

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA



Prevalencia de anticuerpos irregulares en donantes
del Banco de Sangre de Córdoba, Montería
2012-2015

Correa Ortega Andrea
Hoyos González Kenia María

MONTERÍA- CÓRDOBA

2016

**PREVALENCIA DE ANTICUERPOS IRREGULARES EN DONANTES DEL
BANCO DE SANGRE DE CÓRDOBA, MONTERÍA 2012-2015**

CORREA ORTEGA ANDREA
HOYOS GONZÁLEZ KENIA MARÍA

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE PREGRADO EN BACTERIOLOGÍA

DIRECTOR:
ROSSANA VILLEGAS GRACIA Msc

CODIRECTOR:
MARY ESTELLA ROLÓN TOLEDO Bsc

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA BACTERIOLOGÍA
MONTERÍA- CÓRDOBA
2016

Dedicatoria

Al todo poderoso celestial quien me permitió transformar mi camino, me brindó sabiduría y me guió durante este maravilloso recorrido.

A mi madre quien me dio la vida y a mi abuela; porque juntas forjaron mi carácter, tallaron mis virtudes, llenaron mi vida de amor y motivos para superarme y brindarles siempre lo mejor.

A mis excelentes profesores pues fueron sus numerosos conocimientos y consejos los que me permitieron enamorarme de la Bacteriología, querer ser una gran profesional y superarme.

A mi compañera de tesis, mi amiga y colega; por su valiosa amistad, su gran compañía, por su incansable entrega y dedicación, juntas podemos decir ¡LO LOGRAMOS!

Andrea Correa Ortega

A Dios por todas las cosas que me ha brindado, por darme fortaleza, guiar todos mis pasos día a día y así permitir alcanzar mis metas.

A mis padres, por su apoyo incondicional, por confiar en mí y darme la oportunidad de estudiar en la universidad, por brindarme todo su amor, por enseñarme a lograr lo que me propongo y estar a mi lado cuando más los necesito.

A mis hermanas y familiares porque todos en algún momento me impulsaron a seguir adelante.

A todos mis profesores por sus valiosos conocimientos compartidos, a mi excelente amiga Andrea por estar a mi lado en buenos y malos momentos durante el transcurso de la carrera, por todo su apoyo y por su sincera y valiosa amistad.

Kenia Hoyos González

Agradecimientos

Al finalizar el trabajo de grado expresamos nuestros agradecimientos a las siguientes personas o entidades que de una u otra forma hicieron posible el desarrollo de esta investigación:

Agradecemos inicialmente a la Universidad de Córdoba por abrirnos la puerta a nuestra carrera, porque se convirtió en nuestro segundo hogar, nuestra alma mater y nos brindó lo necesario cada día para lograr una meta más en nuestro proyecto de vida... Ser buenas profesionales; al cuerpo de docentes por su atención y enseñanza en todo el desarrollo del pregrado.

Al Banco de Sangre y a nuestra coodirectora Mary Estella por brindarnos sus conocimientos, su apoyo y su colaboración no solo en el desarrollo de nuestra tesis si no en nuestro camino durante la carrera.

Y finalmente debemos agradecer de manera muy especial y de corazón a nuestra directora Rossana Villegas Gracia, ha sido un privilegio poder contar con su ayuda. Gracias por aceptarnos para realizar esta tesis de pregrado, por su dedicación, por guiarnos en el proceso estando siempre atenta a nuestras inquietudes, por su criterio, orientación y apoyo en nuestra labor.

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN.....	8
2. ABSTRACT.....	9
3. INTRODUCCIÓN.....	9
4. OBJETIVOS:.....	13
4.1. Objetivo general:	13
4.2. Objetivos específicos:.....	13
5. MARCO TEÓRICO	14
A. Historia.....	14
1. Transfusión sanguínea	14
2. Descubrimiento de los grupos sanguíneos	15
3. Aloinmunización	16
B. Inmunohematología:	17
1. Antígenos:	17
2. Anticuerpos:.....	19
2.2. Tipos de anticuerpos contra antígenos sanguíneos.	22
2.3. Importancia de los anticuerpos en la medicina transfusional.....	25
C. Antígenos y anticuerpos de los Grupos sanguíneos.....	26
1. ¿Qué son los grupos sanguíneos?	26
2. Genética de los grupos sanguíneos	27
3. Clasificación de los Grupos sanguíneos	28
D. Anticuerpos de los glóbulos rojos en la enfermedad	40
1. Reacciones adversas a la transfusión	40
2. Enfermedad hemolítica del feto o del recién nacido.	42
6. DISEÑO METODOLÓGICO.....	43
4.1. Tipo de estudio.....	43
4.2. Muestra de estudio.....	43
4.3. Metodología.....	43
4.3.1. Criterios de inclusión y exclusión.....	43
4.4. Análisis estadístico.....	44
7. RESULTADOS	45
8. DISCUSIÓN.....	57

9. CONCLUSIÓN.....63
10. REFERENCIAS.....64

CONTENIDO DE TABLAS

Tabla 1. Subclases de IgG y sus características .	20
Tabla 2. Diferencias entre los anticuerpos IgG e IgM .	21
Tabla 3. Clasificación de la población de donantes de sangre con respecto a la edad.	45
Tabla 4. Clasificación de los donantes de sangre de acuerdo al género.	46
Tabla 5. Frecuencia absoluta y relativa de los grupos sanguíneos presentes en los donantes de sangre.	47
Tabla 6. Clasificación del total de donantes de acuerdo al grupo ABO y Rh.	48
Tabla 7. Clasificación de la totalidad de donantes de acuerdo a los rastreos de anticuerpos irregulares.	49
Tabla 8. Características sociodemográficas de la muestra en estudio.	50
Tabla 9. Porcentajes de los anticuerpos irregulares encontrados en la población de estudio.	50
Tabla 10. Clasificación de los anticuerpos irregulares hallados en donantes según el género en Montería 2012- 2015.	51
Tabla 11. Frecuencia de los grupos sanguíneos en donantes con RAI positivo.	52
Tabla 12. Antecedentes previos de transfusión en donantes con RAI positivo.	53
Tabla 13. Número de embarazos que han tenido las donantes con rastreo de anticuerpos irregulares positivo.	55
Tabla 14. Anticuerpos irregulares en pacientes con antecedentes de embarazos y transfusión.	56
Tabla 15. Prevalencia específica de anticuerpos irregulares por sexo, grupo sanguíneo y comparación según la edad.	56

CONTENIDO DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de la población de donantes de acuerdo a la edad.....	45
Figura 2. Distribución gráfica por años de los donantes de sangre de acuerdo al género.....	46
Figura 3. Frecuencia absoluta de los donantes de acuerdo al grupo sanguíneo ABO y Rh.....	48
Figura 4. Distribución porcentual del grupo ABO y Rh en donantes con RAI positivo.....	53
Figura 5. Clasificación por género de los donantes con anticuerpos irregulares de acuerdo a los antecedentes de transfusiones sanguíneas.	54
Figura 6. Donantes con Rastros de Anticuerpos Irregulares positivos clasificadas por antecedentes de embarazo.	54

1. RESUMEN

Objetivo: determinar la prevalencia de anticuerpos irregulares en donantes del Banco de sangre de Córdoba en Montería durante el periodo de 2012 a 2015.

Diseño metodológico: estudio retrospectivo y descriptivo, donde la población fue conformada por los registros de donantes del Banco de Sangre durante 2012-2015; se seleccionó como muestra aquellas personas que presentaron Rastros de Anticuerpos Irregulares (RAI) positivo. Los datos fueron organizados en tablas y analizados en el software Statistical Package for the Social Sciences SPSS 21,0, Microsoft Excel y en Epidat versión 3,1 y se tomó como significativos valores inferiores a 0,05.

Resultados: Entre el año 2012 y 2015, se presentaron 35148 donantes en el banco de sangre, de los cuales 71 donantes tenían RAI positivo, determinándose una prevalencia de 0,2% con un intervalo de confianza entre 0,15 y 0,25%, según el sexo se encontró que en los hombres la prevalencia fue menor a la global (0,1%), mientras que en las mujeres fue mayor en la específica (0,8%). Los aloanticuerpos más frecuentemente identificados fueron anti-M (27,78%), anti-Le^a (20,83%), anti-D (9,72%) y anti-E (8,33%). De las 31 mujeres con anticuerpos irregulares el 61,3% había estado en embarazo; en relación a las transfusiones se encontró que el 49,3% de las personas había donado previamente y el 9,9% recibió transfusiones previas.

Conclusión: La prevalencia de anticuerpos irregulares en donantes de un Banco de Sangre en Montería fue baja (0,2%); los más frecuentemente identificados fueron anti- M, anti- Le^a y anti-D. Determinar la presencia de aloanticuerpos en la sangre de donantes es importante para proporcionar componentes sanguíneos compatibles y evitar reacciones adversas a la transfusión.

Palabras clave: Anticuerpos irregulares, componentes sanguíneos, reacciones adversas a la transfusión.

2. ABSTRACT

Objective: To determine the irregular antibodies prevalence in donors of the Córdoba Blood Bank in Monteria during the period between 2012 to 2015.

Methods: retrospective and descriptive study, wherein the population consists in donor records of the blood bank during 2012-2015. As sample were selected those people who had positive irregular antibodies screening test. Data were organized in tables and analyzed on Statistical Package for the Social Sciences SPSS 21,0 software, Microsoft Excel and Epidat version 3,1 and lower values to 0.05 were taken as significant.

Results: between 2012 and 2015, 35148 donors were presented at the blood bank, of which 71 donors has positive irregular antibodies screening, determining a global prevalence of 0,2% with a confidence interval between 0,15 and 0,25%, according to gender it was found that men prevalence was lower than the global prevalence (0.1%), while in women the specific was higher (0,8%). The most frequently identified alloantibodies were anti-M (27,78%), anti-Le^a (20,83%), anti-D (9,72%) and anti-E (8,33%). Of 31 women with irregular antibodies, 61.3% had been pregnant; regarding to transfusions it was found that 49.3% of people had previously donated and 9.9% received previous transfusions.

Conclusions: the irregular antibodies prevalence in donors of a blood bank in Monteria was low (0,2%); The most frequently identified were anti- M, Anti- Lea and Anti-D. To determine the presence of alloantibodies in blood donors it is important to provide compatible blood components avoiding adverse transfusion reactions.

Keywords: irregular antibodies, blood components, adverse reactions to transfusion.

1. INTRODUCCIÓN

A finales del siglo XIX y comienzos del siglo XX, Karl Landsteiner observó que al mezclar la sangre de dos personas, en ocasiones los glóbulos rojos se aglutinaban formando grumos visibles¹, evento que dió bases para el descubrimiento de los grupos sanguíneos y el desarrollo de la primera prueba para examinar el grupo ABO en donantes en 1911 por Ruben Ottenberg, lo cual disminuyó las muertes asociadas a las transfusiones².

En 1921 Unger reportó reacciones transfusionales entre grupos ABO y pruebas adicionales que excluían la posibilidad de que el suero del receptor aglutinara con los glóbulos rojos del donante, así mismo fueron reportados casos de nacidos muertos hidrópicos, dando los primeros indicios para el descubrimiento de los anticuerpos irregulares³.

Con el desarrollo de la prueba antiglobulina indirecta en 1945 o conocida como prueba de Coombs, se pudo detectar la presencia de los aloanticuerpos causantes de reacciones adversas a la transfusión y al descubrimiento de los antígenos de superficie de los glóbulos rojos, de los que a la fecha se han descrito 285, clasificados en 29 sistemas y de 38 antígenos de alta o baja frecuencia que no cumplen criterios para ser clasificados en un sistema particular⁴.

Los anticuerpos son proteínas plasmáticas, productos de la respuesta inmune del organismo al reaccionar con antígenos; los cuales definen los grupos sanguíneos, pueden ser aloanticuerpos que a su vez se clasifican en naturales o irregulares, estimulados por procesos de transfusión o embarazos; autoanticuerpos que reaccionan contra antígenos propios del organismo y anticuerpos heterólogos^{5,6}.

Los procedimientos de transfusión sanguínea son una herramienta terapéutica en la práctica médica actual, cuya finalidad es el mejoramiento de los pacientes con

enfermedades relacionadas con alteración o deficiencia de algún componente sanguíneo, pero no están exentos de complicaciones⁷. Dentro de estas complicaciones se encuentran las reacciones adversas transfusionales (RAT), que son una respuesta indeseada e imprevista asociada a los componentes sanguíneos que se presenta durante o después de la transfusión (agudas o tardías)^{7,8}; pueden estar asociadas a diferentes factores ya sean propios del receptor, de los hemocomponentes o por desviación de los procedimientos operativos⁸; los pacientes pueden presentar ictericia, fatiga y disminución de la hemoglobina⁹, se estima que por lo menos el 20% de las transfusiones sanguíneas presentan alguna clase de reacción adversa y que el 0,5% son casos de mayor gravedad o severos⁷.

Otra posible consecuencia de la transfusión es la producción de anticuerpos irregulares, fenómeno conocido como aloinmunización². La mayoría de estos anticuerpos son capaces de destruir los glóbulos rojos que expresen en su membrana el antígeno correspondiente, generando crisis hemolíticas. Muchos estudios han confirmado la frecuencia de aloinmunización en diferentes tipos de poblaciones; las enfermedades dependientes de transfusión han demostrado presencia elevada de anticuerpos, entre las que se encuentran la talasemia con frecuencias entre 5- 30%^{9,10,11}; enfermedad de células falciformes entre 20- 50%^{12,13} y se han detectado en 0,8% de los donantes de sangre¹⁴.

Dentro de los anticuerpos irregulares más comunes están aquellos que se generan contra los sistemas Rh, Kidd, MNSs, P1, Duffy, Kell, Lewis y Diego⁶, de los cuales el antígeno-D es el más inmunogénico y provoca el 80% de aloinmunización en personas inmunocompetentes².

La aloinmunización de los glóbulos rojos también es causante de la enfermedad hemolítica del recién nacido, que surge por el paso a través de la placenta de anticuerpos IgG maternos dirigidos contra eritrocitos fetales, la frecuencia global

de aloinmunización materna varía de 0,04 % a 2,7 %¹⁵; en un estudio realizado en gestantes en Bogotá, Colombia se encontró una prevalencia de 1,2%¹⁶.

La presencia de anticuerpos irregulares dificulta la actividad de encontrar sangre compatible, lo que en ocasiones provoca retrasos de las transfusiones en los pacientes, además de las reacciones adversas; así, es de importancia realizar estudios en áreas geográficas puesto que los anticuerpos varían debido a diversas características como la raza, la edad, el género y las enfermedades presentes en la población, para conocer la prevalencia y especificidad de estos, con el fin de mejorar las gestiones previas a las transfusiones sanguíneas, evitar el riesgo de presentación de reacciones adversas, la sensibilización por embarazos, facilitar la correcta selección del donante en relación a las características del receptor y ayudaría a contribuir con información importante en el área de la inmunohematología.

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo, con el objetivo de determinar la prevalencia de anticuerpos irregulares en una población conformada por los registros de donantes del Banco de sangre de Córdoba en Montería durante 2012 a 2015, como muestra se seleccionaron todas las historias que presentaran rastreos de anticuerpos irregulares (RAI) positivos; los datos fueron organizados en tablas para el posterior análisis en el programa estadístico SPSS versión 21, Epidat versión 3,1 el programa Microsoft Excel, los resultados se expresaron en media, valores absolutos y porcentuales.

2. OBJETIVOS:

4.1. Objetivo general:

Determinar la prevalencia de anticuerpos irregulares en donantes del Banco de sangre de Córdoba en Montería durante el periodo de 2012 a 2015.

4.2. Objetivos específicos:

- Describir las características socio-demográficas de todos los donantes del Banco de sangre de Córdoba durante el periodo 2012 a 2015.
- Identificar la frecuencia de anticuerpos irregulares en la población de donantes.
- Explorar la relación de los anticuerpos irregulares con características sociodemográficas.
- Clasificar los donantes de acuerdo al grupo ABO y relacionarlos con la presencia de anticuerpos irregulares.
- Explorar relación de anticuerpos irregulares con antecedentes de embarazos, abortos, transfusiones y enfermedades.

5. MARCO TEÓRICO

A. Historia

1. Transfusión sanguínea

Desde el principio de la historia de la humanidad la sangre ha producido una extraña fascinación en la mente de los seres humanos, puesto que ha sido referida como la esencia de la vida; en la antigüedad fue descrita como un líquido capaz de curar casi cualquier cosa, los gladiadores romanos bebían sangre para curarse, los faraones Egipcios se bañaban en sangre como cura para la elefantiasis y Galeano la indicaba como tratamiento para la rabia¹⁷.

La transfusión sanguínea es citada en diferentes manuscritos Hebreos, cuando médicos intentaron curar al general Naam, líder de los ejércitos del rey de Siria de lepra reemplazando su sangre por la de un soldado sano, pero la idea tomó fuerza al creer que transfundir sangre de una persona joven a una anciana podría revitalizarlo¹⁷. Una transfusión documentada en 1492 al Papa Inocencio VIII por presentar insuficiencia renal crónica, la sangre fue extraída de 3 niños de 10 años autorizados por sus propias familias mediante el pago de un ducado de oro para cada una, fue administrada al Papa probablemente como un brebaje, con desafortunado resultado que tanto el Papa como los niños fallecieron¹⁸.

La publicación sobre la propuesta de la circulación sanguínea por William Harvey en 1628, permitió el desarrollo de la transfusión y una verdadera revolución terapéutica¹⁹. La venopunción era desconocida hasta que Christopher Wren¹⁷ en 1656 infundió soluciones de vinos y eméticos en perros. Fue así como Richar Lower realizó la primera transfusión arterio-venosa entre perros; en 1666 y 1667 fue reportada la primera transfusión con sangre animal transfundida a humanos por el francés Jean Denis, el cual describió la transfusión de cuatro pacientes con sangre de oveja^{18, 20}.

Tras la descripción de la reacción hemolítica transfusional intravascular aguda por Jean Baptiste Denis y la muerte de personas por este hecho; la Facultad de Medicina de Paris prohibió por medio de un decreto la utilización de la transfusión sanguínea, desapareciendo esta práctica médica por 150 años¹⁷. La fecha histórica que se le debe asignar a la primera transfusión directa de sangre humana es el 22 de diciembre de 1818 en la cual el inglés James Blundell leyó un informe a la Sociedad Medico Quirúrgica de Londres sobre la transfusión de sangre que realizó con el célebre cirujano Henry Cline, de los efectos positivos de la transfusión en revertir la hipovolemia y concluyó que eran adecuadas en casos de hemorragias posparto²¹.

Entre 1818 y 1829 Blundell y sus colegas realizaron un total de 10 transfusiones utilizando sangre humana, de las cuales no más de cuatro fueron exitosas, realizando reportes de hemólisis intravascular²¹. Con el paso del tiempo se fueron desarrollando diferentes mecanismos para el uso de las transfusiones, y fue aceptada como parte de los procedimientos médicos, sin embargo, debido a los riesgos solo se debía implementar de manera ocasional¹⁷.

2. Descubrimiento de los grupos sanguíneos

Con el descubrimiento de los grupos sanguíneos en 1900 por Karl Landsteiner un inmunólogo y patólogo austriaco, se sentaron las bases de la práctica médica moderna en la transfusión de sangre²². En el año 1901, Landsteiner describió el fenómeno de aglutinación de la sangre humana normal; al mezclar los sueros y las células de diferentes individuos, dedujo que el fenómeno tenía bases inmunes, se encontró que hay sustancias en la sangre, antígenos y anticuerpos, que inducen la formación de grumos de los glóbulos rojos cuando se añaden las células de un tipo a los de otro tipo²³.

Landsteiner descubrió que la aglutinación de la sangre es una reacción inmunológica que se produce cuando el receptor de la transfusión sanguínea tiene

anticuerpos en contra de los glóbulos rojos del donante, determinó la presencia de dos antígenos A y B, y dos anticuerpos anti-A y anti-B; lo que fue suficiente para proporcionar una explicación para tres grupos sanguíneos A, B y O²⁴. Sugirió que los eritrocitos podían o no tener antígenos A o B; esta teoría indicó que el suero del individuo no contenía anticuerpos para los antígenos presentes en sus propias células, pero que tanto anti-A y anti-B estaban presentes en el suero del grupo sanguíneo O puesto que los antígenos se encontraban ausentes en los glóbulos rojos²⁴. Como resultado de sus observaciones realizó la que ha sido la mayor contribución en el campo de la inmunohematología: la descripción de los grupos sanguíneos del sistema ABO¹⁷.

En el año de 1902 dos colegas de Landsteiner, Alfred von Decastello y Adriano Sturli reportaron el hallazgo del grupo AB, el menos frecuente de los grupos sanguíneos conocidos²⁵. En este sistema están presentes los antígenos A y B sobre los glóbulos rojos del individuo y el suero no contiene ninguno de los anticuerpos: anti- A y anti-B²⁴.

En 1927 Landsteiner y Levine reportaron los grupos sanguíneos M, N y P²⁶; en 1939 Levine y Stetson realizaron una publicación sobre el reporte de un caso describiendo la enfermedad hemolítica del recién nacido²⁷, en 1940 Landsteiner y Weiner descubrieron el grupo sanguíneo asociado a la enfermedad que posteriormente tuvo por nombre sistema Rh²⁴.

3. Aloinmunización

El primero en proponer la práctica de la selección del donante por grupos sanguíneos fue Hektoen en Chicago, pero Ruben Ottenberg dando créditos a la introducción hecha por Hektoen, realizó extensivos estudios de isoaglutinación, introdujo la tipificación ABO en pacientes y donantes antes de las transfusiones y fue el primero en realizar pruebas de compatibilidad antes de las transfusiones reduciendo en gran medida las muertes asociadas a la terapia transfusional²⁸.

En 1921, Unger informó reacciones de transfusión entre grupos ABO y recomendó pruebas adicionales para excluir la posibilidad de que el suero de un receptor aglutinara glóbulos rojos del donante, ahora conocido como aloanticuerpos irregulares³.

En 1908, Moreschi descubrió el principio de la prueba de la antiglobulina en animales, pero murió en la Primera Guerra Mundial y su descubrimiento se perdió hasta 1945 cuando Coombs la redescubrió y la introdujo en la práctica médica, aumentando la seguridad en las transfusiones e incrementando la identificación de aloanticuerpos causantes de reacciones adversas o de enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN)^{3, 17}.

B. Inmunohematología:

La inmunohematología es parte de la hematología que se encarga de estudiar las características antigénicas de las células sanguíneas y la relación con los anticuerpos específicos, por lo cual es fundamental para los estudios de compatibilidad entre donantes y pacientes, así permite llevar a cabo procesos previos adecuados para la trasfusión de sangre²⁹.

1. Antígenos:

Un antígeno es cualquier sustancia, reconocida como extraña en el organismo y que es capaz de provocar respuestas inmunológicas³⁰, que induce la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B o de citoquinas por los linfocitos T³¹. Los antígenos de los grupos sanguíneos son cadenas de carbohidratos o proteínas que se encuentran unidos a diversos componentes de la membrana de los glóbulos rojos³².

La región del antígeno conocida como epítope es complementaria al sitio de combinación con el anticuerpo, esta parte del determinante antigénico que se

enlaza fuertemente se llama grupo inmunodominante³³. El número y la localización de los determinantes antigénicos varían de sistema en sistema y se correlaciona con la inmunogenicidad, que es la capacidad para estimular la formación de anticuerpos.

Los antígenos de los glóbulos rojos son heredados, definen su potencial inmunitario y se pueden expresar exclusivamente en su membrana (antígenos del sistema Rh) o simultáneamente en otras células y en los tejidos (antígeno ABO). Cuando una persona que carece de un antígeno y recibe sangre positiva para el mismo puede formar aloanticuerpos, lo que puede generar una reacción transfusional³⁴.

La genotipificación más amplia de los antígenos de los grupos sanguíneos menores (Kell, Duffy, Kidd, MNs) es útil en la tipificación histórica, las pruebas de paternidad y la localización genética de enfermedades cuyos genes están cerca de un locus de un antígenos de un grupo sanguíneo³⁴.

1.1. Funciones biológicas de los antígenos de los grupos sanguíneos

La importancia biológica de los antígenos de los grupos sanguíneos es principalmente estructural, pero se le han atribuido diferentes funciones como: transportadores de moléculas biológicamente importantes a través de la membrana celular del glóbulo rojo; reguladores del complemento para prevenir la destrucción de los eritrocitos; receptores de estímulos externos y células de adhesión; ayudan en el anclaje de la membrana celular del glóbulo rojo al citoesqueleto y son proveedores de matriz extracelular de carbohidratos para darle protección a la célula de daños mecánicos u ocasionados por microorganismos³⁵.

2. Anticuerpos:

Los anticuerpos son proteínas producidas en respuesta a la exposición a estructuras extrañas al organismo conocida como antígenos; son muy diversos y específicos dada su capacidad para reconocer formas extrañas y son los principales mediadores de la inmunidad humoral frente a todo tipo de microorganismos, se encuentran intracelularmente en el retículo endoplasmático y el complejo de Golgi, y extracelularmente en el plasma, secreciones mucosas y líquido intersticial³⁰.

Son inmunoglobulinas (Ig) y hacen parte de la fracción de las gammaglobulinas de las proteínas plasmáticas. Existen cinco categorías de las inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE^{33, 36}.

La estructura común de todas las moléculas de Ig, es básica y simétrica, están formadas por un par de cadenas polipeptídicas idénticas relativamente grandes conocidas como pesadas que se encuentran unidas por medio de enlaces covalentes (disulfuros) y no covalentes a un par de cadenas ligeras idénticas³³.

La mayoría de los anticuerpos eritrocitarios pertenecen fundamentalmente a las inmunoglobulinas IgG, IgM y ocasionalmente IgA^{36,37,38,39}, estas tienen diferentes tipos de cadenas pesadas, denominadas γ , μ , α , δ y ϵ ; todas las cinco clases tienen las mismas cadenas ligeras, aunque pueden ser kappa (κ) o lambda (λ)³³.

2.1. Características de las diferentes inmunoglobulinas

- **Anticuerpos IgG:**

Las IgG representan aproximadamente el 73% de las inmunoglobulinas³⁶, actúan generalmente a 37°C, son denominadas incompletos o sensibilizantes, debido a que se fijan a membrana de los hematíes sin

provocar su aglutinación en medio salino, sin embargo se puede poner en evidencia in vitro, suspendiendo los glóbulos rojos en un medio de elevado peso molecular o por el uso del suero de la antiglobulina humana (prueba de Coombs)^{2, 37}. Han sido detectadas 4 subclases con ciertas diferencias en sus actividades biológicas: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4³⁹. (Tabla 1).

Tienen facilidad de cruzar la placenta por la presencia del receptor FcRn que expresan las células del trofoblasto, por tanto pueden producir inmunidad neonatal o en otros casos enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido, activan el complemento, pueden activar células que expresen receptores para ellas, favorecen la fagocitosis por medio de la opsonización y neutralizan patógenos con gran efectividad⁴⁰.

Tabla 1. Subclases de IgG y sus características [39].

Características	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Concentración en suero	60- 70%	23- 28%	4- 7%	3- 4%
T50 días sobrevida	22	22	9	22
Fijación de complemento	++	+	+++	No
Cruza placenta	+	+	+	+

- **Anticuerpos IgM:**

Las inmunoglobulinas M comprenden el 8% del total de las inmunoglobulinas³⁶, está integrada por cinco unidades Fab unidas por enlaces covalentes a la cadena central (J)³⁹, son generalmente anticuerpos completos, denominados así porque tienen la capacidad de aglutinar en medio salino a los hematíes que poseen el antígeno correspondiente, fijan el complemento y por ende aglutinan y lisan los glóbulos rojos, lo que produce una rápida hemólisis intravascular^{2, 37}. La mayoría solo son activos a temperaturas comprendidas entre 4 y 20°C, por lo que tienen escasa trascendencia clínica (anti-Lewis, anti-P); pero algunos también son

activos a 37°C y pueden ocasionar accidentes hemolíticos transfusionales muy graves (Anti- A, Anti- B)³⁷.

No pueden atravesar la placenta, tienen una vida útil de 10 días, a menudo activan el sistema de complemento durante las reacciones antígeno-anticuerpo³⁶.

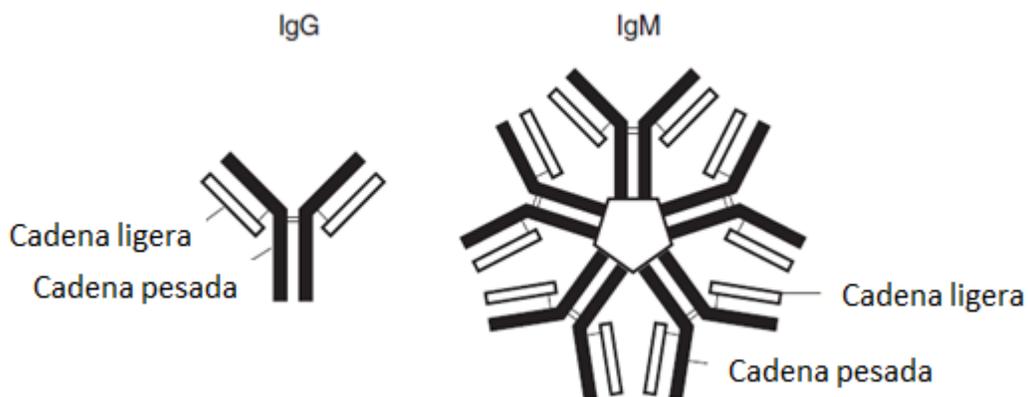


Ilustración 1. Estructura simplificada de las moléculas de IgG e IgM [36].

Tabla 2. Diferencias entre los anticuerpos IgG e IgM [36].

	IgG	IgM
% aproximado del total de inmunoglobulinas	73	8
Peso molecular	150000	900000
Aglutinación de los eritrocitos en solución salina	No	Si
Cruzan la placenta	Si	No
Activan el complemento	Si	Si
Temperatura de 21 reacción óptima	37°C	4°C
Tipo de anticuerpos	Inmune	Natural

- **Anticuerpos IgA**

La Inmunoglobulina A es la única presente en las secreciones epiteliales; en el plasma la IgA es generalmente monomérica y en las secreciones se produce como dímeros, que se mantienen unidos por una cadena J³³. En

las secreciones tiene una pieza secretora que le impide a la molécula ser digerida; la función de IgA es neutralizar los antígenos que podrían entrar en el cuerpo a través de las mucosas y además tiene la capacidad de activar el complemento³⁰.

- **Anticuerpos IgD e IgE:**

Ambas inmunoglobulinas actúan principalmente como receptores de las células. Los anticuerpos IgD son sintetizados y se encuentran en la superficie de los linfocitos B, son un marcador de su madurez, actúan como receptores de antígenos y activador de células por medio de la transmisión de señales⁴⁰.

La inmunoglobulina E se encuentra en muy bajas concentraciones en el plasma, posee gran importancia por su participación en los trastornos alérgicos, tiene una alta afinidad por los receptores del Fc (Fc RI) sobre los basófilos y los mastocitos; la unión del antígeno al anticuerpo en la superficie de estas células conduce a la degranulación con la liberación de enzimas vasoactivas como la histamina y citoquinas, así como la síntesis de mediadores de inflamación^{33, 40}.

2.2. Tipos de anticuerpos contra antígenos sanguíneos.

Los anticuerpos que se dirigen contra los antígenos sanguíneos se dividen en grupos:

- **Aloanticuerpos:**

Los aloanticuerpos son aquellos que se originan como resultado de la exposición de un organismo a antígenos extraños, no reacciona contra los antígenos propios y se pueden clasificar en dos tipos⁴¹:

- **Anticuerpos naturales:**

Son los producidos contra el sistema ABO (Anti- A y Anti- B)⁶, no requieren estimulación previa para su producción, puesto que sus antígenos están presentes en diversas estructuras naturales, usualmente son detectables de los 3 a los 6 meses después del nacimiento y suelen ser de naturaleza IgM⁴².

- **Anticuerpos irregulares:**

También conocidos como inmunes, se producen por el contacto con los antígenos por medio de transfusiones o embarazos previos, lo que genera aloinmunización en las personas; el receptor no reconoce los antígenos de la membrana de los glóbulos rojos del donante y crea anticuerpos contra ellos, suelen ser de tipo IgG^{42,43}.

Dentro de los anticuerpos irregulares más comunes están aquellos que se generan contra los sistemas Rh, Kidd, MNSs, P1, Duffy, Kell, Lewis y Diego⁶, de los cuales el antígeno-D es el más inmunogénico y provoca el 80% de aloinmunización en personas inmunocompetentes².

✓ **Desarrollo de los aloanticuerpos:**

La membrana de los eritrocitos contiene millones de antígenos que son ignorados por el sistema inmune, sin embargo cuando las personas se ponen en contacto con antígenos extraños, el sistema inmunológico produce una respuesta frente a cualquier antígeno diferente a los propios³².

La producción de los anticuerpos frente a los antígenos es estimulada por la unión de polisacáridos bacterianos a receptores de los linfocitos B para sintetizar anticuerpos, sin la necesidad de la participación de las células T cooperadoras, lo que genera en la mayoría de los casos anticuerpos naturales tipo IgM, tales como Anti-A, Anti-B².

El principal mecanismo de la aloinmunización implica la presentación de los péptidos antigénicos del donante por las células presentadoras de antígenos a las células T CD4 del receptor, siendo una respuesta dependiente de las células T. Las células o linfocitos T activadas producen interleucina-2 que conduce a la proliferación y diferenciación de estas en células T cooperadoras (Th) efectoras, células Th de memoria y supresores de las células Th; los linfocitos Th activados expresan CD154 que interactúan con el CD40 de los linfocitos B lo que promueve su división celular repetidas veces y la diferenciación en células plasmáticas secretoras de anticuerpos³.

Estas células plasmáticas inicialmente secretan anticuerpos IgM de baja afinidad, pero en el desarrollo de la respuesta cambia a la producción de anticuerpos IgG de alta afinidad por medio de reordenamientos y mutaciones somáticas en la inmunoglobulina³.

La respuesta primaria de anticuerpos es relativamente lenta, es posible que pasen varios meses para que los anticuerpos puedan ser detectados, por tanto en la mayoría de los casos no afectan la supervivencia de los glóbulos rojos de la transfusión inmunizante^{2, 30}.

Cuando el antígeno ha desaparecido las células activadas se eliminan por medio de apoptosis, pero una pequeña cantidad se diferencia en células B y T de memoria que son de larga vida y generan protección a largo plazo contra el antígeno, estas células tienen mayor sensibilidad lo que provoca en una segunda exposición una respuesta más rápida y eficaz en la producción de anticuerpos IgG de alta afinidad que tiene la capacidad de provocar hemólisis celular^{3, 33}.

→ Anticuerpos heteorólogos:

Son anticuerpos producidos contra los eritrocitos humanos, que son similares o se originan de otras especies⁵.

→ Autoanticuerpos:

Son anticuerpos desarrollados por el sistema inmune que actúan contra antígenos propios del organismo⁶, tienen la capacidad de producir anemia hemolítica autoinmune, por exposición a medicamentos, enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos o de forma idiopática⁴³. Los autoanticuerpos responsables pueden reaccionar a temperatura corporal y se les conoce como anticuerpos calientes, por lo general son de tipo IgG; o a temperaturas por debajo de 37°C y de forma óptima a 4°C que se denominan anticuerpos fríos, que provoca enfermedad hemolítica autoinmune por crioaglutininas, su etiología puede ser secundaria a infecciones, síndromes linfoproliferativos o idiopática^{42, 43}.

2.3. Importancia de los anticuerpos en la medicina transfusional.

La importancia de los anticuerpos es determinada por su capacidad de destruir los eritrocitos *in vivo*, por la frecuencia relativa del antígeno y si puede cruzar la placenta⁵. Teniendo en cuenta estos criterios, los anticuerpos del grupo ABO son los más importantes en las transfusiones porque provocan reacciones transfusionales hemolíticas inmediatas, seguidos del sistema Rh, pero estos a diferencia del ABO se forman por una estimulación previa y pueden causar la enfermedad hemolítica del recién nacido o destrucción inmune de las células transfundidas⁴⁴.

Otros factores importantes dependen de las características del anticuerpo, como el tipo y la temperatura óptima de actuación, en general los anticuerpos clínicamente importantes son IgG que reaccionan a 37°C^{37, 44}.

Los anticuerpos clínicamente significativos se encuentran con alta frecuencia en pacientes con enfermedades dependientes de transfusión, como el caso de la

talasemia con frecuencias entre 5- 30%^{9,10,11}; enfermedad de células falciformes entre 20- 50%^{12, 13} y se han detectado en 0,8% de los donantes de sangre¹⁴.

C. Antígenos y anticuerpos de los Grupos sanguíneos

1. ¿Qué son los grupos sanguíneos?

Se define como grupo sanguíneo a un conjunto de diferentes determinantes antigénicos sobre la membrana de los glóbulos rojos. Se han descrito hasta la fecha 285 antígenos, organizados en 29 sistemas de grupos⁴, entre ellos existen algunos denominados “públicos” o de alta incidencia que se encuentran en casi todos los individuos, mientras que otros son menos frecuentes o extremadamente raros por lo que se les denomina privados o de baja incidencia³⁷.

Los grupos sanguíneos son detectados por la presencia de anticuerpos específicos, pueden ser proteínas, glicoproteínas o hidratos de carbono unido a lípidos³⁵.

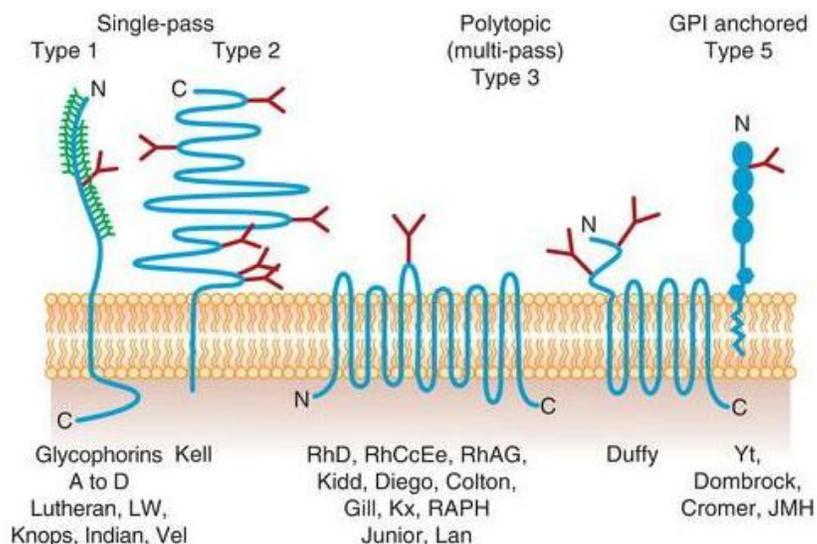


Ilustración 2. Diferentes tipos de proteínas y glicoproteínas activas de los grupos sanguíneos en función de su integración a la membrana de los glóbulos rojos.

Las proteínas y glicoproteínas tipo 1 de los grupos sanguíneos generalmente presentan un dominio N-terminal externo y un dominio C-terminal citoplasmático; aunque en un caso la glicoproteína de Kell tiene el dominio C-terminal externo y el dominio N-terminal es citoplasmático (tipo 2), algunas de estas proteínas son politópicas, es decir, atraviesan la membrana celular varias veces (tipo 3) usualmente ambos dominios terminales son intracelulares, con la excepción de la glicoproteína de Duffy que tiene un extremo extracelular (N) y el dominio C-terminal es citoplasmático. Finalmente se encuentra el tipo 5 que no atraviesa la membrana eritrocitaria y posee un dominio N-terminal extracelular. No existen glicoproteínas tipo 4 en la membrana de los glóbulos rojos³⁵.

2. Genética de los grupos sanguíneos

Los diversos grupos sanguíneos están definidos por la presencia de determinados antígenos en la membrana de los glóbulos rojos, dichos antígenos son el producto directo o indirecto de la actividad de los genes y se transmiten hereditariamente según las leyes mendelianas⁵. Los genes determinantes de los grupos sanguíneos transmiten generalmente caracteres codominantes, es decir, que se expresan tanto en individuos homocigotos como heterocigotos⁵.

Sin embargo, se admite que existen genes denominados amorfos, que intervienen en la herencia de los grupos sanguíneos pero no generan productos que puedan identificarse como antígenos (gen *O*, gen *d*)³⁷.

Cuando la herencia de unos antígenos está relacionada con la de otros, se dice que ellos constituyen un sistema de grupo sanguíneo. Los genes que intervienen en la producción de los antígenos de cualquier sistema de un grupo sanguíneo suelen ocupar *loci* equivalentes en pares de cromosomas homólogos. Se denomina genotipo a la suma de los genes heredados y fenotipo a conjunto de caracteres que se expresan de un determinado individuo. Todos los antígenos de

los grupos sanguíneos han sido definidos serológicamente por el hallazgo de los anticuerpos correspondientes^{5,37}.

3. Clasificación de los Grupos sanguíneos

3.1. Sistema ABO

El grupo ABO fue el primer sistema antigénico descrito. Su descubridor fue Karl Landsteiner en 1900 cuando notificó que los glóbulos rojos de algunos individuos podían aglutinar con el suero de otros; recibió el premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 1930⁴.

El sistema ABO sigue siendo el más importante de todos los grupos sanguíneos en la práctica transfusional³⁷ por varias razones:

- a. Cuando los antígenos ABO no son expresados sobre la membrana de los glóbulos rojos, los individuos siempre van a tener anticuerpos ABO en su plasma, con el estímulo para su producción de diferentes variedades de agentes ambientales⁴⁴.
- b. Los anticuerpos ABO formados frecuentemente son tipo IgM o pueden ser IgG, ambos pueden reaccionar a 37°C y activar el complemento⁴⁴.

Estas características de los antígenos y los anticuerpos del grupo sanguíneo ABO proporcionan óptimas condiciones para la rápida destrucción de los eritrocitos en caso de incompatibilidad ABO.

Antígenos del Sistema ABO

Los antígenos del sistema ABO son moléculas de carbohidratos estructuralmente relacionadas que se encuentran en la superficie de la membrana de los glóbulos rojos⁴; se encuentran ampliamente distribuidos en los tejidos del organismo, en las células epiteliales y endoteliales, y en forma soluble en algunas de sus secreciones. No están totalmente desarrollados en el recién nacido^{37, 44}.

→ Genética del sistema ABO

Existen tres genes que controlan la expresión de los antígenos ABO³²:

- **El locus ABO:** se encuentra localizado en el cromosoma 9 en 9q34.1-q34.2^{32,45}; contiene 7 exones que abarcan más de 18 kb de ADN genómico. Posee tres alelos que son el A, el B y el O, que varían de acuerdo a las sustituciones de nucleótidos.

Los alelos A y B difieren por siete sustituciones de nucleótidos, cuatro de los cuales se traducen en diferentes aminoácidos en el producto génico³².

El alelo A codifica para la enzima transferasa A que cataliza la adición del residuo N-acetilgalactosamina (GalNac) al antígeno H, formándose el antígeno A. El alelo B codifica para la enzima transferasa B, que cataliza la adición de un residuo de D-galactosa (Gal) al antígeno H, dando como resultado el antígeno B^{45,46}.

El alelo O difiere del alelo A por la delección de guanina en la posición 261, esto provoca un desplazamiento y los resultados son la producción de una proteína que carece de actividad enzimática⁴⁷.

- **El locus H:** El locus H está localizado en el cromosoma 19 en 19q13.3, contiene tres exones que abarcan más de 5 kb de ADN genómico³², codifica para la producción de la enzima transferasa H que une la molécula de L-fucosa a la Galactosa terminal de un precursor común (sustancia precursora) unido a los lípidos o proteínas de membrana del eritrocito, lo que da origen al antígeno H, el cual es el paso anterior en la formación de los grupos sanguíneos ABO⁴⁸.

Los individuos que son homocigotos para el gen nulo (*h/h*) no producen el antígeno H, tampoco producen los antígenos A o B por tanto su suero va a contener anti-A, anti-B y anti-H y el conocido como el fenotipo Bombay⁴⁹.

- **El locus Se:** El locus Se, se encuentra en el cromosoma 19 en 19q13.3. Contiene dos exones que abarcan aproximadamente 25 kb de ADN genómico³².

Codifica una enzima fucosiltransferasa que se expresa en el epitelio de tejidos secretores, incluidas las glándulas salivares y los tractos gastrointestinal y respiratorio; la función de la enzima es catalizar la producción de antígeno H en secreciones del organismo, así los organismos “secretores” poseen al menos una copia del gen Se (*Se/Se* o *Se/se*) que codifica para una enzima funcional, produciendo antígeno H en las secreciones, el cual es procesado a su vez como antígeno A o B dependiendo del genotipo ABO del individuo. Por otro lado, los individuos “no secretores” son homocigotos para el gen (*se/se*) y no producen la forma soluble del antígeno H^{47, 48, 49}.

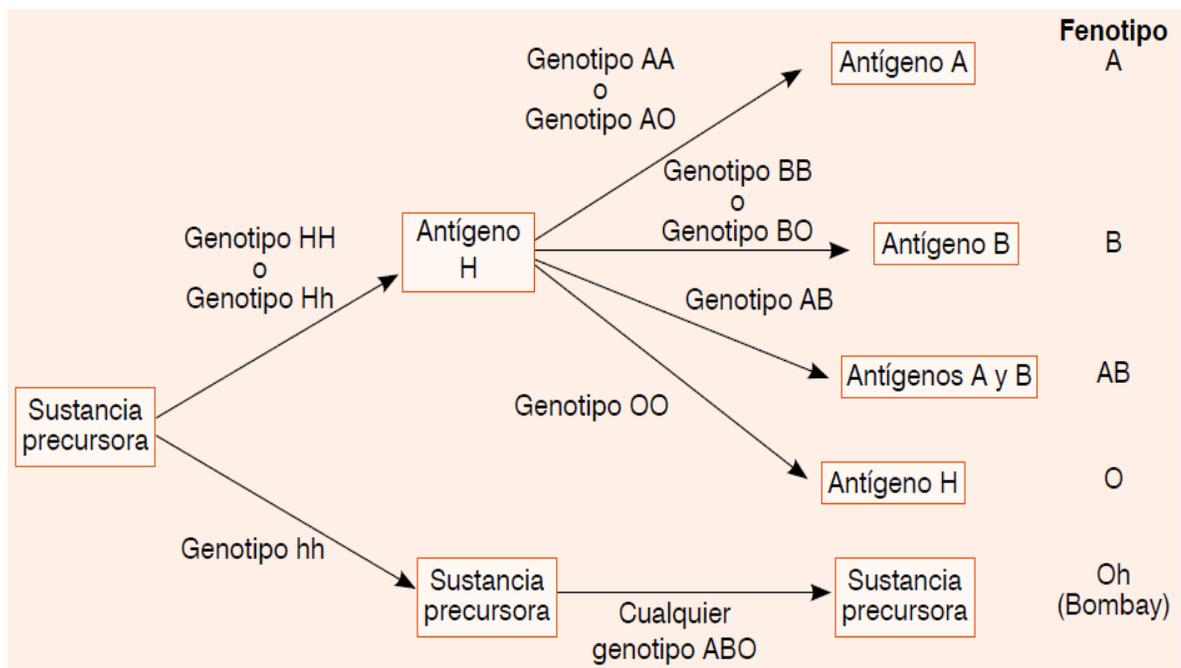


Ilustración 3. Desarrollo de los antígenos del sistema ABO [48]

Anticuerpos del sistema ABO

También conocidos como anticuerpos “naturales” debido a que no requieren un estímulo inmune para su producción, es decir, aparecen sin ser inducidos por procesos transfusionales o embarazos previos⁴. La presencia del anticuerpo se debe a que el sistema inmune ha sido expuesto a estructuras similares a los antígenos del sistema ABO, como moléculas de alimentos y bacterias^{4, 48}.

Anti-A y anti-B son usualmente detectables de los 3-6 meses después del nacimiento; a la edad de 5 años los títulos de estos anticuerpos llegan al máximo, persisten durante la vida adulta y gradualmente declinan con el avance de la edad⁴⁴.

Son de clase IgM, pero un estímulo inmune como una transfusión con sangre incompatible, causará un aumento considerable del título de anticuerpo de clase IgG; la incompatibilidad por grupos ABO genera reacciones hemolíticas graves que pueden ser fatales, pues produce hemólisis intravascular diseminada e insuficiencia renal aguda. En raras ocasiones este fenómeno también puede producirse durante el embarazo, conocido como enfermedad hemolítica del recién nacido, donde se forman anticuerpos de tipo IgG contra los eritrocitos del feto que pasan la barrera placentaria^{4, 42, 43}.

3.2. Sistema Rh

El grupo Rh fue reconocido por primera vez en monos Rhesus, de donde deriva su nombre, aunque a nivel molecular el sistema equivalente en el ser humano no es exactamente el mismo y fue definido como D en 1940⁴.

Antígenos del sistema Rh

A diferencia de lo que ocurre con los sistemas ABO (distribución universal), los antígenos del sistema Rh están localizados de manera exclusiva en la superficie de los glóbulos rojos³³.

Los genes del grupo Rh se encuentran localizados en el cromosoma 1 y están estrechamente vinculados. Existen 46 alelos asociados, pero solo unos pocos tienen disponibles antisueros monoespecíficos; el antígeno principal del sistema Rh lo constituye el antígeno D y determina la clasificación de un individuo como Rh positivo o Rh negativo⁵¹.

Los clínicamente significativos son C/c y E/e, además del D. El antígeno d no existe, ya que en realidad representa la ausencia del antígeno D. En contraste, los antígenos c y e son antitéticos de C y E, respectivamente, expresándose de manera concomitante, es decir, siempre que están presentes. En resumen, los cinco antígenos principales del sistema Rh son: D, C, E, c y e, los cuales explican más del 90% de los problemas inmunohematológicos relacionados con este sistema^{4,33}.

La presencia de este antígeno está determinada por la aglutinación visible con suero anti-D y se clasifica como Rh positivo, en algunos individuos para demostrar su presencia se requiere una prolongada incubación, anteriormente estas células se denominaban D^u, término que actualmente no se usa, en su lugar se conocen como "D débil". Los glóbulos rojos D débiles no deben ser transfundidos a pacientes Rh negativos debido a que existe la posibilidad de sensibilización, pero si pueden usar para pacientes Rh positivos⁵⁰.

Anticuerpos del sistema Rh

La mayoría de los anticuerpos anti-Rh son IgG (algunos tienen un componente IgM) y son clínicamente significativos. En general se forman después de una exposición a células incompatibles o durante el curso de un embarazo³⁷.

Produce reacciones hemolíticas retardadas debido a que el anticuerpo anti-D se une al antígeno D de las células incompatibles y fija los fragmentos iniciales del complemento; los eritrocitos cubiertos circulan a través de bazo, en donde los macrófagos que poseen receptores para la porción Fc de la IgG y C3 son fagocitados y eliminados de la circulación, lo que produce una reacción retardada⁴.

También son causantes de enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN), donde anti-D y anti-c pueden causar EHRN severa, mientras que anti-C, anti-E y anti-e por lo general no la causan o la producen en forma leve⁴³.

Los anticuerpos anti- Rh persisten por muchos años, aún cuando sean indetectables in vitro, la reexposición por transfusión o embarazo conduce a un rápido aumento en su título, con la consiguiente reacción adversa⁴⁵.

3.3. Sistema Kell

El grupo sanguíneo Kell es complejo y contiene muchos antígenos que son altamente inmunogénicos; se han identificado alrededor de 20, son codificados por un gen del cromosoma 7, en 7q33, y contiene 19 exones que abarcan más de 21 kpb de ADN genómico, se reconocen varios *loci* y diversos pares de alelos, siendo los principales *K* y *k*, *Kp^a* y *Kp^b*, *Js^a* y *Js^b*³².

El gen *K* que codifica la producción del antígeno está presente en alrededor del 9% de la población de raza blanca y el 2% de los individuos de raza negra; estos

antígenos son el tercero más potente, después de las de los grupos sanguíneos ABO y Rh, en desencadenar una reacción inmune⁴⁵.

Anticuerpos del sistema Kell

Los anticuerpos anti-Kell son por lo general de la clase IgG y raras veces IgM, requieren un estímulo inmune para su producción. Los anticuerpos que han sido implicados en la causa de reacciones transfusionales que en ocasiones pueden ser graves, incluyen: anti-K, anti-k, anti-Kp^a y anti-Js^b³².

Anti-Kell es una causa importante de EHRN, tiende a ocurrir en las madres que han tenido varias transfusiones de sangre en el pasado, pero también puede suceder en las madres que han sido sensibilizados al antígeno Kell durante los embarazos anteriores³².

3.4. Sistema Kidd

El primer antígeno del sistema Kidd fue descubierto en 1951 en una paciente llamada señora Kidd, quien produjo anticuerpos dirigidos contra un antígeno de los glóbulos rojos durante su embarazo, el cual era desconocido; lo que causó una enfermedad hemolítica fatal en su recién nacido, a la proteína se le dio el nombre de Jk^{a37}.

El gen SLC14A1 es un miembro de la familia de genes urea-transportador y se encuentra en el cromosoma 18 (18q12-q21), está organizado en 11 exones distribuidos a lo largo de 30 kb de ADN. Los tres primeros exones y parte de la cuarta no se traducen; los exones 4-11 codifican la proteína madura Kidd³².

El grupo sanguíneo Kidd está constituido por tres antígenos: JK^a, JK^b y JK3⁴⁴. Tienen una función muy importante en el transporte de urea de los glóbulos rojos, lo que mantiene la estabilidad osmótica y la forma de los eritrocitos; también se

encuentran expresados en el riñón, lo que permite concentrar una alta cantidad de urea necesaria para producir orina concentrada³³. Sin embargo la ausencia de esta, no está asociada con enfermedad.

Existen tres fenotipos comunes del sistema Kidd: JK (a+ b-), JK (a- b+) y JK (a+ b+) y fenotipo JK-nulo JK (AB) es poco común en las poblaciones³².

Anticuerpos del sistema Kidd

Los anticuerpos del sistema Kidd son a menudo difíciles de detectar, lo que los hace peligrosos en la medicina transfusional, su frecuencia en la población comprende rangos entre 1,3 y 2,5%⁵².

Anti- JK^a puede causar graves y mortales reacciones transfusionales hemolíticas, pero está más asociado a las reacciones postransfusionales retardadas menos graves; anti-JK^b se encuentra como causante de reacciones hemolíticas retardadas graves y anti-JK3 es responsable de causar reacciones postransfusionales tanto inmediatas como tardías⁴⁴.

Los antígenos Kidd fetales pueden provocar aloinmunización, pero en contraste con la actividad de los anticuerpos son rara vez responsables de enfermedad hemolítica del recién nacido³⁸.

3.5. Sistema Duffy

La descripción inicial del sistema Duffy se publicó en 1950 cuando el anti-Fya fue observado durante una investigación de una reacción hemolítica transfusional, en un individuo de 43 años con hemofilia, que había recibido tres unidades de sangre para el tratamiento de hematomas espontáneos y sangrados⁵³. La investigación reveló un anticuerpo que se detectó mediante la prueba de Coombs indirecta y fue denominado anti-Duffy (anti-Fya). Un año más tarde fue descubierto anti-Fyb en una paciente dos días después de tener su tercer hijo, los antígenos Duffy

restantes (FY3, FY4, FY5 y FY6) se descubrieron 20 años después, de los anteriores solo FY3 parece ser clínicamente significativo^{44,45}.

El locus Duffy, encuentra en el cromosoma 1 en la posición q22-q23. Se compone de dos exones que abarcan más de 1500 pb de ADN genómico, fue el primer locus del grupo sanguíneo que se asignó a un autosoma, se codifica por el gen AF, de los cuales hay dos alelos principales, FYA y FYB; son codominantes, lo que significa el FYA se hereda de uno de los padres y el alelo FYB del otro³².

La glucoproteína Duffy, también conocido como antígeno Duffy/receptor para quimiocinas (DARC); es un receptor para los productos químicos que son secretadas por células de la sangre durante la inflamación y para *Plasmodium vivax*, un parásito que invade los eritrocitos y produce malaria, los glóbulos rojos que carecen del receptor Duffy son relativamente resistentes a la invasión³⁷.

Los antígenos Duffy se encuentran expresados en diferentes tipos de células como: glóbulos rojos, células endoteliales, células epiteliales de los túbulos colectores del riñón, alveolos pulmonares, en la glándula tiroides, en el intestino grueso, el bazo y células de Purkinje del cerebelo. Los individuos que no producen antígenos Duffy en sus glóbulos rojos no se expresan en otros lugares³⁸.

Anticuerpos del sistema Duffy

Los anti Fya y Fyb se producen después de transfusiones, como resultado de embarazos y rara vez se originan naturalmente, son predominantemente de la clase IgG. Anti-Fyb es 20 veces menos frecuente que Fya⁵².

Los anticuerpos contra los antígenos del sistema Duffy: anti-Fya, anti-Fyb, anti-FY3 y anti-FY5 han sido implicados en reacciones adversas a la transfusión inmediatas o retardadas. Anti-Fya se encuentra con mayor frecuencia en los

pacientes que son de ascendencia africana (en los que el fenotipo nulo Duffy es más común) y que tienen anemia de células falciformes, además pueden causar enfermedad hemolítica del recién nacido pero tiende a ser de carácter leve⁴⁵.

3.6. Sistema Diego

El grupo sanguíneo Diego fue descubierto en 1955 y su nombre se debe al primer paciente en producir un anticuerpo contra el sistema; la señora Diego que dio a luz a un niño con EHRN. Se encontró un anticuerpo (anti- Di^a) que había cruzado la placenta durante el embarazo para atacar los glóbulos rojos que expresaban el antígeno Diego^{32,37}.

El gen SLC4A1, también conocido como el gen AE1, es un miembro de la familia de genes de intercambiadores de aniones, está localizado en el cromosoma 17q21-q22 y consta de 20 exones que se distribuyen a lo largo de casi 18 kpb de ADN genómico. Los antígenos Di^a y Di^b se producen como resultado de un polimorfismo del gen SLC4A1; actualmente se conocen 21, pero los de importancia son Di^a y Di^b donde su presencia o ausencia permite reconocer el tipo de sangre Diego³².

Los antígenos del grupo sanguíneo Diego son una parte integral de la membrana de los glóbulos rojos, puesto que ayudan a anclarla a una proteína del esqueleto, permitiendo al eritrocito ser estable, flexible y así mantener su forma bicóncava. Las mutaciones de SLC4A1 pueden causar anomalías en los glóbulos rojos, como ser esféricas (esferocitos), de forma ovalada (ovalocitos), o elípticas (eliptocitos) y debido a que estos glóbulos rojos son más frágiles, se retiran antes de tiempo de la circulación causando anemia hemolítica^{32,44}.

También actúan como intercambiadores de cloruro/bicarbonato los cuales están implicados en el transporte de dióxido de carbono desde los tejidos a los pulmones; además se encuentran en el riñón, donde que participan en la secreción de ácido³⁷.

Aunque Di^b está presente en prácticamente todas las poblaciones, la incidencia de Di^a varía sustancialmente en todo el mundo, se encuentra entre en 7 y el 54% de indios de América del Sur, de 5-8% en asiáticos y el 14,7% de los estadounidenses de origen Mexicano, mientras que es poco común en las personas de piel blanca y negra (0,01%)⁵⁴.

Anticuerpos del sistema Diego

Los anticuerpos del grupo sanguíneo Diego son anti-Di^a y anti-Di^b, están asociados frecuentemente con enfermedad hemolítica del recién nacido. Anti-Di^a es capaz de causar EHRN moderada a severa y anti-Di^b típicamente ocasiona EHRN leve. Pueden provocar reacciones hemolíticas transfusionales inmediatas y retardadas⁴⁵.

3.7. Sistema MNS

El sistema MNS fue descubierto en 1927 por la inmunización de conejos con eritrocitos, debido a que Landsteiner y sus colegas continuaron experimentando con la sangre para identificar otros grupos sanguíneos. Existen 46 antígenos en este grupo, pero los más comunes son M, N, S y s, están presentes principalmente en los glóbulos rojos y en el riñón³².

Dos genes codifican los antígenos del grupo MNS: GYPA y GYPB, están ubicados en el brazo largo del cromosoma 4 en la región 4q28.2-q13.1 y se encuentran

estrechamente vinculados lo que promueve la recombinación entre ellos. Un tercer gen, GYPE, está situado junto a GYPB y puede jugar un papel en las organizaciones de los genes que dan lugar a nuevos alelos variantes³².

Los antígenos del grupo sanguíneo MNS son transportados en proteínas de azúcar denominadas glicoforinas. Un extremo de la glicoforina está unido a la celda subyacente, y el otro extremo lleva los azúcares y determina si una persona es tipo de sangre MNS³⁵.

Anticuerpos del sistema MNS

Los anticuerpos formados contra los antígenos de este sistema pueden ser inmunes o naturales, puesto que anti-M se ha encontrado con frecuencia en niños que nunca han recibido una transfusión de sangre⁵⁵.

Entre los anticuerpos que se producen contra este sistema se encuentran el anti-M, anti-N, anti-S y anti-s. El anti-M se caracteriza por ser un anticuerpo frío de clase IgM, pero puede ser de tipo IgG. Este anticuerpo no tiene gran importancia transfusional; en cambio el anticuerpo anti-N es aún más raro y puede ser observado en pacientes sometidos a hemodiálisis³⁸.

Los anticuerpos anti-S y anti-s se producen generalmente luego de una inmunización eritrocitaria que puede deberse a embarazo o transfusiones previas, son de tipo IgG por lo que están relacionados con reacciones postransfusionales retardadas y enfermedad hemolítica del recién nacido. Otros anticuerpos MNS implicados en EHRN son anti-Vw, anti-Mur, anti-Hut, anti-Hil, anti-Mv, anti-Far, anti-s D, anti-O, y anti-MUT⁵⁵.

3.8. Sistema Lewis

El sistema Lewis se encuentra relacionado de forma directa con los genes H, Le y Se, de modo que los fenotipos de los sistemas están determinados por la interacción de estos sistemas. Se forma por dos alelos denominados Le, que generan la formación de los antígenos Le^a, Le^b, y le que es el gen silente⁵⁶.

Los antígenos de este sistema no se encuentran en la membrana del hematíe por ser sintetizados en los precursores hemáticos, sino que son solubles encontrándose en el plasma y de ahí son incorporados a la membrana eritrocitaria. También se pueden encontrar sustancias de este grupo en la saliva³⁷.

Los anticuerpos anti-Lewis pueden ser: anti-Le^a, anti-Le^b y anti-Le^x, son generalmente de tipo IgM que actúan a 22 °C y no intervienen en las reacciones transfusionales, sin embargo existen algunos activos a 37°C que pueden ocasionar reacciones hemolizantes⁵⁵.

D. Anticuerpos de los glóbulos rojos en la enfermedad

1. Reacciones adversas a la transfusión

La transfusión de sangre y sus componentes es un método relativamente seguro y efectivo para el tratamiento de déficits hematológicos, pero pueden ocurrir efectos adversos, desde leves hasta muy graves que pueden conllevar a la muerte, llamados reacciones transfusionales⁵⁷.

Las reacciones adversas a la transfusión (RAT) son una respuesta indeseada e imprevista asociada a la transfusión de sangre o sus componentes derivados, que se puede presentar durante o después de esta y afecta la seguridad del paciente⁷. Las RAT pueden relacionarse directamente con la calidad de los componentes sanguíneos (por una desviación en los procedimientos operativos estándar o regulaciones relacionadas con la recolección, procesamiento, almacenamiento y

distribución de la sangre, identificación del paciente y la unidad a ser transfundida y, usualmente se atribuyen a errores humanos o de los sistemas o dispositivos empleados en la cadena transfusional), o bien, con factores idiosincrásicos de cada paciente constituido por las respuestas inesperadas que se presentan en el paciente^{57, 58}.

Las reacciones adversas a la transfusión pueden ser clasificadas como:

1.1. Reacciones transfusionales inmediatas o agudas

Las reacciones agudas se presentan durante el proceso transfusional o dentro de las primeras 24 horas postransfusión. Dentro de estas se encuentran⁵⁸:

Complicaciones inmediatas o agudas [8]	
De origen inmunológico	De origen no inmunológico
Reacción hemolítica aguda	Contaminación bacteriana
Reacción febril no hemolítica	Sobrecarga circulatoria
Reacción alérgica	Reacciones hipotensivas
Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI)	

1.2. Reacciones postransfusionales retardadas

Se pueden producir después de días o semanas de la administración de la transfusión sanguínea, entre estas se pueden encontrar:

Complicaciones inmediatas o agudas [8]	
De origen inmunológico	De origen no inmunológico
Reacción hemolítica retardada	Transfusión de agentes infecciosos
Alloinmunización	Hemosiderosis postransfusional
Púrpura postransfusional	
Enfermedad de injerto contra huésped	

2. Enfermedad hemolítica del feto o del recién nacido.

Es también conocida como eritroblastosis fetal, consiste en una afección inmunológica causada por la unión de anticuerpos IgG maternos transmitidos transplacentareamente con antígenos del feto que han sido heredados del padre y están ausentes en los glóbulos rojos maternos⁵⁹.

Los anticuerpos en mujeres con antígenos negativos se pueden desarrollar de forma natural o como resultado de la exposición a antígenos extraños a través de transfusiones previas o hemorragias fetomaternas silenciosas durante el embarazo o el parto^{59, 60}.

El antígeno D del sistema Rh es la causa más común de isoinmunización, pero se han descrito más de 43 antígenos capaces de producir enfermedad hemolítica de recién nacido. Los más importantes en el sistema Rh son el D, C, c, E, e; otros sistemas como el Kell, Duffy o Kidd también tienen importancia clínica. La incompatibilidad del sistema ABO representa unos dos tercios de los casos de incompatibilidad pero no tiene afectación prenatal y la postnatal es leve-moderada⁶⁰.

Las manifestaciones clínicas más importantes son anemia, ictericia, hepatoesplenomegalia, la hiperbilirrubinemia que apunta hacia la ictericia nuclear (kernícterus) es el mayor problema. La bilirrubina en la sangre de los recién nacidos afectados por EHRN alcanza normalmente su pico máximo entre las 24 y 48 horas después del nacimiento⁶¹.

Como forma de prevención se encuentra el uso de Ig anti-D postparto (también denominado Rh Ig) en mujeres Rh D negativas con el fin de prevenir la sensibilización a RhD y EHRN en embarazos posteriores, se probó con éxito en 1967. El uso rutinario de Ig anti-D postparto para mujeres RhD-negativas fue implementado en muchos países durante años posteriores, lo que resultó en una fuerte caída de la tasa de aloinmunización a RhD de 16% a ~ 2%^{59,62}.

6. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1. Tipo de estudio.

Se realizó un estudio descriptivo para la presentación de la información en estudio y retrospectivo por el uso de archivos de cuatro años 2012- 2015 del Banco de sangre de Córdoba en Montería.

4.2. Muestra de estudio.

La población estuvo conformada por los registros de donantes voluntarios, a los que se les realizó estudios de rastreo de anticuerpos irregulares (RAI) en el Banco de sangre de Córdoba, entre enero de 2012 y diciembre de 2015, donde se obtuvo una totalidad de 35.248 donantes. Se seleccionó como muestra todos los casos que tuvieran resultados positivos en el RAI: 71 personas.

4.3. Metodología.

Para el estudio se hizo una revisión de todos los archivos o registros de los donantes que asistieron al Banco de sangre durante el tiempo establecido. Para la selección de los donantes se tuvo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Los datos tomados para el estudio de la muestra fueron organizados en tablas de la siguiente manera: grupo sanguíneo, Rh, anticuerpo irregular, sexo, edad, embarazos previos, abortos, transfusiones previas y enfermedades.

4.3.1. Criterios de inclusión y exclusión.

Se incluyeron todos los donantes que presentaron en sus historias toda la información completa y datos necesarios para el estudio, y para la muestra que tuvieran rastreo de anticuerpos irregulares positivo.

Se excluyeron los registros de personas que no contaron con la información requerida.

4.4. Análisis estadístico

Se calcularon frecuencias absolutas y relativas con sus intervalos de confianza del 95% para las variables cualitativas y medidas de posición (percentiles), dispersión (desviación estándar) y medidas de tendencia central (media y mediana) para las variables cuantitativas. La exploración de la asociación entre la edad y la presencia de anticuerpos irregulares se hizo a través de la prueba de U de Mann Whitney previa verificación del no cumplimiento del supuesto de normalidad evaluado con la prueba de Kolgomorov-smirnov con corrección de Lilliefors. La exploración de la asociación entre el sexo, el grupo sanguíneo y los anticuerpos irregulares se hizo con los intervalos de confianza del 95%. Los análisis se realizaron en el software Statistical Package for the Social Sciences SPSS 21,0, en Epidat versión 3,1, Microsoft Excel y se tomó como significativos valores inferiores a 0,05.

7. RESULTADOS

7.1. Características de la población general

En los archivos revisados del Banco de sangre de Córdoba entre 2012 y 2015, se presentaron 35248 donantes, de los cuales fueron excluidos 100 por no cumplir con los criterios necesarios para la investigación, por lo tanto la población de estudio fue de 35148 registros.

La edad promedio de la población fue de $35,69 \pm 10,59$ años, el 50% de los donantes tenía 34,29 años o menos, la edad mínima fue 18 años y la máxima 65 años (tabla 3). En la figura 1 se puede observar la distribución del grupo etario de los donantes, donde el 32,47% de la población presentó edades entre 26 y 35 años de edad y el grupo con menos donaciones fue el de personas mayores de 46 años.

Tabla 3. Clasificación de la población de donantes de sangre con respecto a la edad.

Grupo etario	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
18-25 años	7971	22,68%
26-35 años	11412	32,47%
36- 45 años	8916	25,37%
>46	6849	19,49%
Total	35148	100,00%

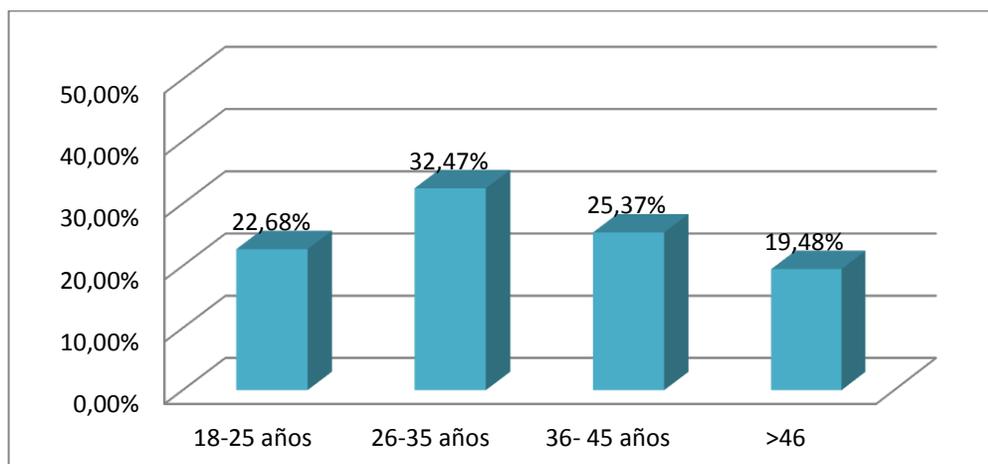


Figura 1. Distribución de la población de donantes de acuerdo a la edad.

La mayor parte de los donantes durante 2012 a 2015 correspondieron al sexo masculino con un 88,61%, presentando un valor porcentual de 77,22% por encima del género femenino (tabla 4).

Tabla 4. Clasificación de los donantes de sangre de acuerdo al género.

Género	Frecuencia absoluta	% (IC 95 %)
Masculino	31144	88,61 (88,27 – 88,94)
Femenino	4004	11,39 (11,06 – 11,72)
Total	35148	100,00%

En la figura 2 se puede observar que existe un mayor porcentaje de personas del género masculino cada año, además que el número de donantes ha ido disminuyendo con el pasar del tiempo, diferente al número de donaciones que cada vez aumenta por la presencia de donantes repetitivos habituales.

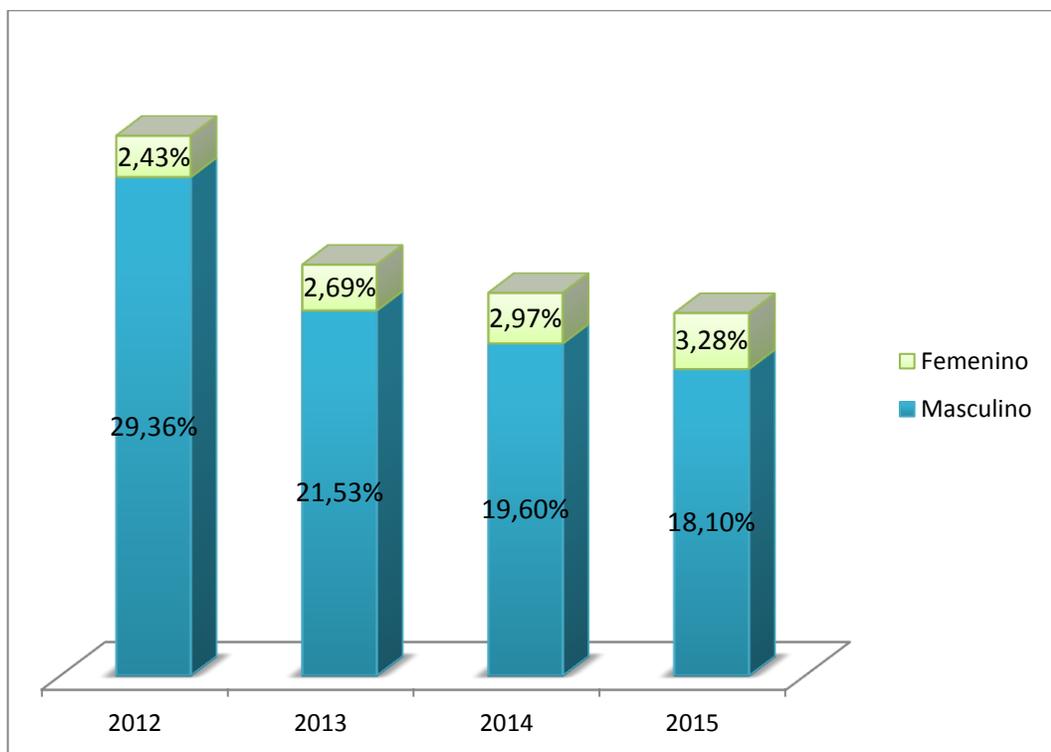


Figura 2. Distribución gráfica por años de los donantes de sangre de acuerdo al género.

Al determinar las frecuencias de los grupos sanguíneos que presentó la población de estudio, se encontró que el más común es el O con un porcentaje de 64,11%, seguido del grupo A representado por el 25,30% y en menor proporción el grupo AB con un 1,53% en los donantes. El Rh positivo se observó en mayor proporción (95,34%) con respecto al grupo Rh negativo que solo estuvo presente en el 4,66% de la población (tabla 5).

La distribución se puede observar en la figura 3, donde resalta la diferencia entre los donantes del grupo Rh, destacándose en gran medida el Rh positivo con un alto porcentaje en la población, igualmente el grupo O, sobresale por encima de los demás grupos del sistema ABO.

Tabla 5. Frecuencia absoluta y relativa de los grupos sanguíneos presentes en los donantes de sangre.

Variable	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Clasificación ABO		
Grupo O	22532	64,11%
Grupo A	8891	25,30%
Grupo B	3186	9,06%
Grupo AB	539	1,53%
Total	35148	100%
Clasificación Rh		
Rh positivo	33509	95,34%
Rh negativo	1639	4,66%
Total	35148	100%

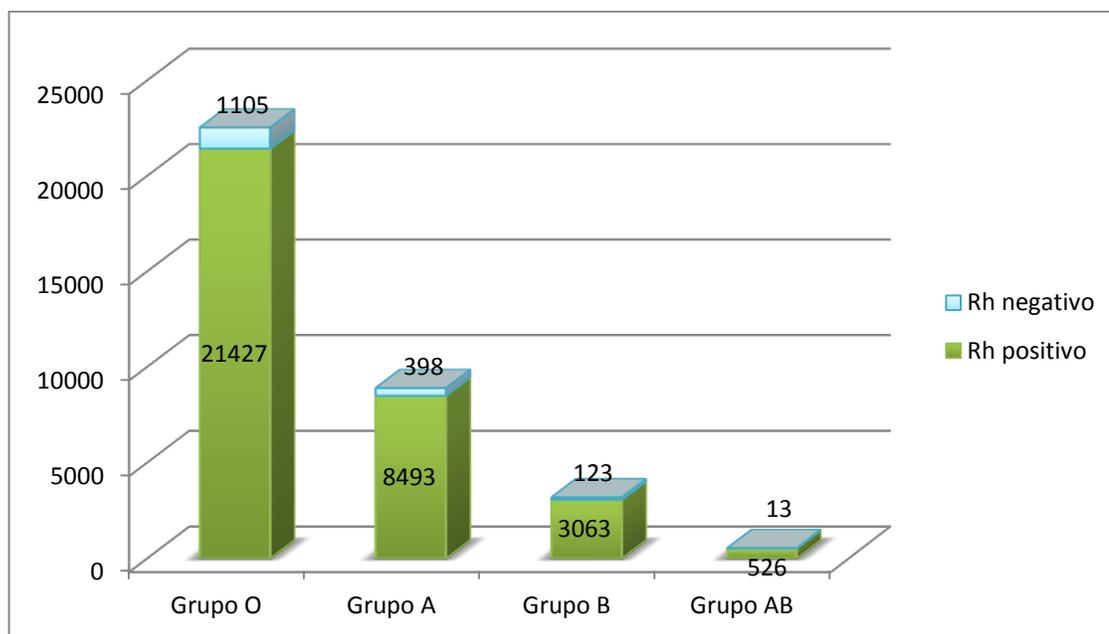


Figura 3. Frecuencia absoluta de los donantes de acuerdo al grupo sanguíneo ABO y Rh.

La frecuencia de la clasificación de los grupos ABO y Rh, arrojó que los grupos sanguíneos más comunes en la población corresponde al grupo O Rh positivo con un 60,96% y el grupo A Rh positivo con el 24,16%; y entre los menos frecuentes se encuentran el grupo A Rh negativo, B Rh negativo y el AB Rh negativo con porcentajes de 1,13%, 0,35% y 0,04% respectivamente (tabla 6).

Tabla 6. Clasificación del total de donantes de acuerdo al grupo ABO y Rh.

Grupo Sanguíneo	Frecuencia absoluta	% (IC 95 %)
Grupo O+	21427	60,96(60,45 – 61,47)
Grupo A+	8493	24,16(23,71 – 24,61)
Grupo B+	3063	8,71(8,42 – 9,01)
Grupo O-	1105	3,14(2,96 – 3,33)
Grupo AB+	526	1,50(1,37 – 1,62)
Grupo A-	398	1,13(1,02 – 1,24)
Grupo B-	123	0,35(0,29- 0,41)
Grupo AB-	13	0,04 (0,01 – 0,06)
Total	35148	100,00%

De la totalidad de la población (35148) de donantes de sangre durante los años 2012 a 2015, se encontró que los estudios de rastreo de anticuerpos irregulares resultaron positivos para 71 personas, por tanto la prevalencia global de anticuerpos irregulares fue de 0,20% con un intervalo de confianza entre 0,15 y 0,25%.

Tabla 7. Clasificación de la totalidad de donantes de acuerdo a los rastreos de anticuerpos irregulares.

Variable	Nivel variable	n	% (IC 95 %)
Anticuerpos irregulares	Negativo	35077	99,80 (99,75 – 99,85)
	Positivo	71	0,20 (0,15 – 0,25)

7.2. Muestra en estudio: donantes con rastreos de anticuerpos irregulares positivos.

La muestra se encontraba representada por 40 hombres y 31 mujeres, la distribución por género de los donantes con anticuerpos irregulares demostró que la diferencia fue de 12,68% más en los hombres (tabla 8); presentaban una edad media de 31,7 años con un rango entre 18 y 62 años de edad.

Para describir las características específicas de los 71 pacientes con anticuerpos irregulares se tuvo en cuenta el tipo específico de anticuerpo irregular, antecedentes de embarazo, número de embarazos, número de abortos, donaciones previas, transfusiones previas y comorbilidades. En alusión al tipo específico de anticuerpo irregular los más frecuentes fueron anti-M, anti-Le^a, anti-D y anti-E.

Tabla 8. Características sociodemográficas de la muestra en estudio.

Variable	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Género		
Masculino	40	56,34%
Femenino	31	43,66%
Total	71	100,00%
Grupo etario		
18- 25 años	29	40,8%
26- 35 años	16	22,5%
36- 45 años	19	26,8%
>46 años	7	9,9%
Total	71	100%

Se encontraron 13 tipos de anticuerpos irregulares; de los cuales los que presentaron mayores frecuencias fueron anti-M, anti-Le^a, anti-D y anti-E con un porcentaje de 27,78%, 20,83%, 9,72% y 8,33% respectivamente; y en menor frecuencia anti-Jk^a, anti-Jk^b, anti-Fya, anti-N, anti-s, anti-c todos con un porcentaje de 1,39%. Además se encontró la presencia de autoanticuerpos (5,56%) y el 2,78% fueron indeterminados. Se observó asociaciones de anticuerpos en un donante: anti-c + anti-M. En la tabla 9 se puede observar la frecuencia de cada uno de los anticuerpos irregulares encontrados.

Tabla 9. Porcentajes de los anticuerpos irregulares encontrados en la población de estudio.

Anticuerpo irregular	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Anti-M	20	27,78%
Anti-Le ^a	15	20,83%
Anti-D	7	9,72%
Anti-E	6	8,33%
Anti-Kell	5	6,94%
Anti-Le ^b	4	5,56%
Autoanticuerpos	4	5,56%
Anti-S	3	4,17%

Indeterminados	2	2,78%
Anti-Jk ^a	1	1,39%
Anti-Jk ^b	1	1,39%
Anti- Fya	1	1,39%
Anti-N	1	1,39%
Anti-s	1	1,39%
Anti-c	1	1,39%
Total	72 (en 71 donantes)	100,00%

Se clasificó independientemente a los anticuerpos irregulares con respecto a la variable de género, se encontró que en los hombres los más frecuentes fueron anti-Le^a y anti-M ambos con un porcentaje de 27,5% y en el caso de las mujeres anti-M y anti-D con 29,1% y 21, 9% respectivamente (tabla 10).

Tabla 10. Clasificación de los anticuerpos irregulares hallados en donantes según el género en Montería 2012- 2015.

Anticuerpos irregulares	Masculino		Femenino	
	n	%	n	%
Anti-Le/a	11	27,5%	4	12,5%
Anti-M	11	27,5%	9	28,1%
Anti- D	-	-	7	21,9%
Anti-Le/b	3	7,5%	1	3,1%
Anti-E	3	7,5%	3	9,4%
Autoanticuerpos	3	7,5%	1	3,1%
Indeterminado	2	5,0%	-	-
Anti-K	2	5,0%	3	9,4%
Anti-Jk ^a	1	2,5%	-	-
Anti-Jk ^b	1	2,5%	-	-
Anti-N	1	2,5%	-	-
Anti-S	1	2,5%	2	6,3%
Anti-s	1	2,5%	-	-
Anti-Fya	-	-	1	3,1%
Anti-c	-	-	1	3,1%
Total	40	100,0%	32	100,0%

Realizando una clasificación de los grupos sanguíneos en donantes que tenían anticuerpos irregulares, se encontró que el grupo O fue el más frecuente con un 40,56% y el que menos porcentaje presentó fue el grupo AB (2,81%) (tabla 11).

Tabla 11. Frecuencia de los grupos sanguíneos en donantes con RAI positivo.

Variable	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Clasificación ABO		
Grupo O	43	60,56%
Grupo A	16	22,53%
Grupo B	10	14,08%
Grupo AB	2	2,81%
Total	71	100%
Clasificación Rh		
Rh positivo	62	87,32%
Rh negativo	9	12,68%
Total	71	100%

En la figura 4 se encuentra la clasificación de los donantes con RAI positivos de acuerdo a los grupos ABO y Rh; se observó que los grupos más frecuentes en esta muestra fueron el O Rh positivo (52,11%) y el A Rh positivo (21,13%) y en menor proporción estaban los grupos A negativo, B negativo, AB Rh positivo y negativo, con un porcentaje para todos de 1,41%.

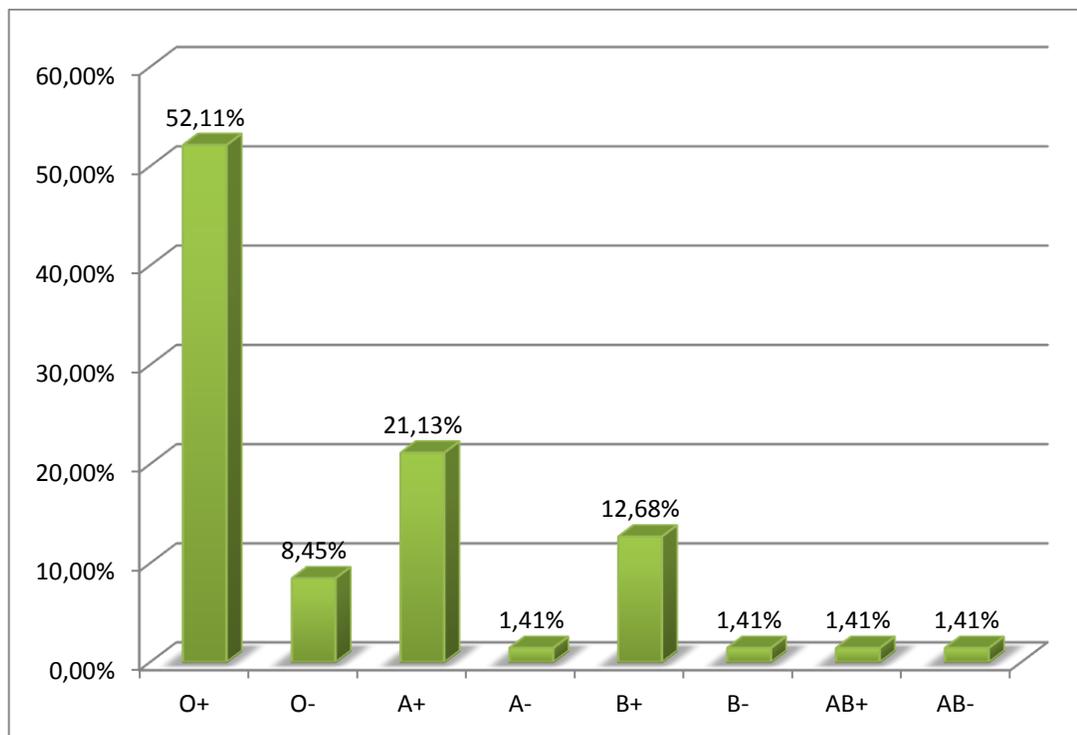


Figura 4. Distribución porcentual del grupo ABO y Rh en donantes con RAI positivo.

En el análisis de la frecuencia de donantes con anticuerpos irregulares de acuerdo a los antecedentes clínicos, se encontró que el 49,3% de las personas ha donado previamente y el 9,9% recibió al menos una transfusión en algún momento de su vida, en el caso de las mujeres solo una persona y con respecto a los hombres presentaron un porcentaje de 8,45% (figura 5), el anticuerpo irregular más frecuente en este caso fue anti-E (tabla 14). Pero la mayor parte de la muestra (90,1%) no había tenido antecedentes (tabla 12).

Tabla 12. Antecedentes previos de transfusión en donantes con RAI positivo.

Transfusión previa	Femenino	Masculino	Total
SI	1 (1,40%)	6 (8,45%)	7 (9,9%)
NO	30 (42,25%)	34 (47,88%)	64 (90,1%)
Total	31 (43,65%)	40 (56,33%)	71 (100%)

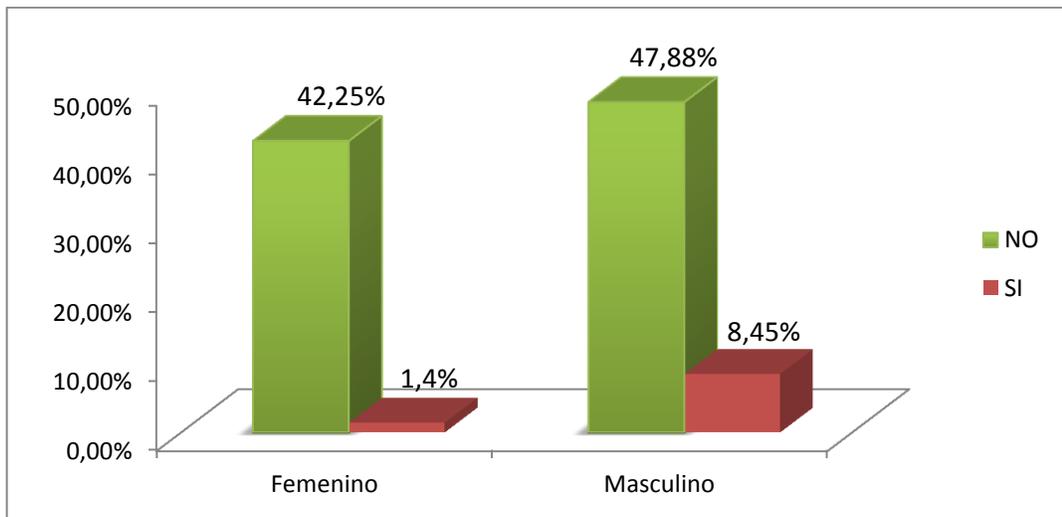


Figura 5. Clasificación por género de los donantes con anticuerpos irregulares de acuerdo a los antecedentes de transfusiones sanguíneas.

La clasificación de las mujeres con rastreos de anticuerpos irregulares positivos de acuerdo a si habían tenido o no embarazos, dio como resultado que el 61,3% de estas donantes tuvo embarazos con anterioridad (figura 6). En la tabla 13 se muestra que la mayoría de la mujeres (41,2%) ha quedado embarazada dos veces, en menor frecuencia se encuentra 5 embarazos previos con un porcentaje de 5,3% y solo una refirió haber tenido abortos, donde el anticuerpo anti-D presentó la mayor frecuencia con 35% (tabla 14).

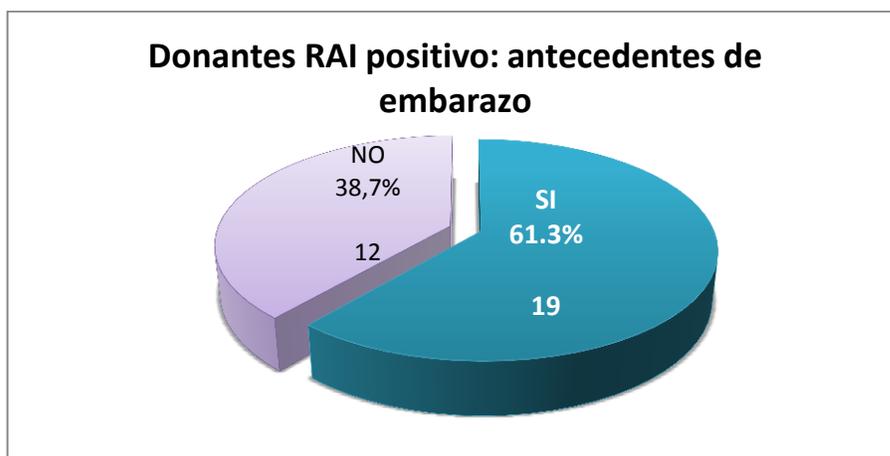


Figura 6. Donantes con rastreos de anticuerpos irregulares positivos clasificadas por antecedentes de embarazo.

Tabla 13. Número de embarazos que han tenido las donantes con rastreo de anticuerpos irregulares positivo.

Número de embarazos previos	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
1 vez	5	26,3%
2 embarazos	8	42,1%
3 embarazos	3	15,8%
4 embarazos	2	10,5%
5 embarazos	1	5,3%
Total	19	100,0%

Tabla 14. Anticuerpos irregulares en donantes con antecedentes de embarazos y transfusión.

Anticuerpos irregulares	Embarazos previos		Transfusiones previas	
	n	%	n	%
Anti-D	7	35%	-	-
Anti-M	5	25%	1	14,3%
Anti-E	3	15%	2	28,5%
Anti-Le ^a	2	10%	1	14,3%
Anti-Le ^b	-	-	1	14,3%
Anti-S	1	5%	1	14,3%
Anti-Fya	1	5%	-	-
Anti-c	1	5%	-	-
Anti-K			1	14,3%
Total	20 (en 19 donantes)	100%	7	100%

Finalmente, solo cuatro pacientes refirieron comorbilidades, dentro de las que se encontraban: malaria, fibroadenomas, cáncer de cuello uterino y dislipidemia.

7.3. Relación de la totalidad de donantes de acuerdo con los resultados de los rastreos de anticuerpos irregulares.

La prevalencia de anticuerpos irregulares obtenida de acuerdo con la totalidad de los donantes desde 2012 a 2015 fue de 0,20%, la mayor parte de la población no presentó anticuerpos irregulares representando un porcentaje de 99,79%, muy

superior al 0,2% de las personas con rastreos de anticuerpos irregulares positivos en el Banco de sangre en Montería.

Al comparar la prevalencia de anticuerpos irregulares según el sexo se encontró que en los hombres la prevalencia fue menor a la global (0,1%), mientras que en las mujeres fue mayor en la específica (0,8%). Al realizar la comparación en cada grupo sanguíneo se observa que la prevalencia específica fue menor a la global en los grupos O+ (0,18%), A+ (0,18%) y AB+ (0,19%); y mayor a la global en los grupos A-, B+, O-, B- y AB- llegando hasta 7,69% en este último grupo. Al comparar la edad entre los donantes con anticuerpos irregulares y aquellos que no los tienen se observaron diferencias significativas siendo menor la edad en los donantes positivos para anticuerpos irregulares.

Tabla 15. Prevalencia específica de anticuerpos irregulares por sexo, grupo sanguíneo y comparación según la edad.

Variable	Anticuerpos irregulares			
	Negativo		Positivo	
	n	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
Masculino	31104	99,99(99,83-99,91)	40	0,10(0,09-0,17)
Femenino	3973	99,20(98,94-99,51)	31	0,80(0,49-1,058)
Grupo O +	21389	99,82(99,76-99,81)	38	0,18 (0,12 – 0,24)
Grupo A +	8478	99,82(99,73-99,92)	15	0,18(0,08-0,27)
Grupo AB +	525	99,81(98,94-99,99)	1	0,19(0,01-1,05)
Grupo A -	397	99,75(98,61-99,99)	1	0,25(0,01-1,39)
Grupo B +	3055	99,74(99,54-99,94)	8	0,26(0,06-0,46)
Grupo O -	1099	99,46(98,98-99,94)	6	0,54(0,06-1,02)
Grupo B -	122	99,19(95,54-99,98)	1	0,81(0,02-4,45)
Grupo AB -	12	92,31(63,97-99,80)	1	7,69(0,19-36,03)
		Me (RIQ)		Me (RIQ)
		34,30 (26,62 – 43,49)		31,00 (22,00 – 41,00)
Edad	0,001*			

*Valor P < 0,05 Prueba U de Mann Whitney

8. DISCUSIÓN

La mayor parte de los donantes durante 2012 a 2015 correspondieron al sexo masculino, los datos se correlacionan con los informes del Instituto Nacional de Salud donde se pueden encontrar valores superiores en donantes de este género con respecto al género femenino⁶³. Esta frecuencia puede reflejar que los hombres tienen una condición física y fisiológica más apropiada para donar. Existen diversas razones que pueden explicar la tasa más baja de donación entre las mujeres, y por ende, su menor predisposición a donar sangre dentro de estas se incluyen la preocupación por su salud con respecto a aspectos tales como la anemia, los embarazos, la pérdida de peso o el antecedente de haber sido diferidas como donantes⁶⁴.

El conocimiento en cuanto a la conducta de la frecuencia de los grupos sanguíneos ABO y Rh es un factor importante en relación a las necesidades de los componentes sanguíneos dentro de la población⁶⁵. En el presente estudio se tuvo en cuenta la caracterización general con respecto al sistema ABO y Rh, en el cual se pudo establecer que por su mayor frecuencia el grupo sanguíneo O es el más común seguido del grupo sanguíneo A, estudios poblacionales como los realizados por *Cosilio et al*⁶⁵, demuestran que las poblaciones tienden a tener los mismos resultados. En el país se pueden encontrar caracterizaciones de donantes teniendo en cuenta este parámetro logrando resultados similares, en los cuales 62,9% de la población pertenece al grupo O⁶⁶.

Junto con el sistema ABO; el sistema Rh tiene importancia clínica, debido al poder inmunogénico, especialmente del antígeno D, considerando que en individuos con Rh negativo pueden inducir incompatibilidades en las transfusiones sanguíneas, además de la enfermedad hemolítica del recién nacido⁴⁸. En todas las regiones del mundo el fenotipo Rh positivo es más frecuente que el Rh negativo⁶⁶, las frecuencias encontradas en el estudio para el sistema Rh concuerdan con la

literatura, la mayor frecuencia correspondió a donantes Rh D positivo y la menor a donantes Rh D negativo. En la caracterización de donantes informados en la literatura del país, el comportamiento del Rh es semejante; se encontró en mayor proporción el positivo frente al negativo^{66, 67, 68}.

La detección de anticuerpos irregulares ha sido ampliamente usada en la selección de la sangre adecuada para la transfusión con el fin de prevenir reacciones transfusionales⁶⁹. Se reveló mediante el estudio que la prevalencia de anticuerpos irregulares en los donantes fue más baja en comparación con trabajos realizados en otros países como Kuwait, en el cual la prevalencia fue de 0,49%⁷⁰ y que la frecuencia reportada en donantes voluntarios de sangre (0,8%), además fue más alta que la reportada en donantes de Delhi (0,09%)¹⁴; esta varía con respecto a la proporción de hombres y mujeres, antecedentes de transfusión o embarazo puesto que estos se exponen más a una posible sensibilización¹⁴. La sensibilización materna puede tener origen en causas obstétricas o de otro tipo, entre las obstétricas se encuentran: transfusión transplacentaria durante el embarazo o el parto, aborto, embarazo ectópico, cesárea, sangrado transvaginal y la amniocentesis; diferentes patologías que producen lesión placentaria aumentan ese pasaje tales como preclampsia, hipertensión arterial y placenta previa⁷¹.

La frecuencia de donantes con rastreo de anticuerpos irregulares positivos se consideró baja, indicando una mínima cantidad de estos en la población, se debe tener en cuenta que se ha reportado que la frecuencia de anticuerpos irregulares varía de 0,5% a 0,8% en donantes de sangre voluntarios⁷², en el país se han llevado a cabo estudios con resultados de frecuencias mucho mayor (1,1%)⁷³, pero esto se debe a que han sido enfocados en pacientes que han recibido transfusiones, esta sensibilización es dependiente del volumen de sangre transfundida y se requieren de tan solo 0,3 ml de sangre para provocar la isoimmunización; tras un volumen de 1 ml, se sensibiliza un 15%; un 33% tras volúmenes de 10 ml y 65% después de volúmenes de 50 a 250 ml⁷⁴.

Estudios demuestran que la frecuencia de anticuerpos irregulares es mayor en mujeres que en hombres⁷², en contraposición a los resultados de este trabajo que arrojó que los hombres presentaban con mayor frecuencia la presencia de anticuerpos irregulares, estos resultados obtenidos se pueden correlacionar a la mayor población que es aceptada en el banco la cual es perteneciente al género masculino.

Se encontraron 13 tipos de anticuerpos irregulares; de los cuales los que obtuvieron mayores frecuencias fueron anti-M, anti-Le^a, anti-D y anti-E, en la literatura está referenciado que los aloanticuerpos que presentan mayor frecuencia y se encuentran durante la realización de las pruebas, son principalmente contra los antígenos relacionados con Rh, Kell, Kidd, Duffy y MNS de los sistemas de grupos sanguíneos⁷⁵. Uno de los datos más relevantes del estudio fue la alta frecuencia de anticuerpo anti-M en la muestra de donantes (para ambos géneros), la sensibilización frente a este, típicamente es de forma natural debido a la exposición poblacional a virus y bacterias⁷⁶; el resultado se asemeja a los obtenidos por *M'baya et al*⁷⁷ en los cuales el anticuerpo irregular más frecuente en la población de estudio fue el anti-M. *Garg N et al*¹⁴ logró resultados similares en los cuales los anticuerpos detectados en donantes se dirigían contra los antígenos del grupo MNS principalmente, donde el anti-N ocupó el primer lugar, seguido de anti-M con porcentajes de 21.7% y 17.3% respectivamente.

A pesar de que el antígeno Rh D es el más inmunogénico después de los antígenos del sistema sanguíneo ABO¹⁴, el porcentaje de anticuerpos producidos frente a este antígeno en los donantes fue bajo, el resultado es de esperarse puesto que en cuanto al género, la población de donantes masculinos es mayor y los antecedentes de transfusión para estos son bajos; teniendo en cuenta que lo anterior es una variable de predisposición a la sensibilización en hombres.

En menor frecuencia se encontraron los anticuerpos anti-Jk^a, anti-Jk^b, estos datos se relacionan con los bajos porcentajes presentes en la población comprendidos entre 1,3 y 2,5%⁵². Los anticuerpos frente al sistema Kidd (anti-Jk^a, anti-Jk^b y anti-JK3) son a menudo difíciles de detectar, haciéndolos peligrosos en la medicina transfusional, donde se sospecha que sea una causa importante de reacciones transfusionales hemolíticas retardadas^{78, 48}. Anti-Fya, anti-N, anti-s, anti-c también se encontraron en baja frecuencia, lo que concuerda con estudios similares en los cuales estos anticuerpos no están presentes o tienen una frecuencia baja^{52,74}.

La búsqueda de anticuerpos irregulares es una revisión importante del seguimiento de los embarazos, sin tener en cuenta el grupo sanguíneo de la mujer. De hecho, permite el cribado prenatal de aloinmunización materna y la identificación de la especificidad del anticuerpo para evaluar un primer nivel de riesgo de la enfermedad hemolítica fetal y/o neonatal cuyas consecuencias pueden ser fatales⁵².

Los anticuerpos más comunes que son capaces de cruzar placenta y causar sensibilización son de tipo IgG, los cuales están dirigidos contra los antígenos eritrocitarios del feto que pueden pertenecer a los sistemas Rhesus, ABO o Kell⁷⁹, para el estudio se analizó la variable de embarazos previos y esta arrojó como resultado que el 61,3% de estas donantes con rastreos de anticuerpos irregulares positivo tuvo embarazos con anterioridad, el anticuerpo irregular más frecuente fue anti-D, una posible razón de esta sensibilización puede ser el pobre cumplimiento de la profilaxis con la inmunoglobulina anti-D durante sus embarazos, la desinformación acerca de esta dentro de sus servicios de salud o la falta de asistencia al control prenatal; *Kumar et al*, describen que la administración de la Ig anti-D postparto en mujeres susceptibles Rh D negativo reducen la aloinmunización alrededor del 90%²⁷.

Se observó que el segundo anticuerpo irregular más frecuente en las mujeres con antecedentes de embarazo es el anti-M, este resultado difiere con la literatura debido a que no se ha reportado dentro de los más comunes, identificándose en 9-10% de las gestantes con Coombs indirecto positivo¹⁵. Se reportó en el estudio una mujer que había sufrido aborto y el anticuerpo irregular identificado para esta paciente fue anti-M, títulos mayores a 4 pueden causar la afectación de la vida del feto o al neonato⁷⁵.

Jalada et al reportaron que el porcentaje de producción de anticuerpos es directamente proporcional al número de embarazos, por la continua exposición a sensibilizaciones fetomaternas⁸⁰, lo cual concuerda con los datos puesto que la mayoría de las donantes reportaban antecedentes de más de un embarazo.

Al analizar los datos se observó que el 9.9% de los donantes con rastreo de anticuerpos irregulares positivos había sido transfundido en algún momento de su vida. *Natukunda et al* refiere una frecuencia de 6,1% en su estudio⁸¹, el desarrollo de anticuerpos irregulares y su frecuencia en las personas que han necesitado terapia transfusional depende de varios factores como la diferencia antigénica entre donante y receptor, la respuesta inmune del receptor, el efecto inmunomodulador causado por la transfusión y el número de transfusiones⁷². En estudios previos en África Sub-sahariana se encontró que los anticuerpos más frecuentes en pacientes transfundidos fueron el anti-E, anti-K, anti-C y anti-D⁸², lo cual concuerda con los resultados del Banco de sangre de Córdoba donde la mayor frecuencia obtenida fue para anti-E. *Natukunda et al* describe que los antecedentes genéticos, la población objeto de estudio, el género, y diferencias raciales entre los donantes y los receptores son variables las cuales podrían influir en aloinmunizaciones⁸¹.

LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES DEL ESTUDIO

Dentro de las limitaciones de esta investigación se encuentra que se realizó solo en un Banco de sangre de la ciudad; para estudios poblacionales completos se requeriría tomar en cuenta los datos de todos los bancos existentes en la región y así poder relacionar con otros trabajos. Un estudio metacéntrico en los bancos de sangre de las diferentes zonas del país sería muy útil para proporcionar información con respecto a las frecuencias de los diferentes anticuerpos en las diversas regiones de Colombia en el área de la inmunohematología.

También se recomendaría la realización de estudios similares en la población de Montería enfocados a pacientes con antecedentes de transfusión o enfermedades dependientes de estas, debido a sensibilización que puede provocar y porque tendrían un mayor riesgo por la exposición constante a los componentes sanguíneos.

9. CONCLUSIÓN

La prevalencia de anticuerpos irregulares en donantes del Banco de sangre de Córdoba fue baja, lo cual puede generar una satisfacción en cuanto a las características fisiológicas de la población para posibles donaciones repetitivas, siendo de utilidad en prácticas transfusionales seguras.

Con respecto a la frecuencia de los géneros de acuerdo a las donaciones aceptadas durante 2012-2015, el sexo masculino presentó un mayor porcentaje, debido a que los donantes de este género cumplen con las características de aceptación necesarias (peso, talla, hemoglobina, hematocrito) que los bancos de sangre tienen en cuenta a la hora de recibir donaciones.

Considerando la relación entre el grupo sanguíneo ABO y la presencia de anticuerpos irregulares en los donantes, se detectó principalmente en el grupo sanguíneo O.

Dentro de los anticuerpos irregulares, anti-M demostró una mayor frecuencia, este anticuerpo al igual que los producidos frente al sistema ABO se genera de manera natural, por lo cual la exposición a factores ambientales, virus y bacterias con características antigénicas similares al sistema puede causar sensibilización.

Los donantes del género femenino con rastreo de anticuerpos irregulares positivos que referían antecedentes de embarazos presentaron un alto porcentaje dentro del estudio, donde el anticuerpo anti-D obtuvo la mayor frecuencia; para el caso de los donantes con RAI positivo con transfusiones previas la frecuencia encontrada fue baja, en los cuales anti-E consiguió el principal porcentaje.

Estudios como este permiten determinar características fenotípicas poblacionales importantes para la administración terapéutica adecuada a los pacientes mediante la medicina transfusional.

10. REFERENCIAS

1. Alcatraz J, Bonilla R, Luna J, et al. Investigación en el trabajo diario de inmunohematología. Fenotipos eritrocitarios y protocolo para encontrar sangre compatible en pacientes con aloanticuerpos antierytroцитos. *Gac Méd Méx.* 2007; 143(2): 23-27.
2. Garduño J, Garcia R. Aloimmunización pre- y postransfusión en pacientes cardiópatas sometidos a cirugía de corazón. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2014; 61(4): 229-234.
3. Schonewille H. Review of the literature on red cell alloimmunization. In: Brand A, editors. *Red blood cell alloimmunization after blood transfusion.* 2008. p. 18-42.
4. Jaime J, Gomez D, Salinas M. Introducción a la medicina transfusional. En: Romero G. *Hematología La sangre y sus enfermedades.* México: Mc Graw Hill; 2009. p. 201-203.
5. Arbeláez CG. Fundamentos de genética para bancos de sangre y medicina transfusional. *Medicina & laboratorio.* 2009; 15(1-2): 37-68.
6. Luna JG. Anticuerpos irregulares, su importancia en medicina transfusional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2005; 43(1): 17-20.
7. Peñuela OA, Beltrán M, Rebollo SE, Bermudez MI. Instituto Nacional de Salud: Manual de Hemovigilancia. Bogotá; 2010. p. 120.
8. Lagora M, Castella D, Castrillo A, Cid J, Contreras E, Corteza A. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos, Sociedad Española de Transfusión Sanguínea. Madrid; 2006. p. 104.
9. Azarkeivan A, Ansari S, Hossein M, Hajibeigy B, et al. Blood Transfusion and Alloimmunization in Patients with Thalassemia: Multicenter Study. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 28(6): 479-85.
10. Gupta R, Kumar D, Singh B, Rusia U. Alloimmunization to red cells in thalassemics: Emerging problem and futures strategies. *Transfus Apher Sci.* 2011; 45(2): 167-70.
11. Chaudhari CN. Red Cell Alloantibodies in Multiple Transfused Thalassaemia Patients. *Med J Armed Forces India.* 2011; 67(1): 34–37.

12. Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood*. 2012; 120(3): 528-37.
13. Natukunda B, Schonewille H, Ndugwa C, Brand A. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease patients in Uganda. *Transfusion*. 2010;50(1):20-5.
14. Garg N, Sharma T, Singh B. Prevalence of irregular red blood cell antibodies among healthy blood donors in Delhi population. *Transfus Apher Sci*. 2014;50(3):415-7.
15. Karim F, Moiz B, Kamran N. Risk of maternal alloimmunization in Southern Pakistan - a study in a cohort of 1000 pregnant women. *Transfus Apher Sci*. 2015;52(1):99-102.
16. Barragan L, Morales O, Vargas J, Isaza M. Prevalencia de anticuerpos irregulares contra antígenos eritrocitarios en gestantes que asisten al control prenatal en una clínica de Bogotá, Colombia; 2012.
17. Jaime J, Gomez D, Salinas M. Breve historia de la hematología V. La transfusión sanguínea y el trasplante de células hematopoyéticas. En: Romero G. *Hematología La sangre y sus enfermedades*. México: Mc Graw Hill; 2009. p. 201-203.
18. Rizzi M. Historia de la transfusión de la sangre: Sus comienzos en Uruguay. *Rev Med Uruguay*. 1999;15(1):165-182.
19. Pasipoularides A. Historical Perspective: Harvey's epoch-making discovery of the Circulation, its historical antecedents, and some initial consequences on medical practice. *J Appl Physiol* (1985). 2013; 114(11):1493-503.
20. Pliego C, Flores G. Evolución de la transfusión sanguínea. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2012;55(1):35-42.
21. Decaro J, Lemos F, Magri M. *Historia de la medicina transfusional*. 2010.
22. Lefrèrea J, Berchec P. Karl Landsteiner découvre les groupes sanguins. *Transfus Clin Biol*. 2010; 17(1):1-8.
23. Landsteiner K. On Agglutination of Normal Human Blood. *Transfusion*. 1961; 1(1):5-8.
24. Kanchan T, Krishan K. Blood Grouping. *Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine*. 2016; 1(1):425-432.

25. Watkins WM. The ABO blood group system: historical background. *Transfus Med.* 2001; 11(4):243-65.
26. Landsteiner K. Individual differences in human blood. *Science.* 1931; 17;73 (1894):403-9.
27. Kumar B, Ravimohan V, Alfirevic A. Red-cell alloimmunization. *Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine.* 2009; 20(2):47-56.
28. Greenwalt TJ. A short history of transfusion medicine. *Transfusion.* 1997;37(5): 550-63.
29. Rodríguez H, Quintanar E, Mejía M. El banco de sangre y la medicina transfusional. 1ª Ed. México: Editorial médica Panamericana; 2004.
30. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Anticuerpos y antígenos. En: *Inmunología celular y molecular: Elsevier Saunders.* p. 75-97.
31. Rojas W, Gomez L, Cano L, Aristizabal B, Lopera D. Inmunógenos y antígenos, Características, procesamiento, presentación. En: *Inmunología de Rojas.* Colombia: CIB Fondo editorial; 2015. p. 109-129. 17ªEd.
32. Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens. In: Beck B. *National Center for Biotechnology Information (NCBI).* 2005. p.
33. Klein H, Anstee D. *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine.* 11TH Ed. USA: Blackwell Publishing; 2005.
34. Hillman R, Ault K, Rinder *Medicina transfusional, Tratamiento con componentes sanguíneos.* En: Leon J. *Hematología en la práctica clínica.* Mexico: McGraw-Hill; 2006. p. 431-440. 4a Ed.
35. Geoff D, Bromilow I. *Essential guide to Blood Groups.* 3 Ed. Wiley Blackwell; 2013.
36. World Health Organization. *Safe blood and blood products. Blood group serology. Module 3.* 2009.
37. Sans-Sabrafen J, Besses C, Vives J. *Inmunohematología y transfusion sanguínea en hematología clínica.* En: Mazzara R. Lozano M, Martorell J. *Hematología clínica.* 5ª Ed. España; Elsevier. 2007. p. 809- 838.
38. Suardiaz J, Cruz C, Colina A. *Inmunohematología y Medicina Transfusional.* En: *Laboratorio clínico. La Habana: Ciencias médicas;* 2004. p. 553-647.

39. Alcaráz J. Inmunohematología: estudios pretransfusionales en pacientes con anticuerpos irregulares. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2005;43(1):21-24.
40. Vega G. Anticuerpos. *Inmunología para el médico general.* Medigraphic. 2009; 136-138.
41. Sandoval L, Herrera G. Anticuerpos irregulares en la medicina transfusional. *Rev Sal Quintana Roo* 2009; 2(8): 22-24.
42. Montes C, Gonzalez B, Batlle A, Insunza A. Anemias hemolíticas adquiridas. *Medicine.* 2012; 11(20):1212-9.
43. Aristizábal J, Torres J. Transfusiones en pacientes con pruebas de compatibilidad positiva y aquellos con anemia hemolítica autoinmune. *latreia.* 2007; 20(4): 379-87.
44. Greer J, Foester J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 12 Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2009.
45. Reid M, Lomas C, Olsson M. *The blood group antigen Factsbook.* 3 Ed. USA: Elsevier; 2013.
46. Franchini M, Bonfanti C. Evolutionary aspects of ABO blood group in humans. *Clin Chim Acta.* 2015;444:66-71.
47. Storry JR, Olsson ML. The ABO blood group system revisited: a review and update. *Immuno-hematology.* 2009;25(2):48-59.
48. Arbeláez C. Sistema de grupo sanguíneo ABO. *Medicina & Laboratorio.* 2009; 15(7-8):329-47.
49. Franchini M, Liumbruno GM. ABO blood group: old dogma, new perspectives. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(8):1545-53.
50. Westhoff C, Shaz B. Rh and RhAG Blood Group Systems. In: Hillyer C, Zimring J, Abshire T. *Transfusion Medicine and Hemostasis, Clinical and Laboratory Aspects.* 2nd Ed. Elsevier science; 2013.
51. Sarkar RS, Philip J, Mallhi RS, Yadav P. Proportion of Rh phenotypes in voluntary blood donors. *Med J Armed Forces India.* 2013; 69(4):330-4.

52. Mallhi, R, Philip, J, Chatterjee, T, Dimri, U. Presence of atypical antibody (anti Jka) in a multitransfused transfusion dependent anemia patient. *Med J Armed Forces India*. 2015; 71(2): 482-485.
53. Meny G. The Duffy blood group system: a review. *Immunohematology*. 2010;26(2):51-56.
54. Novaretti M, Ruiz A, Dorlhiac-Llacer P, Chamone D. Application of real-time PCR and melting curve analysis in rapid Diego blood group genotyping. *Immunohematology*. 2010;26(2):66-70.
55. Garcia B, Rubio F, Crespo M. Técnicas de análisis hematológico. 1ª Ed. España: Ediciones Paraninfo; 2015.
56. Silva M, Garcia M. Anticuerpos irregulares. En: Pérez J. Manual del técnico superior de laboratorio de análisis clínicos. España: Editorial MAD; 2004. p. 218-225.
57. Secretaria de salud, Asociacion Mexicana de medicina transfusional, Asociacion Mexicana para el Estudio de la hematología. Guia para el uso clínico de la sangre. 3ª Ed. Mexico: 2007. p. 175.
58. Luna GJ. La reacción transfusional. *Gac Méd Méx*. 2007; 143(2):33-37.
59. Fasano RM. Hemolytic disease of the fetus and newborn in the molecular era. *Seminars in Fetal & Neonatal*. 2015; 21(1):28-34.
60. Omeñaca F, Camara C, Valverde E. Enfermedad hemolítica del recién nacido. *Asociación Española de Pediatría*. 2008. p.384-388.
61. Villegas D, Duran R, Dávila A, López M, et al. Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO. *Rev Cubana Pediatr* 2007; 79(4):1-5.
62. Hendrickson J, Delaney M. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Modern Practice and Future Investigations. 2016.
63. Instituto Nacional de Salud. Informe Nacional de indicadores red nacional Bancos de sangre y servicios de transfusión. Colombia: 2014.
64. Vasquez M, Ibarra P, Maldonado M. conocimientos y actitudes hacia la donación de sangre en una población Universitaria de Chile. *Rev Panam Salud Pública*. 2007; 22(5):323–328.

65. Cossio A, India, E, Solis Solis, A, Castellón Bautista, N, Dávalos Pacheco, M, Jarro Mena, R. Tipificación del grupo sanguíneo ABO y el factor Rh en la población de Totorá-Cochabamba gestión 2012. *Rev. Cient Cienc Med.* 2013; 16 (1): 25-27.
66. Bermúdez HC, Moreno JC, Forero E. Caracterización de Donantes voluntarios de sangre por grupo sanguíneo ABO y Rh que asistieron a un Banco de sangre de la ciudad de Tunja- Colombia. *Archivos de Medicina.* 2012; 12 (2): 185-189.
67. Flôres MA, Visentainer JE, Guelsin GA, Fracasso Ade S, de Melo FC, Hashimoto MN, Sell AM. Rh, Kell, Duffy, Kidd and Diego blood group system polymorphism in Brazilian Japanese descendants. *Transf Apheres Sci.* 2013; 50(1): 123-128.
68. Navarrete R, Segura U. Frecuencia de fenotipos del Sistema Rh-Hr en Donantes Rh Negativos en el Hospital San Vicente de Paúl. *Revista Médica de Costa Rica y Centro América.* 2012; LXIX (601): 143-147.
69. Li C, Zhang L, Huang M, Xiao J, Xu H, et al. Analysis of Rh Blood Type Antibody Specificities of Transfused Patients in the Sichuan Area of China. *J Blood Disord Transfus.* 2015; 6 (5): 303-5.
70. Ameen R, Al-Eyaadi O, Al-Shemmari S, Chowdhury R, Al-Bashir, A. Frequency of Red Blood Cell Alloantibody in Kuwaiti Population. *Med Princ Pract.* 2004; 14(4): 230-234.
71. Arevalo M, Bellazzi M, Zanazzi D, Arevalo J. Incompatibilidad RH en el embarazo. *Rev de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina.* 2009; 195.
72. Takeshita A, Watanabe H, Fijihara H, Oshida M, Yurugi K, et al. Collaborative study of irregular erythrocyte antibodies in Japan: Results from the Japanese study group of allo-immunity and antigen diversity in Asian populations. *Transf Apheres Sci.* 2010; 43(1): 3-8.
73. Villa M, Pérez R, Cardona, J. Detección de anticuerpos irregulares en pacientes transfundidos en una clínica de Medellín, Colombia entre 2007-2010. *Hechos Microbiol.* 2012; 3(2): 17-24.
74. Insunza F, Behnke E, Carrillo J. Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negative. *Rev chil Obstet ginecol.* 2011; 76(3): 188-206.

75. Makroo R, Bhatia A, Gupta R, Phillip J. Prevalence of Rh, Duffy, Kell, Kidd & MNSs blood group antigens in the Indian blood donor population. *Indian J Med Res.* 2013; 137(3): 521–526.
76. Jalada P, Rinku S, Snehalata G. Red cell alloimmunization in multitransfused patients and multiparous women. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2009; 25: 49-52.
77. Lobo G, Nardoza L, Camano L. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 94(2): 139-140.
78. M'baya B, Mfune T, Mogombo E, Mphalalo A, Ndhlovu D. The prevalence of red cell antigens and antibodies in Malawi. *Transfus Med.* 2010; 20(3):196-199.
79. Rekik T, Ben Amor I, Louati N, Rekik H, Menif H, Gargouri, J. Recherche des agglutinines irrégulières en milieu obstétrical en Tunisie: étude à propos de 5369 femmes. *Transfus Clin Biol.* 2012; 19(2): 64–73.
80. Rubio L, Cestafe M, Lete I, Ocamica O, Calviño J. Enfermedad hemolítica perinatal causada por anticuerpos anti-M y tratada con inmunoglobulinas intravenosas fetales. *Prog Obstet Ginecol.* 2015; 58(7): 327-329
81. Natukunda B, Schonewille H, Van de Watering L, Brand A. Prevalence and specificities of red blood cell alloantibodies in transfused Ugandans with different diseases. *Vox Sang.* 2010; 98(2): 167-171.
82. Ngoma A, Mutombo P, Ikeda K, Nollet K, Natukunda B, Ohto H. Red blood cell alloimmunization in transfused patients in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *Transfus Apher Sci.* 2016; 54(2): 296-302.