los hospitales donde se realizan las transfusiones con fenotipo Rh y K compatible y donde no se realiza dicha prueba, para comparar la eficacia de su realización.
- 9.3. Incluir al panel de pruebas que se realiza a donantes y pacientes, la tipificación de antígenos CcEe y K.
- 9.4. Si por razones económicas no es posible realizar de manera universal la tipificación de antígenos Rh y K, realizarla únicamente en pacientes que por su diagnóstico van a ser crónicamente transfundidos y en mujeres en edad reproductiva, realizar dicha caracterización a los donadores con grupo sanguíneo mas frecuente.
- 9.5. Cambiar el sistema de donación, de reposición por donación voluntaria habitual, para crear base de datos de fenotipo Rh y K, y así, solo realizar el fenotipo al donante en la primera donación.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbas, A., Lichtman, A., & Shiv, P. (2012). *Inmunología celular y molecular*. Barcelona, España: Elsevier. Recuperado el 21 de septiembre del 2017 de <https://doi.org/10.1016/B978-84-8086-916-4.00025-1>
- Alcaraz, J., Bonilla, R., Luna, J., Montes, M., Sánchez, R., & Chávez, M. (2007). Investigación en el trabajo diario de inmunohematología. Fenotipos eritrocitarios y protocolo para encontrar sangre compatible en pacientes con aloanticuerpos antieritrocitos. *Gaceta Medica de Mexico*, 143, 23-27.
- Alonzo, B. (2008). *Rastreo piloto de anticuerpos irregulares de pacientes que reciben transfusiones en el banco de sangre del Hospital General San Juan de Dios*. (Tesis de Químico Biólogo). Recuperado el 18 de junio del 2017 de http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2707.pdf
- Alvarado, V.; Dubón, M. (2012). *Tipificación de antígenos eritrocitarios del sistema Rh y Kell en donadores de sangre que asistieron a dos hospitales de la ciudad de Guatemala en el año 2009 y 2010*. (Tesis de Químicas Biólogas). Recuperado el 03 de abril del 2017 de http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3313.pdf
- Alves, V., Martins, P., Soares, S., Araújo, G., Schmidt, L., Costa, S., & Moraes, H. (2012). Alloimmunization screening after transfusion of red blood cells in a prospective study. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. Recuperado el 18 de junio del 2017 de <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20120051>
- Arbeláez, C. (2009). Fundamentos de genética e inmunología para bancos de sangre y medicina transfusional. *Medicina & Laboratorio*, 15, 32.
- Baptista, H. (2005). El sistema Rh, una mirada a fondo. *Revista médica del IMSS*, 43, 2-3.
- Barba, J., & Suárez, E. (2015). Transfusión de paquete globular. Del beneficio clínico real a la inadecuada prescripción. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*. Recuperado el 21 de septiembre del 2017 de <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=55991>
- Bautista, J., Rivero, F., Alvarez, F., & Romero, E. (2012). Importancia de la Serotipificación Completa en Donantes. *6º Ciclo Internacional De Conferencias De La Calidad. México: Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional (GCIAMT)*.

- Bernard, J. (2005). *El laboratorio en el diagnóstico clínico*. España: Editorial Marbán.
- Biorad. (2012). *DiaClon Rh-Subgroups + K [folleto]*. Suiza.
- Chargoy, E., Azcona, M., & Ramírez, R. (2016). Prevalencia del antígeno Kell (K +) en muestras obtenidas en un banco de sangre. *Revista de hematología*. Recuperado el 15 de junio del 2017 de <https://doi.org/http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2016/re162g.pdf>
- Contreras, M., & Martínez, M. (2015). Medicina Transfusional En El Siglo XXI. *Revista Médica Clínica Las Condes*. Recuperado el 03 de abril del 2017 de <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.11.002>
- Cortés, A., León, G., Muñoz, M., & Jaramillo, S. (2012). *Aplicaciones y prácticas de la medicina transfusional Tomo I*. Colombia: Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional.
- Cortina, L., & López, M. (2000). Utilización de la sangre y sus componentes celulares. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 16 (No. 2), 78-89.
- Cruz, C., & Alcívar, W. (2016). *Reducción de las complicaciones transfusionales inmediatas y tardías mediante la aplicación del sistema de hemovigilancia a pacientes atendidos por el servicio de Medicina Transfusional del hospital Provincial General Docente de Riobamba en el período Enero a Junio del 2014*. (Tesis de Licenciatura en Laboratorio Clínico e Histopatología). Recuperado el 20 de septiembre del 2017 de <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/1676>
- Cruz, J. (2010). Caracterización genotípica del gen RHCE. *México: Instituto Politécnico Nacional*.
- González, J. (2005). Grupos sanguíneos y enfermedad. *Medicina Clínica*, 125(No. 10), 382-388.
- López, M. (2014). *Patologías mas frecuentes asociadas a la formación de antígenos y anticuerpos eritrocitarios*. (Tesis de Maestría en Ciencias en Patología). Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, & Programa de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre. Normas técnicas medicina transfusional y bancos de sangre (2007). Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

- Navarrete, R., & Segura, D. (2012). Frecuencia de fenotipos del sistema Rh-Hr en donantes Rh negativos en el hospital San Vicente de Paúl. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 69(No. 601), 143-147.
- Pandey, H., Das, S., & Chaudhary, R. (2014). Red cell alloimmunization in transfused patients: A silent epidemic revisited. *Asian Journal of Transfusion Science*. Recuperado el 18 de junio del 2017 de <https://doi.org/10.4103/0973>
- Peralta, Z., Estrada, C., & González, Y. (2015). *Importancia de anticuerpos irregulares en Medicina Transfusional*. (Tesis de Licenciatura en Bioanálisis Clínico). Recuperado el 21 de septiembre del 2017 de <http://repositorio.unan.edu.ni/1037/>
- Pliego, C., & Flores, G. (2012). Evolucion de la transfusión sanguínea. *Rev Fac Med UNAM*. Recuperado el 07 de junio del 2017 de <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2012/un121h.pdf>
- Radillo González, A. (2017) *Medicina Transfusional*. . (3ra. ed). México: Editorial Prado.
- Roback, J., Grossman, B., Harris, T., & Hillyer, C. (2012). *Manual técnico* (17^a ed.). Argentina: American Association of Blood Banks.
- Schonewille, H., de Vries, R. R. P., & Brand, A. (2009). Alloimmune response after additional red blood cell antigen challenge in immunized hematocology patients. *Transfusion*. Recuperado el 10 de abril del 2018 de <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01980.x>
- Thakral, B., Saluja, K., Sharma, R. R., Marwaha, N., & Sripaisal, T. (2010). Phenotype frequencies of blood group systems (Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, P, Lewis, and Lutheran) in north Indian blood donors. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. Recuperado el 25 de agosto del 2017 de <https://doi.org/10.1016/j.transci.2010.05.006>
- Ulloa, A. (2013). *Análisis retrospectivo de la frecuencia y tipo de anticuerpos irregulares en donantes voluntarios de sangre en el hemocentro de la Cruz Roja Ecuatoriana, Quito 2009-2012*. (Tesis de Licenciatura en Bioanálisis Clínico). Recuperado el 15 de junio del 2017 de <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/5684>
- Vásquez, M., Castillo, D., Pavez, Y., Maldonado, M., & Mena, A. (2015). Frecuencia de antígenos del sistema sanguíneo Rh y del sistema Kell en donantes de sangre. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. Recuperado el 28 de octubre del 2017 de <https://doi.org/sci-hub.cc>


Villa, M., & Pérez, R. (2011). aloinmunización en pacientes dependientes de transfusión de glóbulos rojos: revisión sistemática. *Hechos Microbiol.* Recuperado el 18 de junio del 2017 de <http://www.udea.edu.co/hm>

Zamudio, L. (2003). Reacciones transfusionales. *Gac Med Mex.* Recuperado el 18 de junio del 2017 de <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2003/gms033s.pdf>



Sonia Cecilia González Chamalé

AUTORA



MSc. María Ernestina Ardón Quezada

DIRECTORA



Dr. Rubén Daríel Velásquez Miranda

DECANO