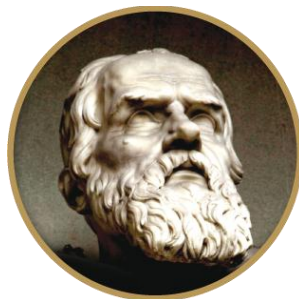


UNIVERSIDAD GALILEO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN QUÍMICA BIOLÓGICA

**“PREVALENCIA DE ANTIGENOS ERITROCITARIOS DEL SISTEMA RH Y
KELL EN PACIENTES QUE REQUIRIERON TRANSFUSIONES EN EL
BANCO DE SANGRE DEL HOSPITAL NACIONAL PEDRO BETHANCOURT
DE ANTIGUA GUATEMALA DURANTE EL PERIODO DE SEPTIEMBRE 2016
A SEPTIEMBRE 2017.”**



Galileo
UNIVERSIDAD
La Revolución en la Educación

TESIS

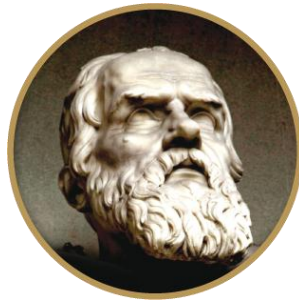
PRESENTADO A LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PREVIO A CONFERIRSE EL TÍTULO DE

QUÍMICO BIÓLOGO

EN EL GRADO ACADÉMICO DE

LICENCIADO

GUATEMALA, MAYO 2018



Galileo
UNIVERSIDAD
La Revolución en la Educación

INTEGRANTES DEL EQUIPO

Brendy Nohelia de Paz Barrios
Fabián Donald Morales Requena

MIEMBROS DE HONOR
DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DE LA UNIVERSIDAD GALILEO

DECANA	Dra. Vilma Judith Chávez de Pop
COORDINADOR ACADÉMICO	Licda. Glenda Escalante
COORDINADOR ADMINISTRATIVO	Ing. Abimael Orozco
COORDINADOR ÁREA DE TESIS	Licda. Alejandra Laparra

JURADO QUE PRACTICÓ EL EXAMEN PRIVADO DE TESIS

PRESIDENTE: Licda. Alejandra Sandoval

SECRETARIO: Licda. Claudia Galindo

EXAMINADOR: Licda. Paola Juárez

INDICE

CAPITULO I MARCO TEÓRICO	6
1. Sangre y Hemocomponentes.	6
A. Sangre	6
B. Glóbulos rojos	7
C. Glóbulos blancos	8
D. Plaquetas	8
2. Hemocomponentes.	9
A. Sangre total.....	9
B. Sangre total reconstituida	10
C. Células empacadas o paquete globular	10
D. Plasma fresco congelado (PFC)	11
E. Concentrado de plaquetas	12
3. Grupos sanguíneos	13
A. Inmunología básica de los grupos sanguíneos	14
4. Sistema	14
A. Sistema ABO	15
B. Sistema Rh	17
C. Sistema Kell	28
D. Otros sistemas de grupos sanguíneo eritrocitario	32
5. Reacción antígeno-anticuerpo	38
A. Hemoaglutinación	38
B. Pruebas Pretransfusionales de Compatibilidad	41
6. Complicaciones inmunológicas asociadas a la transfusión	44
A. No hemolíticas	44
B. Hemolíticas	47
7. Banco de Sangre	49
A. El Soporte Legal y Normativo para Bancos de Sangre	49
B. Funciones del Banco de Sangre	50

CAPÍTULO II SITUACIÓN ACTUAL DE LA UNIDAD DE ANÁLISIS...	51
1. Introducción	51
2. Unidad de análisis	52
3. República de Guatemala	52
4. Departamento de Sacatepéquez	53
5. Antigua Guatemala	54
6. Hospital Nacional Pedro Bethancourt de Antigua Guatemala	56
7. Banco de Sangre Institucional	60
CAPITULO III RESULTADOS	61
1. Introducción	61
2. Resultados	64
3. Discusión de resultados	76
CONCLUSIONES	80
RECOMENDACIONES	82
BIBLIOGRAFIA	83

CAPITULO I MARCO TEÓRICO

1. Sangre y Hemocomponentes.

A. Sangre

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

La sangre es un fluido no-newtoniano, con movimiento perpetuo y pulsátil, que circula unidireccionalmente contenida en el espacio vascular (las propiedades del flujo son adaptadas a la arquitectura de los vasos sanguíneos). El impulso hemodinámico es proporcionado por el corazón en colaboración con los grandes vasos elásticos. La sangre suele tener un pH entre 7.36 y 7.42 (valores presentes en sangre arterial). Sus variaciones más allá de esos valores son condiciones que deben corregirse pronto (alcalosis, cuando el pH es demasiado básico, y acidosis, cuando el pH es demasiado ácido). Una persona adulta tiene alrededor de 4000 - 5000 ml de sangre (7% de peso corporal).

Una de las funciones de la sangre es proveer nutrientes, elementos constituyentes del tejido y conducir productos de la actividad metabólica.

También permite que células y distintas sustancias sean transportadas entre tejidos y órganos como el oxígeno por medio de la hemoglobina, glucosa, aminoácidos, lípidos y sales minerales, hormonas, brinda protección al organismo por medio de los glóbulos blancos, regula la homeostasia; gracias a las plaquetas y a los factores de coagulación. (Longo, y otros, 2012)

La sangre está compuesta de plasma en el que se encuentran suspendidas células altamente especializadas: Glóbulos rojos (eritrocitos), Glóbulos blancos (leucocitos) y Plaquetas. Todas las células sanguíneas se desarrollan de células precursoras que se producen principalmente en la médula ósea. El plasma contiene proteínas, sustancias químicas, factores de coagulación y numerosas sustancias metabólicas. Tiene la capacidad de coagular. (OMS, 2001)

La sangre no es únicamente un tejido vivo sino también renovable, por lo que las personas sanas tienen mecanismos para producir más sangre. El regalo de la vida puede ser dado fácilmente mediante la donación de sangre, sin temor a que la donación regular de sangre debilite a la persona, le ocasione impotencia o acelere el proceso de envejecimiento. (FICR, 2002)

B. Glóbulos rojos

Los glóbulos rojos (eritrocitos/hematíes) son uno de los primeros elementos observados con uno de los microscopios desarrollados en 1723. Son producidos en la médula ósea, tienen una vida media de aproximadamente 120 días. (Rodak, 2004)

En realidad no son verdaderas células porque no tienen núcleo ni otras organelas. Tienen forma de discos bicóncavos, con un diámetro medio de 8 micras, son muy finos y flexibles y pueden deformarse para circular a través de los capilares más estrechos. En el hombre normal su número es de unos 5,200.000/mm³ (5x10¹²/litro ó 5 billones de eritrocitos por litro de sangre) y en la mujer 4,700.000/mm³ (4,7x10¹²/litro) de sangre. (COIB, 2014)

Los eritrocitos transportan hemoglobina, que a su vez transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos. Aunque los eritrocitos maduros no tienen algunas organelas, tienen enzimas citoplásmicas capaces de metabolizar la glucosa y formar pequeñas cantidades de trifosfato de adenosina para mantener su flexibilidad, transportar iones, mantener el hierro en forma ferrosa e impedir la oxidación de sus proteínas (Hall, 2016)

C. Glóbulos blancos

Los glóbulos blancos (leucocitos) son células sanguíneas verdaderas, puesto que tienen núcleo. Son las unidades móviles del sistema de protección (o sistema inmune) del cuerpo humano. Una gran parte de ellos madura en la médula ósea (granulocitos, monocitos y linfocitos B) y el resto en el timo (linfocitos T). Los neutrófilos y los monocitos defienden al organismo al fagocitar microorganismos extraños. Los eosinófilos y los basófilos aumentan en caso de reacciones alérgicas. Los linfocitos defienden al organismo por medio de la llamada inmunidad específica. (COIB, 2014)

D. Plaquetas

Las plaquetas son fragmentos pequeños de células (megacariocitos) que son producidos en la médula ósea y que contienen enzimas y otras sustancias biológicamente activas (mediadores). Su función es la de responder a cualquier daño a la pared vascular agregándose en el sitio de la lesión para formar un tapón plaquetario temporal y liberando su contenido a la sangre. Las sustancias liberadas de las plaquetas son mayormente responsables por el proceso de coagulación subsiguiente activando el mecanismo de coagulación de la sangre que resulta en la formación de un coágulo de fibrina permanente en el sitio de la lesión, previniendo el sangrado posterior. (OMS, 2001)

Las plaquetas son discos diminutos de 1 a 4 μm de diámetro. Los megacariocitos se fragmentan en plaquetas diminutas en la médula ósea o nada más entrar en la sangre, especialmente cuando constriñen los capilares. La concentración normal de las plaquetas en la sangre está entre 150.000 y 300.000/ μl . Las plaquetas comparten muchas de las características funcionales de las células completas, aunque no tienen núcleos ni pueden reproducirse. La plaqueta es una estructura activa. Tiene una semivida en la sangre de 8 a 12 días, por lo que después de varias semanas acaba su proceso funcional; después se eliminan de la circulación. (Hall, 2016)

2. Hemocomponentes.

A. Sangre total

Se conoce por sangre total aquella que no ha sido separada en sus diferentes componentes. Una unidad tiene un volumen de 450 a 500 mL y es recolectada en una solución con anticoagulante y conservante CPD (citrato-fosfato-dextrosa) o CPDA-1 (citrato-fosfato-dextrosa-adenina) que permite la supervivencia de sus elementos. El hematocrito (Ht.) de cada unidad se corresponde con el Ht. del donante (como mínimo, 38%). La temperatura de almacenamiento es de 1 a 6°C. (Salazar, 2003)

Hace aproximadamente 30 años, la sangre total era prácticamente el único producto transfundido, pero en la actualidad su uso está limitado a los procedimientos de exanguinotransfusión, sobre todo en neonatos y algunos casos de sangrado agudo profuso. En la actualidad, la transfusión de sangre total como único recurso terapéutico traduce una conducta errónea y debe evitarse; definitivamente está contraindicada en los casos de anemia crónica. (Ruiz, 2009)

B. Sangre total reconstituida

Es la unidad de sangre de 450mL de volumen aproximadamente, resultante de la unión de una unidad de paquete globular y un volumen correspondiente de plasma fresco congelado, procedentes no necesariamente del mismo donante.

Debe ser usada dentro de las 24 horas de su preparación; en caso contrario, deberá eliminarse. (PRONAHEBAS, 2008)

C. Células empacadas o paquete globular

Es el producto obtenido al separar el plasma por centrifugación o sedimentación sin ningún otro procesamiento ulterior en cualquier momento antes de la fecha de caducidad. (Ballester, De la Campa, Pérez, & Hourrutinier, 2005)

Es el concentrado de glóbulos rojos resultante de retirar la mayor parte del plasma de la sangre total, dando un volumen resultante de 200 a 250mL; por ello tiene un mayor Ht. que la sangre total, que oscila entre 60 y 70%, contiene entre 50 y 60gr de Hemoglobina (Hb) y 250mg de hierro y posee la misma capacidad transportadora de oxígeno que la sangre total pero en menor volumen. (PRONAHEBAS, 2008)

Se puede conservar durante 21 días en Citrato Dextrosa (ACD) o Citrato Fosfato Dextrosa (CPD), y 35 días en Citrato Dextrosa Fosfato Adenina (CPDA-1). Una unidad de Paquete Globular incrementa la Hemoglobina en 1g y el Hematocrito en 3%. (Solórzano, 2004)

Las células empacadas ahora se deben filtrar para disminuir la cantidad de leucocitos residuales, de forma que se evitan los efectos adversos de la presencia leucocitaria, como las reacciones febriles, desarrollo de

aloanticuerpos contra antígenos HLA y anticuerpos plaquetarios, también se previene la transmisión de Citomegalovirus, ya que éste es transmitido por los leucocitos. (Vargas, 2011)

La transfusión de paquete globular está indicada para aumentar la masa eritrocítica en un paciente en quien se requiera aumentar su capacidad de transporte de oxígeno por tipo de transfusión está contraindicada si el paciente no tiene manifestaciones clínicas o síndrome anémico, como en algunos casos de anemia por insuficiencia renal crónica, así como en anemia carencial por deficiencia de hierro, ácido fólico o vitamina B12, a menos que haya datos de descompensación o exista urgencia para aumentar la capacidad de transporte de O₂, como ocurre en urgencias quirúrgicas y parto inminente. (Ruiz, 2009)

La indicación de la transfusión, siempre debe estar basada sobre parámetros clínicos, más que sobre valores de hematocrito y hemoglobina determinados; pues el organismo desarrolla una serie de adaptaciones fisiológicas. (Hoffman, Benz, Silberstein, Heslop, & Anastasi, 2013)

D. Plasma fresco congelado (PFC)

De donante único u obtenido a partir de una unidad de sangre; debe congelarse lo más rápido posible (antes de 6 horas de extraído) para asegurar una tasa de factor VIII: C igual o superior a 70 % del factor VIII original. (Ballester, De la Campa, Pérez, & Hourrutinier, 2005)

Se obtiene a partir de una unidad de sangre total después de la separación de los glóbulos rojos. Una vez separado, debe congelarse a temperaturas ≤ -30 °C para garantizar la presencia de los factores lábiles de la coagulación. Durante mucho tiempo se utilizó para tratar las pérdidas de volumen sanguíneo, pero en los últimos tiempos este uso ha disminuido. En su composición predomina el agua, con alrededor de un 7% de proteínas y

un 2% de carbohidratos y lípidos. Contiene todos los factores de la coagulación y proteínas plasmáticas y posee concentraciones importantes de factores V y VIII, aunque estas disminuyen en los primeros 7 días de almacenamiento. (Salazar, 2003)

Su vida media es de 6 meses almacenada a -30 °C o de 1 año cuando se almacena a -80 °C. En estas condiciones la pérdida de los factores lábiles V y VIII es mínima. En ningún caso deben transcurrir más de 6 horas entre la colección de la sangre o del plasma y el congelamiento profundo de la unidad de plasma, garantizado así la integridad de todos los factores de la coagulación. (Martínez, 2003)

Su uso está indicado en el tratamiento de sangrado secundario a deficiencias de cualquiera de los factores de coagulación, si no se dispone de concentraos específicos del factor deficiente, es indispensable administrar la cantidad de plasma necesaria para elevar el nivel del factor deficiente, lo suficiente para mantener la hemostasia de acuerdo con la respuesta clínica. (Ruiz, 2009)

E. Concentrado de plaquetas

Se preparan por centrifugación a partir de una unidad de sangre total. Una unidad debe contener al menos $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas en un volumen de plasma de aproximadamente 50 a 70 mL, que permita mantener un pH > 6,2 durante el almacenamiento. Pueden almacenarse durante períodos de 5 días entre 20 y 24 °C con agitación constante, que garantiza su supervivencia y su viabilidad postransfusional normal; también se pueden almacenar a 22 °C durante 72 h o a 4 °C durante 48 h. El tiempo de transfusión no debe superar las 4 h. (PRONAHEBAS, 2008)

La transfusión de concentrados plaquetarios se indica para corregir o prevenir la hemorragia asociado a alteraciones cuantitativas o funcionales de

las plaquetas, actualmente las indicaciones transfusión de plaquetas se clasifican en terapéuticas y profilácticas. Las indicaciones terapéuticas que se indican ante la presentación de hemorragia masiva con coagulopatía por consumo o dilucional, en el caso de transfusiones profilácticas que se indican en función del recuento de plaquetas y, por lo general durante los tratamientos aplasiantes. (Carrillo & Garnica, 2011)

3. Grupos sanguíneos

En la actualidad, se han reconocido más de 600 antígenos eritrocitarios. Esta elevada cifra creó la necesidad de establecer una clasificación o nomenclatura estandarizada. En 1980 fue creado el Comité para la Terminología de los Antígenos de Superficie del Glóbulo Rojo, de la Sociedad Internacional de la Transfusión Sanguínea (ISBT, en inglés International Society of Blood Transfusion). La clasificación postulada por dicho comité describe que cada antígeno aceptado es denominado con un nombre y un símbolo, creando así una nomenclatura de base genética que permita la denominación unificada de los antígenos eritrocitarios. (Alvarado & Dubón, 2012)

Un grupo sanguíneo se define como una característica heredada sobre la superficie del eritrocito, la cual se puede detectar por medio de un anticuerpo específico. El grupo de trabajo de la ISBT ha establecido un sistema estandarizado para clasificar los antígenos de los grupos sanguíneos. Sin embargo, se deben conservar las terminologías anteriores, para evitar confusión con las nuevas, por lo tanto ahora existen convenciones comunes para su uso correcto. La ISBT ha descrito 30 sistemas de grupos sanguíneos y la terminología para los antígenos eritrocitarios, fue ideada como una nomenclatura numérica para facilitar su automatización. Una designación de seis dígitos indica la especificidad de cada grupo sanguíneo. Los primeros tres números identifican el sistema del grupo sanguíneo y los últimos tres números identifican la especificidad individual. (Arbeláez, 2009)

A. Inmunología básica de los grupos sanguíneos

i. Antígenos

Un antígeno se define como cualquier sustancia que, cuando ingresa en el organismo y se reconoce como extraña, provoca una respuesta inmune. Ésta podría inducir la producción de anticuerpos específicos que determinan una reacción observable. Los antígenos de los grupos sanguíneos pueden ser proteínas o glicoproteínas estructurales de membrana del eritrocito. Los anticuerpos reconocen principalmente su cadena polipeptídica o de carbohidratos y los glicolípidos.

ii. Anticuerpos

Un anticuerpo es el producto de la respuesta inmune que reacciona con el antígeno correspondiente en forma observable. Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) son proteínas plasmáticas que se ubican en la fracción de las gammaglobulinas. Existen cinco clases de inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Los anticuerpos están formados por cadenas de aminoácidos unidos por puentes peptídicos. Los anticuerpos IgG poseen cuatro cadenas, dos pequeñas o livianas y dos más grandes o pesadas. Por su parte, la IgM se compone de 10 cadenas livianas y 10 pesadas. (Arbeláez, 2009)

4. Sistema

Se agrupan en sistemas todos los antígenos que son codificados por un solo gen o por complejos de dos o más genes homólogos estrechamente ligados y tan próximos entre sí que la posibilidad de recombinación entre ambos es remota. Se numeran del 001 a 016. (Alvarado & Dubón, 2012)

Para la clasificación de la Sociedad Internacional de Transfusión de Sangre, cada sistema de grupo sanguíneo debe ser genéticamente distinto. La asignación de antígenos a un sistema específico de grupo sanguíneo depende de las relaciones genéticas, serológicas, y bioquímicas. Sin embargo, aún no se ha demostrado que algunos antígenos son parte de un sistema reconocido. (Arbeláez, 2009)

A. Sistema ABO

El sistema de grupos sanguíneos ABO tiene importancia en las transfusiones sanguíneas, obstetricia, neonatología y en medicina legal; además los antígenos eritrocitarios se utilizan como marcadores genéticos en estudios poblacionales, familiar y de clasificación fenotípica. El estudio de los grupos sanguíneos tiene gran interés para los investigadores de múltiples disciplinas, además que sus aplicaciones están inmiscuidas en la práctica médica por su importancia clínica. El conocimiento del tipo de grupo sanguíneo es indispensable, por la susceptibilidad que tiene cada individuo de sufrir accidentes en el diario vivir, lo que conlleva a la necesidad de recibir transfusiones sanguíneas. (Cossio, Solis, Castellon, Davalos, & Jarro, 2013)

El sistema de grupo sanguíneo ABO, descubierto y descrito por primera vez por Karl Landsteiner, A. Castello y Sturli en 1901 y 1902 consta de cuatro grupos principales: "A", "B", "A B" y "O". Cada individuo posee en su suero anticuerpos que no reconocen a los antígenos de sus propios glóbulos rojos, pero que reconocen eventualmente a los de los otros grupos. Así, los individuos del grupo A tienen en su suero anticuerpos anti-B, los individuos del grupo B tienen anticuerpos anti-A, los individuos del grupo O tienen anticuerpos anti-A y anti B y los individuos del grupo AB, no presentan anticuerpos. (Orellana, y otros, 2014)

Karl Landsteiner, tras observar los patrones de aglutinación (o tolerancia) que aparecían al combinar las muestras de sangre obtenidas de sus colegas/

discípulos. Sus antígenos fueron inicialmente conocidos de manera indirecta, desde un punto de vista serológico o inmunológico. Su posterior conocimiento molecular retó durante mucho tiempo a bioquímicos y genetistas, dado que su estructura era sacárida, es decir, no proteica. (González, 2005)

i. Antígenos del sistema ABO

En el siglo XX, Landsteiner, señaló que los eritrocitos de algunos individuos fueron aglutinados por el suero de otros individuos. Observó los patrones de aglutinación y demostró que la sangre se podría dividir en grupos. Las reacciones entre los eritrocitos y sueros estaban relacionadas con la presencia de antígenos en los eritrocitos y los anticuerpos en el suero, la aglutinación se produjo cuando estos reaccionaron con los anticuerpos del suero, posteriormente los llamó antígenos A y B. Un tercer grupo de sangre contenía eritrocitos que reaccionaron como si carecieran de las propiedades de A y B, y este grupo más tarde se llamó "O" proveniente de la palabra alemana "Ohne", que significa "sin". Al año siguiente, el cuarto grupo sanguíneo AB se agregó al sistema ABO, estos expresan ambos antígenos A y B. (Barbecho & Pinargote, 2016)

Dos antígenos (tipo A y tipo B) aparecen en las superficies de los eritrocitos en una gran proporción de los seres humanos. Son estos antígenos (llamados también aglutinógenos porque aglutinan a menudo los eritrocitos) los que causan la mayoría de las reacciones transfusionales sanguíneas. Debido a la forma en que se heredan estos aglutinógenos, es posible que las personas no tengan ninguno de ellos en sus células, tengan uno o tengan ambos a la vez. Una persona con el genotipo OA o AA produce aglutinógenos del tipo A y, por tanto, su tipo sanguíneo es A. Los genotipos OB y BB dan el tipo sanguíneo B, y el genotipo AB da el tipo sanguíneo AB.

ii. Anticuerpos del sistema ABO

Cuando el antígeno del tipo A no está presente en los eritrocitos de una persona, aparecen en el plasma anticuerpos conocidos como aglutininas anti-A. Además, cuando el aglutinógeno de tipo B no está presente en los eritrocitos, aparecen en el plasma los anticuerpos conocidos como aglutininas anti-B. Hay que señalar que el grupo sanguíneo O, aunque no contiene antígenos, contiene las aglutininas anti-A y anti-B; el grupo sanguíneo A contiene los antígenos del tipo A y las aglutininas anti-B; el grupo sanguíneo B contiene los antígenos del tipo B y las aglutininas anti-A. Finalmente, el grupo sanguíneo AB contiene los antígenos A y B, pero ninguna aglutinina. (Hall, 2016)

B. Sistema Rh

El sistema Rh es después del ABO el más importante de los sistemas de grupos sanguíneos, por sus alcances clínicos en la transfusión sanguínea y en la etiopatogenia de la enfermedad hemolítica del recién nacido.

La principal diferencia entre el sistema ABO y el sistema Rh es: en el sistema ABO, los anticuerpos responsables de producir las reacciones transfusionales aparecen de manera espontánea, mientras que en el sistema Rh, los anticuerpos casi nunca aparecen de forma espontánea. Así, primero hay que exponer a la persona de forma muy intensa a un antígeno Rh, por ejemplo a través de una transfusión de sangre que contenga el antígeno Rh, antes de que los anticuerpos causen una reacción transfusional significativa. (Hall, 2016)

La primera caracterización desde el punto de vista de los antígenos del sistema Rh se realizó cuando Landsteiner y Wiener en 1940 publicaron estudios de experimentos en animales enfocados a la inmunización de cobayas y conejos con hematíes de monos Rhesus. El antisuero resultante

aglutinaba el 85% de los hematíes humanos, y el antígeno definido se le denominó factor Rh (Rhesus). Hoy, el sistema Rh es probablemente el sistema antigénico eritrocitario más complejo en los humanos, englobando unos 50 antígenos, muchas variantes fenotípicas, y complejas relaciones etiológicas. (Bernard, 2005)

En su descubrimiento concurren dos hallazgos relevantes. El primero de ellos acaeció en 1939, con la publicación por Levine y Stetson de su histórico trabajo descubrieron cómo una madre que terminaba de dar a luz un feto muerto y macerado, había desarrollado una severa reacción hemolítica por la transfusión de sangre proveniente de su esposo. Ellos encontraron que el suero de la madre aglutinaba los glóbulos rojos de su esposo y además, del 80% de las personas de grupo O con las cuales se cruzó. El antígeno responsable fue demostrado ser independiente de los ya conocidos ABO.

En la interpretación de estos hallazgos, postularon que la madre había sido inmunizada, desarrollando anticuerpos contra un antígeno del cual ella carecía pero que estaba presente en los glóbulos rojos del feto, a su vez, heredado del padre. Cuando la paciente fue transfundida con la sangre de su esposo, el anticuerpo reaccionó con dicho antígeno causando la reacción hemolítica. (Linares J. , 1986)

El locus RH está compuesto por dos genes estructurales y adyacentes denominados RHD y RHCE que codifican dos proteínas transmembranales del eritrocito, RhD y RhCcEe respectivamente. Estos genes están formados por 10 exones cada uno y presentan un alto grado de homología. (Cotorruelo, y otros, 2006)

i. Herencia y sistema de clasificación del sistema Rh

Tres nomenclaturas diferentes se usan para designar los antígenos del sistema Rh. La importancia de conocerlas es que algunas publicaciones utilizan una u otra o una combinación de ellas. Dos de las tres nomenclaturas surgen de las teorías que explican el control genético de la síntesis de los antígenos del sistema Rh. (Linares J. , 1986)

Teoría de Wiener

Utilizando cinco antisueros básicos, anti-D, anti-C, anti-E, anti-c y anti-e, Wiener identificó cinco factores o antígenos que, en estudios de población y familiares, parecían heredarse como dos complejos de hasta tres factores cada uno. Había ocho posibles combinaciones de complejos de tres factores si uno incluye "d" como designación de la carencia de D, porque el anti-D nunca ha sido demostrado. Wiener utilizó un sistema basado en su teoría de la herencia de los antígenos Rh.

Wiener propuso un sistema de herencia de locus único con ocho alelos comunes alternos codificando estructuras de membrana a las que se hace referencia como aglutinógenos. Cada individuo podría producir dos aglutinógenos, heredados de ambos padres, expresando hasta tres diferentes determinantes antigénicos. (Bernard, 2005)

De acuerdo a esta teoría, un factor es un inmunógeno y puede estimular la producción de un anticuerpo específico con el cual puede reaccionar. Wiener no aceptó la presencia de genes alelos que controlan la producción de factores sanguíneos. En su teoría estipula que algunos genes tales como R1, R2 y R0 determinan la producción de un aglutinógeno, en el cual, el factor Rho está incluido, mientras que los genes r, r', r" conducen a la formación de otro aglutinógeno que no incluye el factor Rho como uno de sus miembros.

Wiener introduce la denominación Rh-hr, empleando símbolos diferentes con sobrescritos y subescritos para identificar los genes, los aglutinógenos y los factores sanguíneos, siendo difícil su entendimiento y memorización, porque los símbolos usados tratan de expresar la máxima información. (Linares J. , 1986)

Teoría de Fisher-Race

Fisher y Race propusieron después de Wiener, una teoría de herencia diferente, y un sistema de nomenclatura basado en la herencia genética de la naturaleza antitética o alélica de los antígenos C/c y E/e.

De acuerdo a la teoría de Fisher-Race, los antígenos Rh son producidos por tres pares de genes alelos, ubicados en tres locus tan íntimamente ligados o unidos en el cromosoma, que ellos nunca se separan y pasan de generación en generación como una unidad o complejo genético. En esta forma, el hijo hereda un complejo genético proveniente del cromosoma paterno y otro complejo del cromosoma materno. Por ejemplo: si el padre es DCe/dce, el hijo podrá heredar el complejo DCe ó dce pero nunca una combinación tal como dCe. Tal combinación sólo podría ocurrir en caso de entrecruzamiento cromosómico y este fenómeno no se ha demostrado que ocurra en el sistema Rh, precisamente debido a la estrecha unión que existe entre los locus. (Bernard, 2005)

De los tres locus, uno estaría ocupado por los genes alelos D y d. Los múltiples estudios realizados indican que no existe un antígeno d que pudiese ser considerado como el producto del gen d. Un concepto reciente expresa que en este locus existen dos genes, uno de ellos produce el antígeno D pero el otro no lo produce. Además, se sabe de otros genes que podrían ocupar este locus, algunos de ellos serían responsables de la producción de ciertas piezas del mosaico que conforman el antígeno D. En el

segundo locus, se encontrarían los alelos C y c, en el tercer locus estarían los genes E y e.

Aunque muchos encuentran la nomenclatura de Fisher y Race más fácil de recordar y de entender, ambas, la suya y la de Wiener, se utilizan comúnmente para almacenamiento de la sangre, y por ello, uno debe conocer ambos “lenguajes”.

Una interpretación más reciente de la teoría original de los tres locus estrechamente ligados, es que los tres grupos de genes que normalmente se comportan como alelomorfos, ocupan tres sublocus dentro de un locus único. (Dueñas V. , 2003)

Teoría de Rosenfield

En 1962 Rosenfield y colaboradores proponen una nueva nomenclatura numérica, basada en la presencia o ausencia de los antígenos en el eritrocito. Esta nomenclatura no presenta información genética, sino el comportamiento serológico de los eritrocitos frente a antisueros específicos, dándole igual importancia a los resultados positivos como a los negativos.

Para denominar los antígenos se les da un número a cada uno según el orden en que fueron reportados y se utiliza el símbolo Rh: seguido del número para expresar la presencia del antígeno en la membrana del eritrocito. Si el antígeno está ausente se utiliza la misma denominación pero el número va precedido del signo menos (-). Por ejemplo, si los eritrocitos dan una reacción positiva frente al antisuero anti-Rh1 (anti-D), se nombra como Rh:1; por el contrario, si la reacción es negativa indicaría la ausencia del antígeno y se anotaría Rh:-1. Las reacciones débiles tales como las observadas en el Du se anotan como Rhw:1, en donde w (weak) equivale a débil. (Barrera, 2012)

ii. Antígenos del sistema RH

Se considera que son lipoproteínas presentes en la membrana eritrocitaria. También existen datos que indican su participación en el funcionamiento de esta membrana, ya que los individuos que no poseen antígenos Rh en los hematíes presentan anemia hemolítica por fragilidad de los eritrocitos. (Sandoval, 2010)

La complejidad del sistema Rh radica en el gran polimorfismo de sus antígenos, está compuesto por más de 56 antígenos ya que existen múltiples variantes de los antígenos correspondientes a los locus D, C y E, siendo los antígenos más importantes D, C, c, E y e. Estos antígenos y sus correspondientes anticuerpos, son los responsables del 99% de los problemas clínicos que se presentan en el sistema Rh y pueden presentar alteraciones en su expresión dando origen a fenotipos débiles y parciales. (Vásquez M., Castillo, Pavez, Maldonado, & Mena, 2015)

El principal antígeno Rh es el D y el anticuerpo presente en quienes carecen de antígeno D es el anti-D. Si el antígeno D está presente el fenotipo es Rh positivo y si D está ausente es Rh negativo. Cualquiera que sea el estado de una persona con respecto al antígeno D, ella posee otros antígenos del sistema Rh, como C, c, E, e, ce, Ce, entre otros, y son más de 40 los antígenos controlados por los genes Rh. (Carmona, 2006)

Antígeno D

El antígeno D es el más inmunogénico de todos los antígenos Rh, reside en la proteína RhD. Es un antígeno altamente complejo ya que cuenta con aminoácidos específicos (Met169, Met170, Ile172, Phe223, Ala226, Glu233, Asp350, Ala353 y Gli354) como epítomos D funcionales, y también con una estructura terciaria de la propia proteína RhD. (Avent, 1999)

Antígenos C, c, E y e

A mediados de la década de 1950, se dio a conocer la existencia de cuatro antígenos relacionados del sistema Rh. Estos antígenos fueron denominados C, c, E, y e. Al igual que el antígeno D, estos antígenos son el producto de alelos, y los individuos negativos para algunos de ellos pueden desarrollar anticuerpos si son expuestos al antígeno a través de transfusiones sanguíneas o embarazos. Existen antisueros específicos para cada uno de estos antígenos, lo que facilita su determinación en la membrana del eritrocito, reduciendo el riesgo de aloinmunización postransfusional.

Otros antígenos del Sistema Rh

El sistema Rh está integrado por más de 50 antígenos, de los cuales los antígenos D, C, c, E y e son los más relevantes, puesto que en conjunto se constituyen como los más inmunógenos y son los responsables del 99% de los problemas de aloinmunización que se presentan en la clínica relacionados con ese sistema sanguíneo. Además de los antígenos nombrados, existen variantes de los antígenos C y c (Cw, Cx, Rh26) y de los antígenos E y e (Ew, Et, hrs). (Dueñas V. , 2003)

iii. Diferencias cualitativas de los antígenos RH

Antígeno D parcial

Al fenotipo de los individuos a quienes les faltan ciertos epítomos del antígeno D se les conoce como fenotipo D parcial, este puede llegar a ser estimulado para producir anticuerpos contra los epítomos faltantes por medio de una transfusión sanguínea o embarazo.

El tipo de D parcial conocido como DVI es el más importante clínicamente hablando. Casos muy severos de enfermedad hemolítica del recién nacido han ocurrido en niños Rh D-positivo nacidos de madres con fenotipo DVI que presentan anticuerpos anti D. El tipo DVI es la forma más común de D parcial, presentándose en 6-10% de muestras que reaccionan débilmente a la presencia del antígeno D y en un 0.02-0.05% de muestras provenientes de personas caucásicas. La mayoría de individuos Rh D-positivo que presentan al-anti-D pertenecen al tipo DVI de D parcial. (Denomme, Wagner, Fernandes, Li, & Fleggel, 2005)

El estado de D parcial puede surgir a partir del reemplazo de un segmento de un exón del gen RHD por un segmento equivalente del gen RHCE, creándose así un híbrido RHD-CED, o como resultado de una mutación puntual en el gen RHD. El reemplazo de varios segmentos de exón de RHD con su segmento equivalente de RHCE puede destruir la habilidad de producir el antígeno D del todo. Así, el individuo solo expresará los antígenos C/c y E/e y aparecerá como Rh D negativo aunque sí posee el gen RHD. (Avent, 1999)

Antígeno G

Otros diferentes antígenos Rh de baja y alta frecuencia también se llevan en la proteína RhCcEe. El antígeno G (Rh12) es un antígeno de alta frecuencia presente implícitamente en todos los eritrocitos D-positivos y C-positivos. Durante mucho tiempo se apoyó la hipótesis de que G era un epítipo común a ambos antígenos, D y C. Esto fue recientemente verificado cuando el antígeno G fue identificado como un Ser103, un antígeno de tipo-C, en la proteína RhD.

iv. Diferencias cuantitativas de los antígenos Rh

Antígeno D débil

El 1% de los individuos D-positivos tipifican como D débil (D_{μ}), caracterizado por una aglutinación débil o ausente de eritrocitos por anti-D durante prueba serológicas de rutina. El fenotipo D débil puede producirse en unas muestras de D parcial como resultado de supresión de antígeno D por dCe en trans, en el fenotipo Rhmod, o a través de la herencia de un alelo autosómico recesivo RhD mutante. Hasta la fecha, se han detectado 18 mutaciones diferentes, representando 14 alelos RHD mutantes, asociadas con el fenotipo D débil, todas las mutaciones descritas son mutaciones de pérdida, produciendo sustituciones de aminoácidos, a lo largo de las regiones no conservadas de los dominios transmembrana y citoplásmicas. (Wagner, Gassner, & Muller, 1999)

Antígeno Rh nulo

Los eritrocitos Rhnull carecen de todo los antígenos Rh, debido a una ausencia aparente de proteínas RhD y RhCcEe. Además, los eritrocitos Rhnull carecen de los antígenos de alta frecuencia Fy5 y LW y pueden tener expresión marcadamente disminuida de los antígenos S/s y U. Como los individuos Rhnull pueden sensibilizarse a muchos antígenos, incluidos antígenos de alta frecuencia, el soporte transfusional puede ser muy difícil. (Cherif-Zahar, Matassi, & Raynal, 1998)

El fenotipo Rhnull puede surgir de dos orígenes genéticos distintos: regulador y amorfo. El tipo Rhnull amorfo es el resultado de mutaciones perjudiciales en el gen RHCE en gente D-negativa. Como resultado, hay una ausencia de

las proteínas RhD y RhCcEe en los eritrocitos Rhnull-amorfos. El fenotipo Rhnull puede también resultar de mutaciones en el gen RHAG. Las mutaciones en RhAG son la causa más frecuente del fenotipo Rhnull y son la etiología del denominado “tipo-regulador” de Rhnull. (Huang, Cheng, Reid, & Chen, 1998)

Efecto de dosis

El efecto de dosis es una propiedad que se presenta cuando los anticuerpos dan reacciones más fuertes en las pruebas de laboratorio con células rojas que presentan expresiones homocigotas del antígeno correspondiente que con heterocigotos.

El efecto de dosis cuando el antígeno D se hace reaccionar con anti-D no es muy evidente pues existe un traslape considerable en el número de Rh D entre los varios genotipos existentes. El efecto de dosis no se presenta en todos los antígenos de grupo sanguíneo o aun en todos los anticuerpos de una especificidad dada. Los anticuerpos que demuestran típicamente efecto de dosis, son los que pertenecen a los sistemas de grupos sanguíneo Rh, MNS, Kidd y Duffy. Los alelos se originan por cambios genéticos en el DNA y pueden dar lugar a diferentes expresiones de fenotipos (American Association of Blood Banks, 2005)

Efecto cis

Este término se utiliza para describir la observación de que cuando el gen para el antígeno D se encuentra en el mismo cromosoma que el gen para el antígeno C o E, la expresión de C y E puede ser deprimida. Así, usualmente

se produce más antígeno E en eritrocitos de r''(dcE) que en los individuos R2 (DcE), y más antígeno C en eritrocitos r' (dCe) que en individuos R1 (DCe).

Efecto trans o efecto de Capellini

Describe la expresión deprimida del antígeno D, debido a la presencia del gen para el antígeno C en el cromosoma opuesto. Por ejemplo, los eritrocitos de un individuo de tipo R1r (DCe/dce) expresarán más antígeno D que las células de tipo Ror' (Dce/dCe). En algunos casos, la depresión puede ser tanta que el individuo puede parecer como D-débil o Du. (Westhoff, 2007)

v. Anticuerpos Rh

Los anticuerpos contra los antígenos Rh se encuentran rutinariamente en el banco de sangre. D es el antígeno Rh más inmunogénico, seguido de c, E, C y e. En general, los anticuerpos contra los antígenos Rh son el resultado de estimulación inmune a través de transfusión o de embarazo. La mayoría de los anticuerpos contra antígenos Rh son del isotipo IgG (IgG1 e IgG3), aunque se conocen raros ejemplos de IgM o IgA. Los anticuerpos anti-Rh son reactivos a 37°C y generalmente son detectados mediante la prueba indirecta de la antiglobulina (Coombs). (Shirey, Edwards, & Ness, The risk of alloimmunization to c (Rh4) in R1R1 patients who present with anti-E, 1994)

Clínicamente, los anticuerpos contra Rh están relacionados con reacciones hemolíticas transfusionales. Sin embargo, debido a que los anticuerpos Rh no fijan el complemento, casi siempre se aclaran los eritrocitos incompatibles por destrucción extravascular. Debido a la inmunogenicidad del antígeno D, los pacientes Rh-negativo podrían ser transfundidos con eritrocitos Rh-negativos para prevenir la sensibilización al antígeno D. Esto es

particularmente cierto en chicas jóvenes y mujeres en edad fértil. Para transfundir a pacientes aloimmunizados, las unidades de eritrocitos deben ser negativas para el antígeno Rh de interés y con una prueba cruzada compatible con el suero del receptor a través del Coombs.

Los anticuerpos contra antígenos Rh también son una causa muy importante de enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN). Debido a la gravedad de la EHRN causada por anti-D, todas las mujeres Rh-negativas reciben profilácticamente inmunoglobulina Rh (IgG anti-D) durante la mitad del embarazo, después de algún procedimiento traumático e inmediatamente después del parto. (Shirey, Mirabella, Lumadue, & Ness, 1997)

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

C. Sistema Kell

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

Tres años después Levine y colaboradores, encontraron el alelo respectivo, el cual fue denominado Cellano (k). Desde ese momento, se han descubierto antígenos del sistema Kell, los cuales están expresados en distintas

frecuencias en las diferentes poblaciones del mundo. Aun así, el antígeno K original sigue siendo el de mayor importancia de los antígenos de este sistema en medicina transfusional. (Rojas & Sánchez, 1999)

El antígeno Kell está presente en aproximadamente el 8 por ciento de las personas de raza blanca, es uno de los antígenos más inmunizantes. Con frecuencia provoca la formación de anticuerpos en los sujetos politransfundidos. (Marsh & Redman, Recent developments in the Kell group system, 1,999)

i. Antígenos del Sistema Kell

El sistema Kell se compone de 35 antígenos; de ellos, seis conjuntos de antígenos poseen relaciones antitéticas. Entre los más importantes están el antígeno Kell (K+ o K1) y Cellano (k o K2). Se localizan en la superficie de los glóbulos rojos humanos y están completamente desarrollados al nacimiento. Los antígenos de este sistema son altamente inmunogénicos. (Denomme G. 2015)

El primer antígeno del sistema en ser descrito es el Kell (K), el cual fue identificado con la técnica de la antiglobulina. El antígeno Kell (K) es una glicoproteína compuesta por una cadena polipeptídica de 732 aminoácidos glicosilada en cinco lugares distintos. La proteína Kell se encuentra anclada a la superficie del eritrocito mediante la unión a una proteína integral de la membrana llamada XK, mediante un enlace disulfuro. Además es una endotelina-3-convertasa que produce endotelina-3, un importante vasoconstrictor. Si la proteína XK está ausente en la membrana, se desarrollará el síndrome de McLeod, que es un desorden hematológico y neuromuscular.

El segundo antígeno en ser descrito fue el antígeno antagónico de K, el cual fue nombrado Cellano (k). En ese entonces se pensó que era un sistema

sencillo con individuos Kell positivo de genotipo KK o Kk e individuos Kell negativo de genotipo kk. Existe una diferencia significativa en la frecuencia de las personas Kell positivo y negativo entre los diferentes grupos raciales. (Lee, Zambas, Marsh, & Redman, 1991)

Otros antígenos descubiertos pertenecientes a este sistema son: antígeno Penny (Kpa), Rautenberg (Kpb), K0 (no es un antígeno sino un tipo de eritrocito que carece de todos los antígenos Kell), Peltz (Ku), McLeod, Jsa, Jsb, etc. El Jsa se ha observado en su mayoría en personas de raza negra. (Marsh & Redman, 1990)

A manera de disminuir la aloinmunización contra los antígenos eritrocitarios, en algunos países se ha ampliado la gama de antígenos a compatibilizar entre donante y receptor y se consideran todos los antígenos mayores del sistema sanguíneo Rh y al antígeno K+. (Cortés, 2012)

ii. Genética de los antígenos del sistema Kell

El gen codificador de la glicoproteína Kell fue clonada en 1991. Este gen contiene 19 exones, que abarcan 21'5 Kb en el cromosoma 7 (7q33). La región promotora del gen contiene un box CACCC y dos secuencias de unión consensuada para GATA-1, un factor de unión regulador de la transcripción eritroide. (Lee, Zambas, Green, & Redman, 1995)

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

iii. Fenotipos del Sistema Kell

El sistema sanguíneo Kell está constituido por 32 antígenos; los más importantes son: Kell (K o K1) y Cellano (k o K2). El polimorfismo Kell/Cellano ocurre en Thr193Met. Los antígenos de este sistema son altamente inmunogénicos, lo que les confiere el tercer lugar en importancia clínica. (Ji, y otros, 2015)

El sistema de grupo sanguíneo Kell contiene diversos fenotipos asociados con una ausencia o con una disminución del antígeno Kell. El KoKo es un fenotipo nulo autosómico recesivo caracterizado por una completa ausencia de la glicoproteína Kell. Como consecuencia, los individuos KoKo tipifican como negativos para todos los antígenos Kell excepto KELL15 (Antígeno Kx), el cual está en realidad aumentado debido al desenmascaramiento de la proteína XK normalmente críptica. (Lee, 1997)

Existe un descenso en la glicoproteína Kell en el fenotipo McLeod. Este es un fenotipo ligado a X recesivo caracterizado por una ausencia total de la proteína XK (Antígeno Kx, KEL15) y por una expresión débil/ausente de todos los antígenos proteína Kell. El fenotipo McLeod se asocia con una serie de anomalías clínicas y de laboratorio. Después de una transfusión, los individuos McLeod pueden fabricar un anti-KL (KEL9), una combinación de aloanticuerpos contra las proteínas XK (Kel15) y Kell (anti-Km, KEL20). Como las células KoKo expresan fuertemente el antígeno Kx, estas células no pueden ser transfundidas a los individuos McLeod. (Vengelen-Tyler, 1996)

iv. Anticuerpos del Sistema Kell

Los anticuerpos contra los antígenos de grupo sanguíneo Kell son frecuentemente del isotipo IgG. El anticuerpo más frecuente encontrado contra el sistema del grupo sanguíneo Kell es anti-KEL1, el cual es el segundo en inmunogenicidad tras el Rh D.

La inmensa mayoría de anticuerpos anti-Kell se deben a una estimulación inmune por transfusión o embarazo, aunque se conocen ejemplos de aloanticuerpos anti-Kell producidos naturalmente, particularmente en el contexto de una sepsis bacteriana. (Judd, Walter, & Steiner, 1981)

Los anticuerpos dirigidos contra antígenos en el sistema de grupo sanguíneo Kell son clínicamente significativos. Pueden estar asociados con reacciones hemolíticas transfusionales inmediatas y retardadas. Los anticuerpos anti-Kell también se asocian a la EHRN. (Vaughan, Manning, & Warwick, 1998)

D. Otros sistemas de grupos sanguíneo eritrocitario

i. Grupo sanguíneo MNS

Fue descrito serológicamente en 1927 por Landsteiner y Levine (en experimentos en los que inmunizaban conejos frente a eritrocitos humanos). Hoy sabemos que sus antígenos representan los productos de los genes GYPA y GYPB (situados en 4q28.2-q31.1) que codifican para glucoforina A (M/N) y glucoforina B (S/s), respectivamente. Así, la forma predominante de glucoforina A sería el antígeno M y una variación puntual (Ser1 _ Leu o Gly5_ Glu) da lugar a al antígeno N. Igualmente, la glucoforina B puede presentarse como antígeno S o como antígeno s según su aminoácido 29 (Met29 _ Thr, respectivamente). Múltiples variantes moleculares (mutaciones y deleciones) producen más de 40 antígenos infrecuentes (M1, M2, Ma, Mg, N2, S2). (Storry & Olsson, 2004)

La glucoforina A es una proteína integral extensamente representada en la membrana que evita la agregación eritrocitaria en la circulación (con 106 copias por eritrocito contribuye a la glucocálix y funciona como chaperona de la proteína del canal de aniones). Sin embargo, no se conoce el papel fisiológico de la glucoforina B, que no resulta obvio, dado que su fenotipo

nulo (S-s-U-/S-s-Uw+) no asocia ninguna anomalía hematológica clara. (Poole, 2000)

Su relación con las enfermedades no está bien acreditada dado que las descripciones realizadas no han sido suficientemente contrastadas por grupos diferentes de investigadores; así, se atribuye al fenotipo NS cierta protección frente a la bronquitis crónica en fumadores moderados. Igualmente, resta por confirmar el papel del sistema MNS en la hipertensión arterial. (Suadiciani, Hein, Meyer, & Gyntelberg, 2001)

ii. Grupo sanguíneo P

Fue descrito también serológicamente por Landsteiner y Levine en los mismos experimentos de 1927. Sin embargo, el conocimiento de su bioquímica y genética están resultando de mayor complejidad. Actualmente se relaciona, en gran medida, con el producto del gen P1 situado en 22q11.2-ter, codificando para una galactosiltransferasa que añade galactosa sobre una cadena precursora de azúcares (conocida como paraglobósido) y ceramida (un precursor de lípidos abundante en las membranas plasmáticas). Su principal forma molecular determina el antígeno P1 en la membrana eritrocitaria, coexistiendo con P y Pk. Por el contrario, en los sujetos P2 (un 20% de blancos y un 6% de negros) como no aparece la forma P1 (disponen sólo de P y Pk) se desarrolla un anticuerpo anti-P1 con gran frecuencia (de forma prácticamente natural). (Iwamura, y otros, 2003)

Aunque los portadores excepcionales de su fenotipo nulo (P1-P-Pk- o Tja-) no tienen asociada ninguna anomalía hematológica clara, destacan por la aparición de un anticuerpo hemolizante de alta peligrosidad hemoterápica (anti-Tja) causante también de abortos de repetición. Esta situación podría ser menos excepcional en los grupos de población Amish. Debido al parecido estructural con la cubierta de algunos virus y espiroquetas, ciertas infecciones (especialmente las virosis en los niños y la sífilis en los adultos)

cursan (por reacción cruzada) con la aparición de un auto-anti-P con características de «hemolisina bifásica» (por su afinidad térmica en el laboratorio, denominada también de Donath-Landsteiner), que produce el cuadro clínico de hemoglobinuria paroxística por frío. (Sokol, Booker, & Stamps, 1999)

Ciertas cepas (altamente patógenas/nefritogénicas) de la bacteria E. coli sólo pueden fijarse a las células epiteliales del tracto urinario si presentan antígeno P1. Se han descrito infecciones urinarias más agresivas y prolongadas en sujetos P1 que en P24. Este antígeno P1 sirve también de receptor eritrocitario para el parvovirus B19 de forma que los individuos negativos para P1 resultan resistentes a esta infección (mantienen una eritropoyesis normal incluso en plena viremia). (Garratty, 1995)

iii. Grupo sanguíneo Lutheran

En 1945 Callender describe el primer anti-Lua en un receptor de hemoderivados llamado Lutheran. Los antígenos de este sistema dependen de la expresión del gen LU (situado en 19q13.2), que codifican para la glucoproteína Lutheran (de la que se conocen 19 formas antigénicas diferentes); los 2 antígenos principales, denominados Lua o Lub, dependen también de un único polimorfismo localizado en el aminoácido 77 (His _ Arg). Las formas moleculares de la proteína Lutheran representan las variantes de un tipo de molécula de adhesión (basal cell adhesion molecule, B-CAM/LU) que reacciona con la laminina vascular. (Storry & Olsson, 2004)

Aunque los raros individuos Lu (a-b-) suelen cursar con abundancia de hematíes espiculados (acantocitosis), el origen del trastorno pocas veces se localiza en el locus LU sino que se debe a la presencia de un gen inhibidor dominante, independiente: In(LU). Parece que tienen importancia clínica en la anemia falciforme donde se ha probado su sobreexpresión (que podría agravar las crisis vasooclusivas). (Hines, y otros, 2003)

iv. Grupo sanguíneo Lewis

El primer anticuerpo de este sistema (anti-Lea) fue descrito también en 1946. Hoy conocemos que depende del gen FUT3 (situado en 19p13.3), que codifica para una fucosiltransferasa de 361 aminoácidos, cuya actividad se relaciona con el carbohidrato que sirve de sustrato para el grupo ABO(H); este gen transforma la sustancia H en sustancia Lea pero los individuos secretores (Se/Se o Se/se) la transforman de nuevo en Leb (incluye 6 antígenos diferentes). Singularmente, es un sistema de antígenos solubles (sintetizados en el tubo digestivo, abundantes en el plasma y las secreciones) que secundariamente se incorporan a los hematíes por adsorción, motivo por el que los hematíes de los neonatos son transitoriamente de fenotipo Le (a-b-). Esto también explicaría los cambios de fenotipo que pueden aparecer en caso de tumores y gestación. (Storry & Olsson, 2004)

Los isómeros de Lea y Leb (Lex y Ley, respectivamente) son producidos por diferentes fucosiltransferasas homólogas (FUT4, FUT6, FUT7 y FUT9); resultan relevantes por controlar la migración celular durante la embriogénesis pero su mayor interés depende de su capacidad para regresar como neoantígenos en los tejidos malignizados (de donde deriva su uso como marcadores tumorales). Se estableció experimentalmente que Leb era el receptor de *H. pylori* en la mucosa gástrica (en secretores). La ausencia del gen FUT3, auténtico fenotipo nulo --> Le (a-b-) es frecuente (presente en el 5% de los adultos caucásicos) y no produce enfermedad, aunque si estos sujetos son trasplantados, sus injertos podrían experimentar supervivencias inferiores. (Falk, Bry, Holgersson, & Gordon, 1995)

v. Grupo sanguíneo Duffy

Este sistema fue descrito serológicamente en 1950, al encontrarse el primer anti-Fya en el suero de un hemofílico multitransfundido (al año siguiente se describe el primer anti-Fyb en el suero de una múltipara). Hoy conocemos que depende del gen DARC (Duffy antigen/receptor for chemokines en 1q22-q23), que codifica para una glucoproteína Duffy de 338 aminoácidos (CD234) que funciona como un receptor de quimiocinas (se ha especulado que podría funcionar como un sumidero para el exceso de quimiocinas circulantes). Sus 2 alelos más comunes en individuos de raza caucásica (Fya/Fyb) suponen otro polimorfismo: se diferencian en el aminoácido 42 (glicina/aspártico, respectivamente). (Storry & Olsson, 2004)

P. vivax, causante de malaria, requiere necesariamente este receptor para penetrar en el interior del eritrocito y desarrollar su fase intracelular del ciclo vital. Una mutación puntual que bloqueó el promotor del gen habría dejado sin expresión Duffy eritrocitaria a algunos individuos negros del África occidental hace miles de años y hoy se aproximan al 100%, dada la presión selectiva que ha causado la enfermedad. Estos sujetos –Fya-Fyb– están completamente protegidos frente a esta forma de malaria, por lo que *P. vivax* prácticamente ha desaparecido de estas zonas. Se da el fenómeno curioso de que estos individuos sí que expresan proteína Duffy en otros tejidos. (Weatherall, y otros, 2002)

vi. Grupo sanguíneo Kidd

Este sistema fue descrito en 1951 a partir de un anticuerpo circulante en una gestante sensibilizada (Mrs. Kidd). Depende del gen UT1 (urea transporter, situado en 18q11-q12), que codifica para una glucoproteína Kidd de 389 aminoácidos que funciona como transportador de urea. Sus 2 antígenos más

comunes (Jka y Jkb) suponen también un polimorfismo que afecta al aminoácido 280. Aunque los sujetos con fenotipo nulo Jka-Jkb⁻ sufren un ligero defecto en el transporte de agua y urea, no están clínicamente enfermos; destacan por su posibilidad de desarrollar un anticuerpo contra ambas especificidades simultáneamente, tras una gestación o una transfusión, denominado anti-Jk3. No se conoce bien el motivo de su abundancia en poblaciones asiáticas. (Olives, y otros, 1996)

vii. Grupo sanguíneo Diego

El primer anticuerpo (anti-Dia) fue descrito en Venezuela (1955), y causa también la EHRN. El correspondiente antígeno sería la denominada banda 3 o proteína del canal de aniones (AE1, o anion exchanger). Recibe ambos nombres pues desempeña ambas funciones (sus dominios intracitoplásmicos tendrían función estructural [banda 3] y sus dominios transmembrana serían el canal para el paso del Cl⁻ y el CO₃H⁻).

Los hematólogos no conocen este sistema tan bien como los anteriores, dado que no se encuentran con sus correspondientes anticuerpos anti-Diego(a) transfusionales o isoimunes. El fenómeno se debe a que el 100% de los individuos de raza caucásica son Dia⁻, lo que reduce las oportunidades de inmunización (se considera un antígeno marcador de raza mongoloide y afecta al 20-30% de indígenas en Latinoamérica). (Willardson, y otros, 1989)

Es una proteína estructural muy abundante en la membrana, a la que aporta estabilidad por su interacción con la anquirina y la espectrina del citoesqueleto eritrocitario. Así, muchos casos de la conocida esferocitosis hereditaria (algunos con acidosis tubular renal) se deben a mutaciones de esta proteína (que involucra sus dominios intracitoplásmicos); sin embargo, no afectan a antígenos Diego. Su importancia estructural es tal que la ausencia total de banda 3 podría ser incompatible con la vida. Por otro lado,

también se relaciona con la prevalencia de la malaria. (Weatherall, y otros, 2002)

5. Reacción antígeno-anticuerpo

La mayoría de las técnicas empleadas en banco de sangre para detectar las reacciones entre antígenos y anticuerpos se basan en la aglutinación y en ocasiones, en la lisis de los glóbulos rojos (hemólisis).

A. Hemoaglutinación

La hemoaglutinación específica es la reacción inmunológica más importante en el almacenamiento de sangre debido a que es el objetivo final de casi todos los sistemas de pruebas diseñadas para detectar antígenos y anticuerpos eritrocitarios. El proceso de hemoaglutinación en realidad se produce en dos etapas. La primera etapa, a la que con frecuencia se hace referencia como sensibilización del eritrocito, es simplemente la combinación de parátipo y epítipo en una reacción reversible que sigue la ley de acción de masas y tiene una constante de equilibrio asociada. El antígeno y anticuerpo se mantienen unidos por atracciones no covalentes.

En la segunda etapa, múltiples eritrocitos con anticuerpo unido forman un enrejado estable a través de los puentes antígeno/anticuerpo formados entre eritrocitos adyacentes. Este enrejado es la base de todas las reacciones de aglutinación visibles.

i. Factores que afectan a la hemoaglutinación en la primera etapa

La temperatura puede afectar a la constante de equilibrio y/o la velocidad de reacción. Para los anticuerpos IgM, el descenso de temperatura del ambiente

de reacción a 24°C o 4°C puede aumentar ambos parámetros. Los anticuerpos IgG en cambio, reaccionan muy lento a temperaturas frías por lo que son probados a 37°C.

El pH afecta a la constante de equilibrio. En un rango de pH 6.5 a 7.5, en las fuerzas iónicas de atracción entre grupos químicos cargados de forma opuesta en anticuerpo y antígenos son óptimas para la mayoría de anticuerpos de grupo sanguíneo.

La velocidad de combinación del antígeno y anticuerpo se ve incrementado en un ambiente de baja fuerza iónica. En un medio salino isotónico, los cationes sodio se acumulan alrededor de residuos de ácido siálico cargados negativamente en la membrana del eritrocito, mientras que aniones cloro se acumulan alrededor de cargas positivas en la molécula de anticuerpo. Esto hace que se neutralicen las fuerzas atractivas entre el antígeno y el anticuerpo. Al añadir una solución de baja fuerza iónica (LISS) dentro del sistema de reacción se reduce la neutralización de cargas opuestas, aumentando de este modo la velocidad de reacción y también la cantidad de anticuerpo unido a los eritrocitos.

Las diferentes reacciones antígeno/anticuerpo alcanzan el equilibrio en diferentes periodos de tiempo. Los anticuerpos del grupo sanguíneo generalmente se detectan utilizando incubaciones que varían entre 15 y 60 minutos, dependiendo del sistema de la prueba. Estos tiempos pueden ser variados dentro de los límites del procedimiento o aplicación específica. (Henry, 2005)

ii. Factores que afectan a la hemoaglutinación en la segunda etapa

La formación del enrejado durante la segunda etapa de la hemaglutinación se evita de forma natural cuando los eritrocitos en solución se repelen unos a otros. Esto se debe a la carga negativa neta de los eritrocitos producida por

el alto contenido en ácido siálico de la membrana eritrocitaria. La diferencia de carga en la superficie entre el interior y otras capas catiónicas, denominada la superficie de corte, crea un potencial eléctrico denominado el potencial zeta. El potencial zeta mantiene los eritrocitos en solución separados unos 25nm.

Los anticuerpos IgM generalmente son capaces de facilitar la segunda etapa de la hemaglutinación debido a su diámetro de aproximadamente 35nm, que les permite abarcar la distancia entre dos eritrocitos adyacentes. La mayoría de los anticuerpos IgG, que abarcan aproximadamente 14nm, generalmente no pueden inducir aglutinación por sí mismos. Sin embargo la hemaglutinación puede ser inducida por dos vías, bien reduciendo la distancia entre los eritrocitos, o bien proporcionando puentes entre anticuerpos que no puedan unirse a dos eritrocitos adyacentes debido a la distancia entre ellos. (Lewis & Martin, 1999)

La importancia del tipo, número y localización de los antígenos en la capacidad de un anticuerpo dado para causar la segunda etapa de la aglutinación de eritrocitos adyacentes es puesta de manifiesto por los antígenos ABO y Rh. El número de sitios antigénicos ABO debe ser de cerca de 1 millón por célula, y se considera que son extramembranosos; de este modo, anticuerpos ABO específicos aglutinan fácilmente eritrocitos. En cambio, los antígenos Rh son expresados en casi 10,000 a 30,000 sitios por célula y se considera que son intramembranosos; por ello, se aglutinan con menos facilidad por antisuero Rh.

La capacidad de un anticuerpo determinado para causar aglutinación depende de un mínimo número de moléculas de anticuerpo unidas por eritrocitos. Al incrementar el cociente suero / células se puede inducir o potenciar la aglutinación directa mediante anticuerpos IgM.

La aglutinación se potencia con la centrifugación, pues se logra un acercamiento de los eritrocitos sensibilizados por los anticuerpos.

Entre los diversos medios de potenciación, el tratamiento de los eritrocitos con enzimas proteolíticas como neuraminidasa, tripsina, papaína, bromelina y ficina, reduce irreversiblemente el contenido en ácido siálico y disminuye el potencial zeta. A veces, el añadir albúmina al sistema de la prueba, se puede provocar que los anticuerpos que normalmente no aglutinan eritrocitos (Henry, 2005)

B. Pruebas Pretransfusionales de Compatibilidad

Se definen como pruebas de compatibilidad las pruebas analíticas de laboratorio que se llevan a cabo para detectar posibles Ac en el receptor contra Ag en las células a transfundir. Estas incluyen diferentes estudios en el receptor, determinación de grupo y Rh, anticuerpos irregulares (que determinan la presencia de anticuerpos frente a la mayoría de los Ag eritrocitarios diferentes del sistema ABO) y en concreto, las denominadas pruebas cruzadas, que se llevan a cabo en determinados casos entre suero del receptor y células del donante e investigan la presencia de posibles Ac en suero mediante su reacción en diferentes medios físico-químicos.

Actualmente, la composición específica de los eritrocitos (representación de los antígenos clínicamente significativos) reactivos y técnicas empleadas (incluida siempre antiglobulina humana) en la determinación de anticuerpos irregulares hace que esta prueba sea muy segura. Cuando los anticuerpos irregulares son negativos, se tiene una alta fiabilidad de que el paciente no tiene anticuerpos contra antígenos eritrocitarios. La posibilidad de disponer de esa información antes de la transfusión hace que sea una determinación muy importante.

Por la importancia de la reacción hemolítica en los casos de incompatibilidad eritrocitaria y la facilidad técnica para realizar las pruebas de compatibilidad

con eritrocitos, estas se llevan a cabo de manera rutinaria en los casos de transfusión de células empacadas o sangre total. (Barbolla & Contreras, 2002)

La metodología de las pruebas pretransfusionales de compatibilidad varía según los recursos del servicio de transfusión y la urgencia del caso, aunque debe incluirse la técnica de la antiglobulina humana como mínimo. Las técnicas en medio proteico y con enzimas proteolíticas pueden ser útiles para la distinción de la especificidad de un anticuerpo. (Moyado, Quitanar, & Mejía, 2004)

Internacionalmente se han establecido los siguientes procedimientos:

- Solicitud de producto y datos relevantes del receptor.
- Identificación y colección de las muestras sanguíneas del receptor.
- Estudios y pruebas del donador.
- Determinación del grupo ABO y RH (D) del receptor.
- Detección de anticuerpos irregulares.
- Selección de componentes ABO y Rh (D) apropiados para el receptor.
- Comparación entre resultados actuales y el historial de las pruebas transfusionales realizadas con anterioridad. (Brecher, 2003)

i. Prueba de antiglobulina humana

La prueba de antiglobulina humana (AGH) también se denomina comúnmente como prueba de Coombs en honor a uno de los investigadores que desarrollaron por primera vez la prueba para su uso en el laboratorio, aunque el principio fue realmente descrito mucho antes, en 1908, por Moreschi. El AGT se basa en el principio de que los anticuerpos antiglobulina

humana específica actúan como un puente que induce aglutinación de eritrocitos sensibilizados con inmunoglobulina humana o complemento.

El AGT se ha convertido en una poderosa herramienta en las pruebas para antígenos o anticuerpos no detectables por otras técnicas. Cuando el AGT se utiliza para detectar anticuerpos fijados a eritrocitos in vivo, se denomina prueba antiglobulina directa (PAD). Cuando el AGT se utiliza para detectar la reacción de anticuerpo y eritrocitos in vitro después de una adecuada fase de incubación se denomina prueba de antiglobulina indirecta (PAI). (Simpson & Hall, 1999)

ii. Pruebas cruzadas

Prueba cruzada mayor

Se utilizan dos gotas de suero del receptor más una gota de eritrocitos lavados del donador. Esta prueba de compatibilidad consiste en investigar en el suero del receptor los posibles anticuerpos frente a antígenos tanto ABO como el resto de antígenos eritrocitarios de una unidad de células empacadas. Para ello, se observa la aglutinación eritrocitaria en la mezcla in vitro de suero paciente y eritrocitos del donante. La mezcla se estudia en diferentes medios físico-químicos que, modificando las propiedades de suero y eritrocitos, favorecen la presencia de aglutinación.

Cuando no hay aglutinación en ninguno de los medios estudiados, la prueba cruzada mayor es negativa para esa unidad específica, hay compatibilidad entre receptor y donante y la unidad se puede administrar. Esta técnica es imprescindible cuando un paciente tiene anticuerpos irregulares positivos. (Barbolla & Contreras, 2002)

Prueba cruzada menor

Dos gotas de suero o plasma del donador más una gota de eritrocitos del receptor. Detecta anticuerpos irregulares en el suero del donador y ratifica algún error de clasificación ABO/Rh.

Autocontrol

Una gota de eritrocitos del receptor más dos gotas de suero del receptor. Permite detectar una prueba de antiglobulina directa positiva, así como la presencia de Rouleaux y otras anormalidades autoinmunes. (Bonilla, 2006)

La concentración de las células debe ser de 2.5 a 3 %. A menos que exista una urgente necesidad de sangre, el suero o plasma del receptor debe ser sometido a prueba cruzada con los eritrocitos del donante antes de la transfusión de componentes eritrocitarios. La significación de una prueba cruzada radica en el control final de la compatibilidad ABO entre el donante y el receptor. (Bonilla, Pruebas pretransfusionales, 2005)

6. Complicaciones inmunológicas asociadas a la transfusión

A. No hemolíticas

i. No hemolíticas febriles

Se define por un incremento en la temperatura mayor de 1°C durante hasta dos horas después de una transfusión de sangre o de sus componentes. La reacción puede estar acompañada por escalofríos, náuseas, vómitos, malestar, cefalea. Esta reacción se observa en el 1 al 3% de las transfusiones de eritrocitos y hasta en el 30% en las transfusiones de plaquetas, ocurre más frecuentemente en pacientes que han sido transfundidos en repetidas ocasiones o mujeres con múltiples embarazos.

El mecanismo tradicional para las reacciones transfusionales no hemolíticas febriles (FNHTR) se ha atribuido a los aloanticuerpos en el receptor que han reaccionado con antígenos HLA de leucocitos transfundidos de donantes o al revés, que los anticuerpos del donante reaccionen con los leucocitos del receptor. Consecuentemente la mayoría de los bancos de sangre utilizan técnicas de leucorreducción siempre que se piense que el receptor va a recibir múltiples transfusiones de productos celulares, para así prevenir o disminuir la posibilidad de aloinmunización HLA y FNHTR. (Heddle, Klama, & Singer, 1994)

ii. Alérgicas

Se manifiestan como urticaria y habón, con o sin respiración sibilante y estridor. Los pacientes que solo tienen reacciones urticariales, raramente progresan a una reacción generalizada sistémica. Estas reacciones alérgicas habitualmente están mediadas por IgE, y ocurren predominantemente en productos que contienen plasma.

Las células cebadas del tejido y los basófilos circulantes almacenan histamina. La histamina liberada causa contracción y dilatación de los capilares. La respuesta clínica a la liberación de histamina generalizada es cefalea, enrojecimiento facial, hipotensión, disnea/respiración sibilante, vómito y diarrea.

Si la urticaria se encuentra relativamente localizada y no progresa, y si se han administrado antihistamínicos para el alivio sintomático, se puede continuar la infusión de la misma unidad. La infusión de la misma unidad no debería restablecerse si la urticaria se extiende o aparece un exantema o respiración sibilante. (Muyllé, Laekeman, German, & Peetermans, 1988)

iii. Anafilácticas

Es una complicación potencialmente letal de la transfusión sanguínea, ocurre típicamente de improviso, después de la transfusión de solo unos pocos milímetros de sangre. Esta se caracteriza por dificultad respiratoria aguda, edema laríngeo, tos y sibilancias por broncoespasmo, y profunda hipotensión y choque. Puede incluir exantema cutáneo, náusea, vómitos y diarrea. Este tipo de reacción puede ocurrir en pacientes con deficiencia de IgA que poseen un IgG, anti-IgA, potente y están expuestos a productos del plasma con IgA.

El tratamiento incluye el cese inmediato de la transfusión, administración de epinefrina intravenosa o intratraqueal, antihistamínicos esteroides. (Mollison, Engelfriet, & Contreras, 1993)

iv. Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión

El edema pulmonar no cardiogénico asociado a la transfusión, también llamado lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI), ocurre raramente (1 evento en 10,000 transfusiones) y está caracterizada por edema pulmonar no cardiogénico bilateral. Este ocurre típicamente dentro de la primera hora a seis horas después de la transfusión, aunque puede apreciarse mientras se infunde el producto.

La dificultad respiratoria aguda presenta una marcada disminución en la distensibilidad pulmonar. Hay hipoxemia grave, y en la radiografía de tórax infiltrados pulmonares bilaterales. Esto se debe a 1) leucoaglutininas del donante (anticuerpos específicos al neutrófilo) o anticuerpos HLA que

reaccionan con los leucocitos del receptor para producir agregados de glóbulos blancos que son atrapados en los capilares pulmonares causando un infiltrado capilar y edema pulmonar o 2) anticuerpos en el receptor reaccionando con los leucocitos del donante.

La mayoría de los donantes de unidades causantes de TRALI son mujeres multíparas que han sido aloinmunizadas por el embarazo. (Silliman, y otros, 1997)

B. Hemolíticas

i. Hemólisis no inmune aguda

Aunque la activación mediada por anticuerpos del sistema de complemento es la causa más importante de hemólisis intravascular, hay causas no inmunológicas que pueden originar daño para el receptor de eritrocitos antes de la infusión. Por ejemplo, la hemólisis puede ocurrir si se calienta en exceso una unidad de sangre, o se congela después de colocarse en una cámara frigorífica sin adecuado control o se coloca cerca de la ventana durante el invierno. (Radillo, 2006)

La hemólisis puede suceder también cuando se transfunden concentrados de eritrocitos por vías pequeñas. La contaminación bacteriana de una unidad de un donante puede originar la transfusión de sangre hemolizada y choque endotóxico. Si el paciente demuestra hemólisis, y el examen de sangre residual de las unidades transfundidas no muestra hemólisis, se ha de sospechar una hemólisis mediada por anticuerpos. (Linares G. , 1986)

ii. Hemólisis inmune aguda

La más grave y amenazante reacción hemolítica aguda a la transfusión casi siempre se debe a la transfusión de sangre ABO incompatible a un receptor tras un error de identificación o algún otro error administrativo. Esta incompatibilidad ABO causa hemolisis intravascular, choque, coagulación intravascular diseminada (CID) y posterior el fallo renal.

Los signos y los síntomas iniciales incluyen dolor en el lugar de la infusión, fiebre, escalofríos, dolor torácico, hipotensión, choque, náusea, vómito, enrojecimiento cutáneo, disnea, hemoglobinuria, oliguria, dolor de espalda y sangrado generalizado por la grave trombocitopenia debido a la CID. (Brown & Boral, 1996)

El tratamiento para las reacciones inmunes hemolíticas intravasculares transfusionales agudas se centra en superar la CID. Los líquidos intravenosos mejoraran la hipotensión estimularán el flujo sanguíneo renal. Los diuréticos también se administran para estimular el flujo sanguíneo renal. Si existe un sangra potencialmente mortal por una trombocitopenia grave, debería realizarse una transfusión de plaquetas.

La hemolisis extravascular aguda puede ocurrir con una transfusión incompatible debido al sistema de eritrocitos no-ABO. La hemolisis extravascular se observa con los anticuerpos IgG en los sistemas Rh (C, c y e), Kell, Kidd y Duffy. La fiebre, anemia, incremento de la bilirrubina son los signos y síntomas habituales. (Pineda, Taswell, & Brzica, 1978)

La mayoría de reacciones hemolíticas graves o fatales es mediada por anticuerpos de tipo IgM con especificidad anti-A o anti-B, que activan complemento y se encuentran en grandes concentraciones y reaccionan con sitios antigénicos también presentes de manera abundante en la membrana de los eritrocitos aunque cada vez con menor frecuencia, la reacciones hemolíticas también pueden deberse a la transfusión de sangre total o plasma de donadores a quienes hace muchos años se les llamo “donadores universales”, sujetos del grupo O, que en realidad pueden ser “donadores peligrosos” si son mujeres que en embarazos previos han tenido productos de grupo A o B. (Ruiz, 2009)

7. Banco de Sangre

El servicio de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre “Se refiere al establecimiento, unidad, centro o departamento que prestan los servicios, las funciones y actividades necesarias para asegurar el beneficio al donante y al receptor, a través de la transfusión de sangre o sus derivados. Deberá cumplir los requisitos de infraestructura y recurso humano debidamente capacitado, pudiendo prestar otros Servicios auxiliares acorde a las necesidades, desarrollo y avances tecnológicos que pueda disponer, esto determinará el grado de complejidad y tipo de servicios que se presten”. Capítulo 1, Artículo 3 del Decreto Gubernativo No. 75-2003. (MSPAS, Reglamento de la Ley de Servicios de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre, 2003)

A. El Soporte Legal y Normativo para Bancos de Sangre

En nuestro país está conformado por: Código de Salud; Sección II De los Bancos de Sangre. Decreto 87-97; Ley de Servicios de Medicina

Transfusional Y Bancos de Sangre; que se encarga de normar adecuadamente el aprovisionamiento, donación y aplicación de sangre humana, sus productos y derivados en los centros estatales y privados que se dedican a tal actividad. Acuerdo Gubernativo No. 75-2003, Reglamento de la Ley de Servicios de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre; que tiene como finalidad el regular y controlar los servicios de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre, con el fin de garantizar los procedimientos de utilización de sangre humana para uso terapéutico y de investigación. Acuerdo Ministerial No. SP-M-2035-2003; Creación del Programa Nacional de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre. (MSPAS, 2007)

B. Funciones del Banco de Sangre

El Servicio de Banco de Sangre “Es el servicio que realizará acciones de promoción, selección y captación de donadores para el adecuado abastecimiento y por la seguridad de la sangre y sus derivados. Realizará el proceso de recolección, extracción, fraccionamiento, almacenamiento, pruebas inmunohematológicas y tamizaje de enfermedades transmisibles por transfusión sanguínea y todos a que los procedimientos a que obligue la norma respectiva, necesarios y recomendados para garantizar la seguridad del hemoderivado a transfundir”. Capítulo 1, Artículo 3, Inciso b del Decreto Gubernativo No. 75-2003. (MSPAS, Reglamento de la Ley de Servicios de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre, 2003)

CAPÍTULO II SITUACIÓN ACTUAL DE LA UNIDAD DE ANÁLISIS

1. Introducción

Guatemala geográficamente se encuentra ubicado en América Central del continente Americano, limitando al norte y oeste con México, al este con Belice, el mar Caribe y Honduras, al sur-este con El Salvador y al sur con el océano Pacífico. Cuenta con 22 departamentos. Existe una diversidad de climas dentro del país.

De acuerdo con la Caracterización Estadística de la República de Guatemala del año 2012, información brindada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) el número de habitantes para la república es de 15,073,375 del cual 48.8% son hombres y 51.2% son mujeres. A nivel nacional el 40% de la población se identifica como indígena y 60% como no indígena. La edad mediana del país es de 17 años. Los departamentos con mayor cantidad de población son: Guatemala y Huehuetenango. El total de nacimientos registrados en la República es de 388,440. La tasa global de fecundidad de la República es de 3.1, además, se registraron 25.8 nacimientos por cada mil habitantes, del total de nacimientos, el 27.8% correspondió a madres menores de 20 años. La proporción de nacimientos en centros hospitalarios fue de 58.7%. La tasa de crecimiento anual es de 2.44%. Se registran 71,980 defunciones, en promedio, mueren 197 personas al día. La república registra una incidencia de pobreza total de 53.7%. (INE, 2013)

2. Unidad de análisis

La población para este estudio son los pacientes que requirieron transfusión en el Hospital Nacional Pedro Bethancourt de Antigua Guatemala del Departamento de Sacatepéquez del país de Guatemala.

3. República de Guatemala

Guatemala (del náhuatl Quauhtlemallan, lugar de muchos árboles) es un país con un patrimonio natural, cultural e histórico único. Posee una ubicación geográfica privilegiada en el centro del continente americano y goza también de un clima agradable todo el año que le ha llevado a ser conocido como “El País de la Eterna Primavera”.

Guatemala es el territorio en el que tuvo su origen y se asentó la Civilización Maya, una de las más grandes de su género, la cual ha influenciado fuertemente la cultura autóctona del país. Alberga la mayor cantidad de sitios arqueológicos de la cultura maya, los cuales están rodeados de una impresionante flora y fauna. La extraordinaria riqueza cultural del país se caracteriza por su diversidad, calidad, belleza y origen ancestral. Sin embargo, esta diversidad cultural no se limita a ser una referencia histórica, sino que se trata de culturas vivas, vibrantes y transformadoras que se expresan en la Guatemala de hoy, en donde cohabitan 21 comunidades lingüísticas mayas, además del pueblo y cultura garífuna (afro descendiente), el Xinca (indígena de origen no maya) y el ladino o mestizo.

El nombre oficial es República de Guatemala, sus fronteras son: Al Norte y al Oeste con México, al Sureste con El Salvador y Honduras, al Sur con el Océano Pacífico, al Noreste con Belice y el Mar Caribe. La República de Guatemala posee una extensión territorial de 108,889 kilómetros cuadrados, en su superficie el 82% del territorio es de laderas y tierras altas y posee más de 33 volcanes, de los cuales tres se encuentran activos, así como dos cordilleras que atraviesan el país. La moneda oficial es el Quetzal y la fiesta nacional el 15 de septiembre, Día de la Independencia. (Embajada de Guatemala en Estados Unidos, 2013)

La República de Guatemala cuenta con 22 departamentos: Alta Verapaz, Baja Verapaz, Chimaltenango, Chiquimula, Petén, El Progreso, Quiché, Escuintla, Guatemala, Huehuetenango, Izabal, Jalapa, Jutiapa, Quetzaltenango,

Retalhuleu, Sacatepéquez, San Marcos, Santa Rosa, Sololá, Suchitepéquez, Totonicapán y Zacapa.

Guatemala es un país montañoso, a excepción del área de la costa sur y las tierras del norte en el departamento de Petén. La surcan dos cadenas montañosas, que dividen el país en tres regiones: Las tierras altas, donde se encuentran las montañas de mayor altura; la costa pacífica, al sur de las montañas; y la región del norte. Son 33 los volcanes de Guatemala que enmarcan un paisaje singular.

Un cielo azul, soleado por la mañana y fresco al anochecer, es la mejor forma de describir un día en la zona central de Guatemala. Las temperaturas son agradables la mayor parte del año, con un rango de 22° a 29° centígrados. (72° a 84° Fahrenheit). Cuenta con más de 350 microclimas, por lo tanto puede ir de cálido a templado y frío en distancias cortas. El clima se marca en dos estaciones, la temporada seca (usualmente de noviembre a abril) y la temporada de lluvias (de mayo a octubre). Algunas regiones pueden ser lluviosas y otras pueden ser secas y soleadas casi todo el año. (Cámara de Turismo de Guatemala, 2013)

4. Departamento de Sacatepéquez

El departamento de Sacatepéquez está situado en la región Central de Guatemala. Limita al Norte, con el departamento de Chimaltenango; al Sur, con el departamento de Escuintla; al Este, con el departamento de Guatemala; y al Oeste, con el departamento de Chimaltenango. La cabecera departamental se encuentra a 54 kilómetros de la ciudad capital de Guatemala. Su extensión territorial es de 465 kilómetros cuadrados.

En su territorio se encuentran los volcanes de Agua con una altura de 3,752 metros sobre el nivel del mar, el Volcán de Fuego con 3,835 metros y el Volcán de Acatenango con 3,976 metros. También tiene otros cerros de importancia

como el Cerro del Tigre en San Miguel Dueñas y el Cerro de la Bandera en San Lucas Sacatepéquez. A este departamento lo riegan varios ríos como el Guacalate, Los Encuentros, Las Cañas, Pensativo, Sumpango. Debido a su ubicación geográfica central no cuenta con lagos y proximidad a los mares.

La cabecera departamental es Antigua Guatemala, el departamento cuenta con 16 municipios: Alotenango, Antigua Guatemala, Ciudad Vieja, Jocotenango, Magdalena Milpas Altas, Pastores, San Antonio Aguas Calientes, San Bartolomé Milpas Altas, San Lucas Sacatepéquez, San Miguel Dueñas, Santa Catarina Barahona, Santa Lucía Milpas Altas, Santa María de Jesús, Santiago Sacatepéquez, Santo Domingo Xenacoj y Sumpango. (Dirección de Análisis Económico Ministerio de Economía, 2015)

Cuenta con una población total de 343,236 habitantes del cual 49.2% son hombres y 50.8% mujeres. Su población Maya es del 40.0% y la población no indígena es de un 60.0%. La población rural es de 17.1% y la población urbana un 82.9%. El Índice de analfabetismo 5.1% y el Índice de alfabetismo 94.9% (población de 15 años y más). (INE, 2014)

5. Antigua Guatemala

En 1524 el Capitán Don Pedro de Alvarado había ya conquistado varias provincias y continuando dicha tarea alcanzó el territorio que los mexicanos denominaban Almolonga, que significa manantial de agua. Dicho lugar sorprendió a los españoles por su belleza y decidieron establecerse alrededor de 1524 bajo el nombre de Santiago de los Caballeros. Este valle contaba con la majestuosa vista del Volcán de Agua, un clima privilegiado, ríos de pacífico caudal que se encontraban a poca distancia, y hermosos paisajes.

La historia de la ciudad está marcada por tragedias seguidas que asediaron una tras otra a sus pobladores. En 1538 un incendio dejó una huella imborrable que

marcaría el inicio de una serie de tristes sucesos. En 1541 llega la noticia de la muerte de Pedro de Alvarado. Beatriz de la Cueva, su esposa, convertida en viuda llora constantemente la muerte de su esposo y por tales tristezas se le llamó "La Sin Ventura". Tras corto tiempo solicita el puesto de Gobernadora de Guatemala, asumiendo ese mismo año dicha posición el 9 de septiembre. Pero irónicamente dos días después, el 11 de septiembre, una tremenda tormenta libera la furia del Volcán de Agua que inundó la ciudad con un torrente de lodo, donde entre sus tantas víctimas cobra la vida del recién nombrado gobernante.

Fue fundada como ciudad en 1543, convirtiéndose en una de las más importantes del continente, pues se constituyó como la Capital del Reino, el cual comprendía Mesoamérica, lo que hoy es Chiapas y Soconusco (ahora en México), Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua y Costa Rica.

Los terremotos de Santa Marta causaron daños graves a sus edificaciones el 12 de febrero de 1689. El 29 de julio de 1773 un nuevo seísmo destruyó la ciudad y, finalmente, se emitió la orden de trasladar la capital al Valle de la Ermita pese al descontento de los habitantes. En 1775 la Corona aprobó el traslado y comenzó a llamarse al lugar "La Antigua Guatemala".

Es reconocida por su bien preservada arquitectura renacentista española con fachadas barrocas del Nuevo Mundo, así como un gran número de ruinas de iglesias católicas. Fue designada como Patrimonio de la Humanidad por la UNESCO en 1979.

La ciudad de La Antigua Guatemala se encuentra localizada en la región V o Central de Guatemala con ubicación en el departamento de Sacatepéquez. Sus coordenadas geográficas en latitud Norte 14°33'30'' y en la longitud Oeste de 90°43'50''.

La altitud es de 1,530.17 metros sobre el nivel del mar, a una distancia de la Ciudad de Guatemala de 48 kilómetros, con tiempo aproximado de 1 hora. Su extensión territorial es de 78 kilómetros cuadrados.

Sus colindancias son al norte con Jocotenango, Pastores y Santa Lucía Milpas Altas (Sacatepéquez); al sur con Ciudad Vieja y Santa María de Jesús (Sacatepéquez) al este, Magdalena Milpas Altas y Santa María de Jesús (Sacatepéquez), al oeste con Ciudad Vieja, San Antonio Aguas Calientes y Pastores (Sacatepéquez).

Dado el espíritu religioso de sus habitantes, son muchas las festividades religiosas que tienen lugar en el transcurso de todo el año, constituyendo las más importantes: la del patrono de la ciudad, el apóstol Santiago, el 25 de julio, que se celebra con actos sociales, culturales, deportivos y religiosos a nivel nacional e internacional.

El municipio de La Antigua Guatemala, goza de buenas carreteras durante la mayor parte del año, únicamente en tiempo de invierno se pueden observar baches de diverso tamaño, pero que no llegan a paralizar el tránsito. (Municipalidad de Antigua Guatemala, 2014)

La Antigua Guatemala está integrada por 1 ciudad, que es la cabecera departamental, 24 aldeas, 2 barrios, 3 caseríos, 11 colonias, 1 comunidad, 3 condominios, 29 fincas, 2 granjas, 5 lotificaciones, 18 residenciales, 3 urbanizaciones siendo un total de 102 lugares poblados.

Cuenta con una población total de 41,097 habitantes, siendo el 51% mujeres y 49% hombres, el 92% de la población se considera no indígena y un 8% indígena, existe un 74% de la población que es alfabeta y 26% analfabeta. (INE, 2002)

6. Hospital Nacional Pedro Bethancourt de Antigua Guatemala

En 1630, procedentes de México arribaron a la Muy Noble y Muy Leal ciudad de Santiago de los Caballeros de Guatemala, hermanos hospitalarios de la Orden San Juan de Dios, bajo la dirección del Padre Fray Carlos Cívico de la Cerda,

así como otros religiosos, su objetivo fue el de presentar la solicitud de administrar el hospital de la ciudad.

A la solicitud se acompañó no sólo la promesa de asistir a enfermos y la atención del hospital, sino la de cumplir con lo dispuesto por el Rey de España en 1632, de tratar con servicios médicos a los habitantes de América, como a españoles. Por lo tanto la fundación del Hospital fue a partir de 1663, como Hospital San Juan de Dios, y después de los Terremotos de Santa Marta en 1773 y 1774, fue trasladado juntamente con la Ciudad al Valle de la Ermita, hoy Ciudad de Guatemala, y continuo el Hospital en la Ciudad Colonial Patrimonio de la Humanidad Declarada por la UNESCO en el año 1,979 con el Nombre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt, en honor a las obras realizadas por el Hermano Pedro de Bethancourt, quien también prestó servicios de Salud en el Hospital de Belén de esta ciudad.

Después del terremoto de 1976 el edificio que ocupaba el hospital en el Centro de la Ciudad de La Antigua Guatemala en la 2 avenida y 6ta. Calle esquina, actualmente las instalaciones están siendo utilizadas por Obras Sociales del Hermano Pedro, sufrió severos daños y fue necesario declararlo inhabitable, por lo que en forma improvisada se atendió la emergencia en carpas que se instalaron el Estadio Pensativo, luego fue acomodado el Hospital en el Edificio del Hotel "Rancho Nimajay", para que el hospital regularizara la prestación de servicios.

En 1980 se inició la construcción del Edificio, situado en la Aldea San Felipe de Jesús a un Kilómetro de la Antigua Guatemala, donde se encuentra actualmente, iniciando sus funciones en el mes de Febrero de 1993, a la fecha prestando los servicios de Salud a la Comunidad de Sacatepéquez y extendiéndose hacia todo el país.

A partir del año 2008 se implementó el primer Banco de Leche Materna siendo el primer Banco de Leche a nivel Nacional y Centro América, modelo para los actuales bancos de leche que impulsa el Ministerio de Salud Pública y Asistencia

Social apoyados por los programas del OPS y OMS Ministerio y Programa Nacional. En el año 2009 se implementa la clínica integral de VIH/SIDA, y con fondos propio la Clínica del Diabético, de Neumología, de Cardiología, de Terapia Respiratoria, de Nutrición, de Gastroenterología, de Hematología, Nefrología y Video Cirugía.

El Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de la Antigua Guatemala, catalogado como un hospital departamental hasta en el año 2010, con el manejo de 176 a 186 camas pero debido al aumento de la demanda de atención se incrementó a 202 camas a partir de enero del año 2011, se reciben pacientes de toda Guatemala, principalmente pacientes de Chimaltenango, Escuintla y Ciudad Capital por ser adyacentes, por el volumen de cartera que maneja este hospital debería estar siendo considerado como Hospital Regional con su respectivo presupuesto, lo que le daría mayor capacidad de respuesta al incremento de egresos un 5.4% emergencias 4% sala de operaciones 3% labor y partos un 4% etc. de demanda que se proyecta para cada año.

Entre las potencialidades que se han desarrollado ya es un hospital escuela con pre-grado y pos-grado universitario de Medicina Interna, Traumatología, Gineco-Obstetricia y Pediatría egresando 4 especialistas de Medicina Interna en el año 2010, esperando a partir en el año 2011 una producción de 20 especialistas cada año, quedando pendiente de iniciar su programa de pos-grado. Cirugía y Anestesia, en otras disciplinas cuenta con estudiantes de la Licenciatura en Psicología de 5to y 6to año, estudiantes de Química Biológica, Nutricionistas, Técnicos de Laboratorio, Técnicos de RX, Químico Farmacéutico, Enfermería Profesional y Auxiliares de Enfermería, Secretarias, Peritos Contadores, Bachilleres en Computación y Fisioterapistas.

El hospital actualmente se ubica en la Aldea San Felipe de Jesús Antigua Guatemala, Sacatepéquez, Latitud Norte 14° 3525.4", longitud oeste 90°4387.0", área física de 58,750mts.2, altura de 1,554msnm. Y genera 667 puestos de trabajo.

Cuenta con las especialidades de: Pediatría Primera Consulta, Nutrición, Control Niño Enfermo, Crecimiento y Desarrollo, Clasificación, Medicina Interna, Cirugía Primera Consulta, Cirugía Menor, Cirugía Pediátrica, Traumatología, Neumología, Neurología, Dermatología, Cirugía de Mujeres, Cirugía de Hombres, Cirugía Plástica, Cardiología, Clínica del Diabético, Psicología Clínica, Estimulación Temprana, Terapia del Habla, Odontología, Ginecología, Planificación Familiar, Maternidad, Tamizaje, Alto Riesgo, Urología, Curaciones, Unidad de Atención Integral, Clínica del Adolescente, Fisioterapia, Lactancia Materna, Cirugía General, Ginecología y Obstetricia, Medicina Interna, Medicina Pediátrica, Traumatología y Ortopedia, Clínica de Atención a Víctima de Violencia Sexual y posee los siguientes servicios de apoyo: Quirófano General, Anestesiología, Labor y Partos, Banco de Leche Materna, Endoscopia, Laboratorio Clínico, Banco de Sangre, Laboratorio de Patología, Electrocardiografía, Rayos X, Ultrasonido, Farmacia, Central de Equipo Hospitalario, Trabajo Social, Nutrición, Lavandería, Costurería, Mantenimiento, Transporte, Terapia Respiratoria, Unidad de Atención al Paciente y Administración.

El Hospital cuenta con 230 camas repartidas en los servicios de Cirugía General, Ginecología y Obstetricia, Medicina Interna y Traumatología y Ortopedia. Se atiende a 71,734 pacientes por Emergencia al año, siendo los meses de Abril, Mayo y Junio los más activos. La Morbilidad que maneja el Hospital es de 38,259 pacientes masculinos y 74,112 pacientes femeninos. Se atienden en Consulta Externa a 13,369 pacientes que llegan por primera consulta, 37,919 pacientes por re-consulta, y a 5,236 pacientes nuevos por año. (Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de la Antigua Guatemala, 2010)

7. Banco de Sangre Institucional

Los Bancos de Sangre son centros donde se practican procedimientos adecuados para la utilización de la sangre humana para uso terapéutico y de investigación. (MSPAS, 2007)

El Banco de Sangre del Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de la Antigua Guatemala se encuentra derivado del Laboratorio Clínico y cuenta con un sistema semiautomatizado (Sistema 4D BANK) implementado en el año 2016, mensualmente se atienden a 190 donadores de sangre y se beneficia a 250 pacientes aproximadamente.

El banco de sangre cuenta con:

1. Área de donación: el cual posee tres ambientes bien diferenciados
 - . Recepción del donante.
 - . Área de entrevista y chequeo médico.
 - . Área de flebotomía.
2. Área de compatibilidad.
3. Área de inmunohematología.
4. Área de conservación de hemocomponentes.

(Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de la Antigua Guatemala, 2010)

CAPITULO III RESULTADOS

1. Introducción

Este estudio permite conocer la distribución y la prevalencia de los antígenos más importantes del Sistema sanguíneo Rh (Fenotipo D, C, c, E y e) y el antígeno más importante del Sistema Kell (Antígeno Kell) en pacientes que requirieron transfusión en el Hospital Nacional Pedro Bethancourt de Antigua Guatemala. Tiene relevancia mencionar que en Guatemala no existen muchos estudios que trabajen en este tema, por lo que hacer esta investigación nos permite conocer las posibles variaciones o similitudes con otras poblaciones de los diferentes hospitales nacionales del país e incluso con otros países.

El total de pacientes que fueron seleccionados para formar parte de esta investigación fue un total de 1,408; pacientes que estaban internados en los diferentes servicios del Hospital Nacional Pedro Bethancourt de Antigua Guatemala y que necesitaron ser transfundidos. Este estudio se llevó a cabo en el período comprendido de Septiembre 2016 a Septiembre del año 2017 y el criterio de inclusión fue: haber sido transfundido durante dicho período; a los pacientes que fueron transfundidos varias veces durante éste rango de tiempo solo se los incluyó una sola vez en el estudio ya que el software (Sistema 4DBank) que se utiliza en este Banco de Sangre deja registrado los resultados del Sistema ABO, Rh y Kell en su memoria para posteriores transfusiones.

El equipo e instalaciones necesarias para realizar el análisis de las muestras de los pacientes, así como los reactivos y el soporte profesional y técnico fueron proporcionados por el Hospital Nacional Pedro Bethancourt de Antigua Guatemala.

Fisher, Weiner y Tippet determinaron cada uno en sus diferentes teorías que los antígenos del sistema Rh (C, c, E y e) se expresan por un conjunto de genes que codifican el polipéptido RHCE, es por ello que estos antígenos son tomados

como un conjunto, este conjunto se llama fenotipo Rh. (Alavarado & Dubón, 2012)

Los resultados más sobresalientes encontrados en esta investigación son los siguientes: En el Sistema Rh: el 99% de las muestras estudiadas presentaba el antígeno D; al clasificar por género el antígeno "D" positivo prevalece el género femenino con un 62% a diferencia de los hombres con un 38%; y al clasificar por género el antígeno "D" negativo los resultados reflejan que existe mayor prevalencia en hombres con un 58% a diferencia de las mujeres con un 42%.

Los antígenos "e" y "C", son los antígenos con mayor prevalencia en la población, presentes en un total de 379 y 356 pacientes respectivamente; los antígenos "c" y "E" se presentaron con menor prevalencia, ya que se encuentran presentes en un total de 298 y 273 pacientes respectivamente.

Al analizar el fenotipo Rh Conjunto en pacientes "D" positivo y clasificarlo según género establece que el género femenino es el que presenta mayor prevalencia siendo en los conjuntos siguientes: "C", 3 pacientes; "CcE", 9 pacientes; "Cce", 23 pacientes; "CcEe", 109 pacientes; "Ce", 66 pacientes; "cE", 19 pacientes; "CEe", 11 pacientes y "cEe", 20 pacientes. En el género masculino presentó mayor prevalencia en los conjuntos: "CE", 3 pacientes; "ce", 5 pacientes, y "Ee", 1 paciente. Y el único conjunto donde se pudo determinar igual prevalencia es el conjunto "Cc" con 1 paciente para ambos géneros.

La prevalencia del fenotipo Rh Conjunto en pacientes "D" negativo y clasificarlo según género se observó que únicamente tres conjuntos se hacían presentes en el total de la población. El género masculino presentó mayor prevalencia en los conjuntos "Cce", 1 paciente y "cEe", 1 paciente. Y el género femenino presentó mayor prevalencia en el conjunto "ce" con 2 pacientes.

La prevalencia de pacientes positivos para el antígeno "K" es del 5% mientras que en pacientes negativos es del 95%. Del total de pacientes con el antígeno "K" positivo prevalece el género femenino con 16 pacientes a diferencia de los 6 pacientes masculinos. En pacientes "K" negativo la población femenina presenta

mayor prevalencia con 255 y a diferencia de la población masculina con 154 pacientes.

2. Resultados

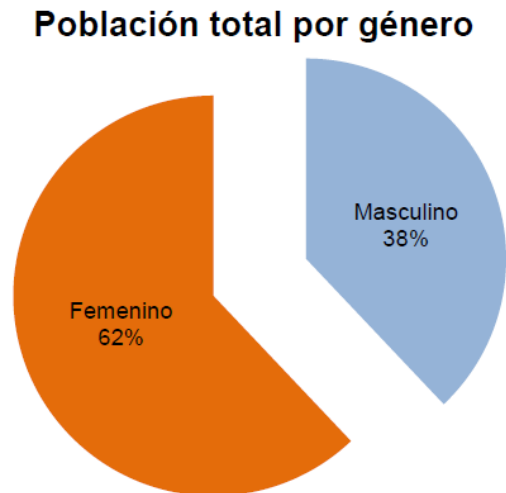
Tabla No.1. Población total por género

GENERO	Absoluto	%
M	534	38%
F	874	62%
Población Total	1408	100%

M= Masculino y F= Femenino

Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

Gráfica No.1. Población total por género



Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

Tabla No.2. Grupo Rh fenotipo D, total de pacientes positivos y negativos

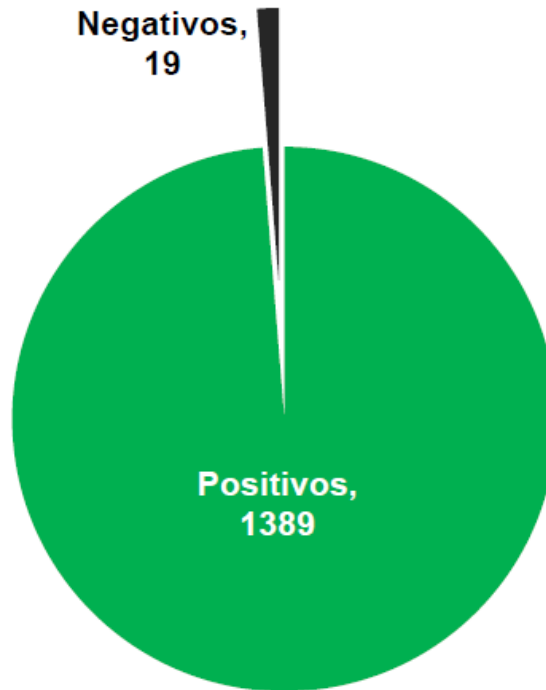
Grupo Rh fenotipo D	Pacientes	%
+	1389	99%
-	19	1%
TOTAL	1408	100%

+ = Positivo y - = Negativo

Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

Gráfica No.2. Grupo Rh fenotipo D, total de pacientes positivos y negativos

Grupo Rh fenotipo D, total de pacientes positivos y negativos



Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

Tabla No.3. Total de pacientes con fenotipo D positivo clasificados según su género

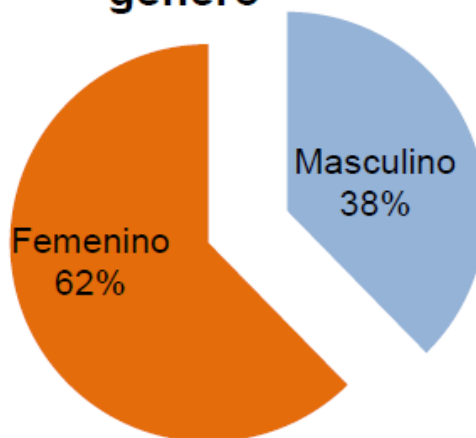
Género	Absoluto	%
M	523	38%
F	866	62%
TOTAL	1389	100%

M= Masculino y F= Femenino

Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

Gráfica No.3. Total de pacientes con fenotipo D positivo clasificados según su género

Total de pacientes con fenotipo D positivo clasificados según su género



M= Masculino y F= Femenino

Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

Tabla No.4. Total de pacientes con fenotipo D negativo clasificados según su género

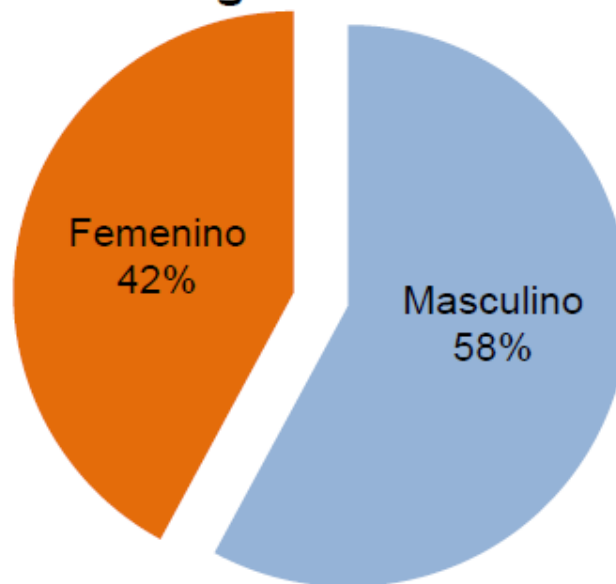
Género	Absoluto	%
M	11	58%
F	8	42%
TOTAL	19	100%

M= Masculino y F= Femenino

Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

Gráfica No.4. Total de pacientes con fenotipo D negativo clasificados según su género

Total de pacientes con fenotipo D negativo clasificados según su género



Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

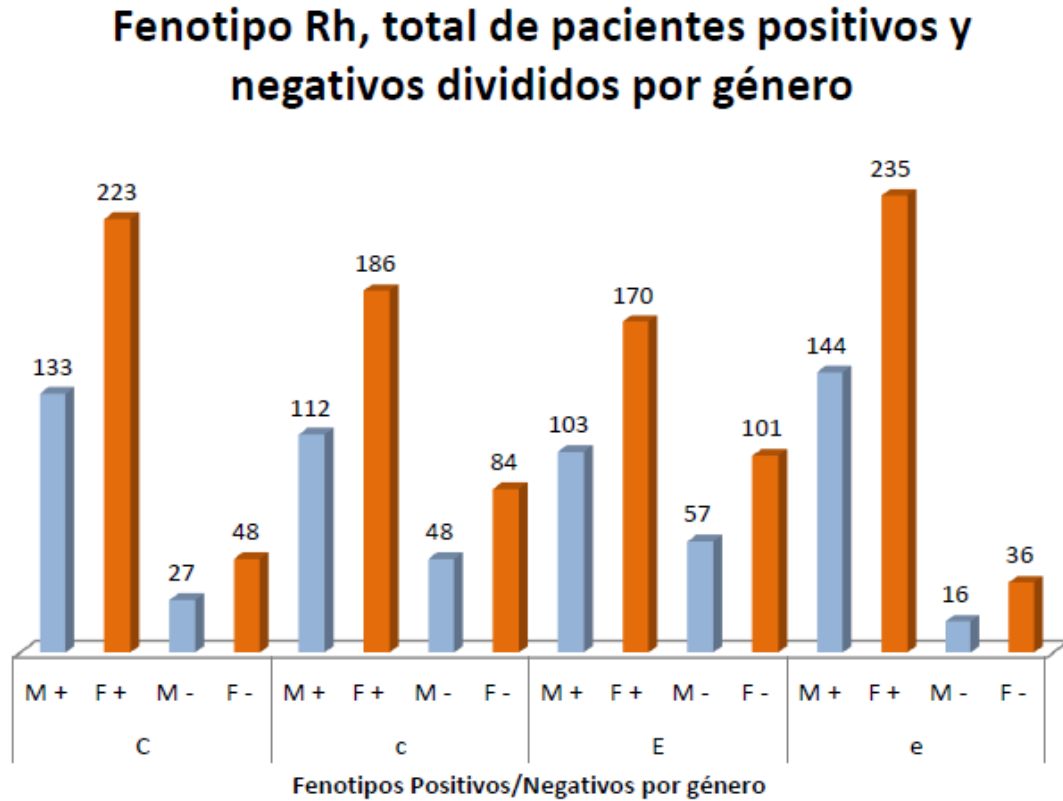
Tabla No.5. Fenotipo Rh, total de pacientes positivos y negativos clasificados por género.

Fenotipo	Genero/Resultado	Pacientes
C	M+	133
	F+	223
	M-	27
	F	48
c	M+	112
	F+	186
	M-	49
	F-	84
E	M+	103
	F+	170
	M-	57
	F-	101
e	M+	144
	F+	235
	M-	16
	F-	36
Total		1725

M= Masculino, F= Femenino, += Positivo y -= Negativo

Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

Gráfica No.5. Fenotipo Rh, total de pacientes positivos y negativos divididos por género



M= Masculino, F= Femenino, += Positivo y -= Negativo

Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

Tabla No.6. Fenotipo Rh completo predominante en pacientes D positivo clasificados por género

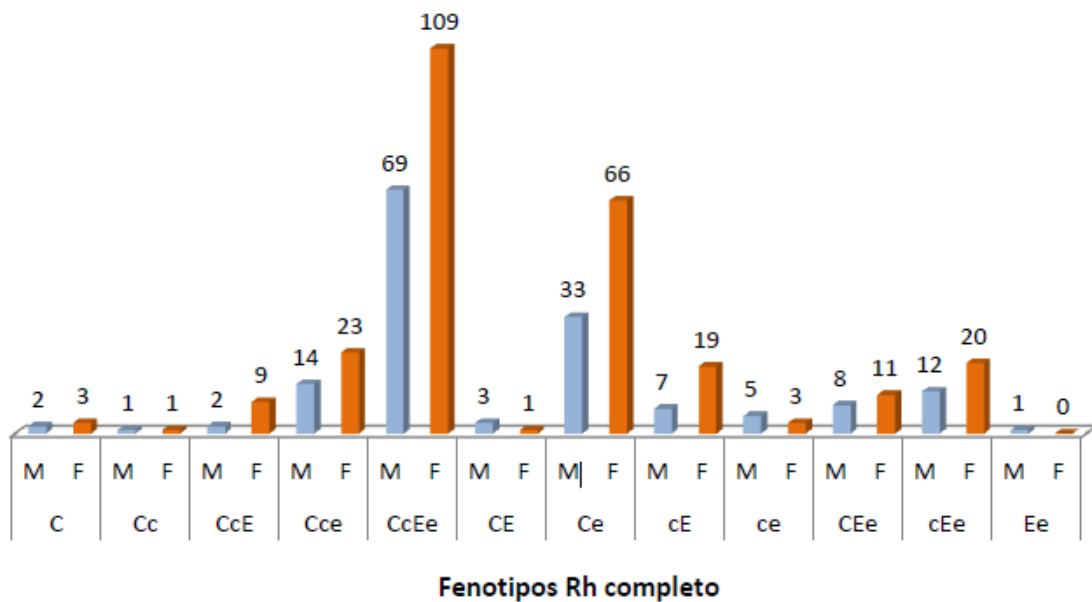
Fenotipo Rh completo	Género	Pacientes
C	M	2
	F	3
Cc	M	1
	F	1
CcE	M	2
	F	9
Cce	M	14
	F	23
CcEe	M	69
	F	109
CE	M	3
	F	1
Ce	M	33
	F	66
cE	M	7
	F	19
ce	M	5
	F	3
CEe	M	8
	F	11
cEe	M	12
	F	20
Ee	M	1
	F	0
Total		422

M= Masculino y F= Femenino

Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

Gráfica No.6. Fenotipo Rh completo predominante en pacientes D positivo clasificados por género

Fenotipo Rh completo predominante en pacientes D positivo clasificados por género



M= Masculino y F= Femenino

Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

Tabla No.7. Fenotipo Rh completo predominante en pacientes D negativo clasificados por género.

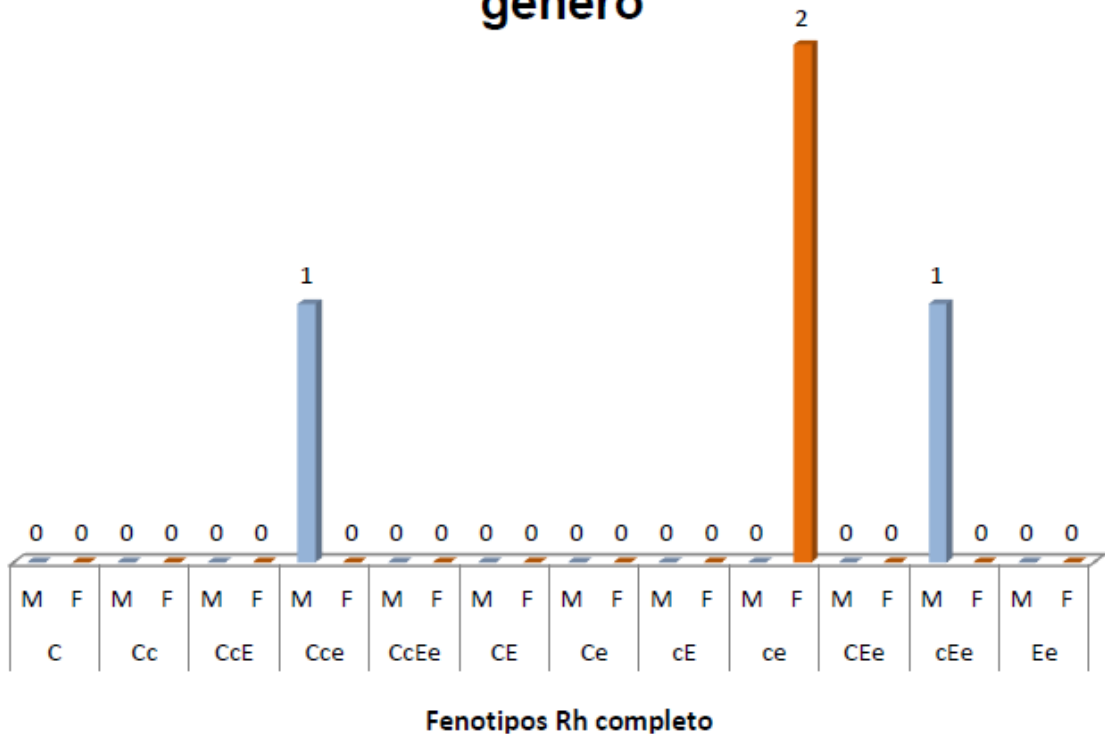
Fenotipo Rh completo	Género	Pacientes
C	M	0
	F	0
Cc	M	0
	F	0
CcE	M	0
	F	0
Cce	M	1
	F	0
CcEe	M	0
	F	0
CE	M	0
	F	0
Ce	M	0
	F	0
cE	M	0
	F	0
ce	M	0
	F	2
CEe	M	0
	F	0
cEe	M	1
	F	0
Ee	M	0
	F	0
TOTAL		4

M= Masculino y F= Femenino

Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

Gráfica No.7. Fenotipo Rh completo predominante en pacientes D negativo clasificados por género.

Fenotipo Rh completo predominante en pacientes D negativo clasificados por género



M= Masculino y F= Femenino

Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

Tabla No.8. Sistema Kell, total de pacientes positivos y negativos

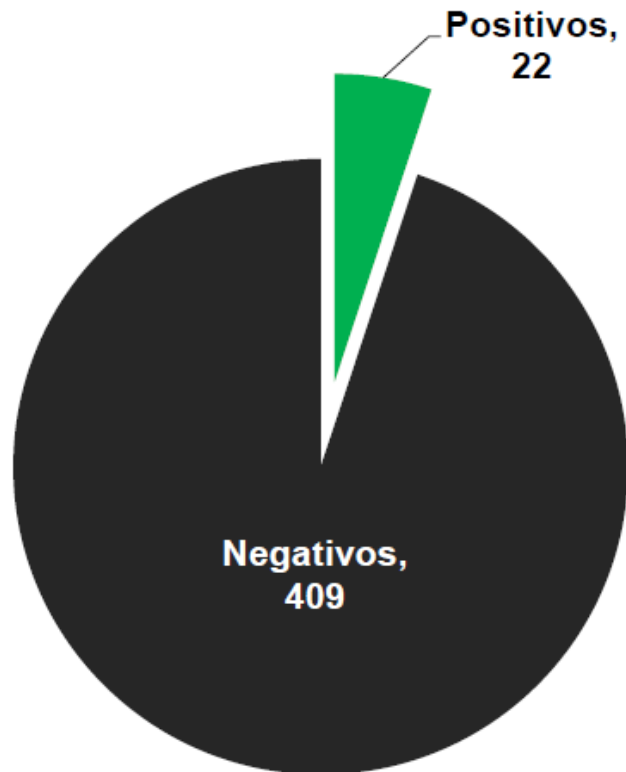
FENOTIPO	Pacientes	%
+	22	5%
-	409	95%
TOTAL	431	100%

+= Positivo y -= Negativo

Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

Gráfica No.8. Sistema Kell, total de pacientes positivos y negativos

Sistema Kell, total de pacientes positivos y negativos



Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

Tabla No.9. Sistema Kell, total de pacientes positivos y negativos divididos por género

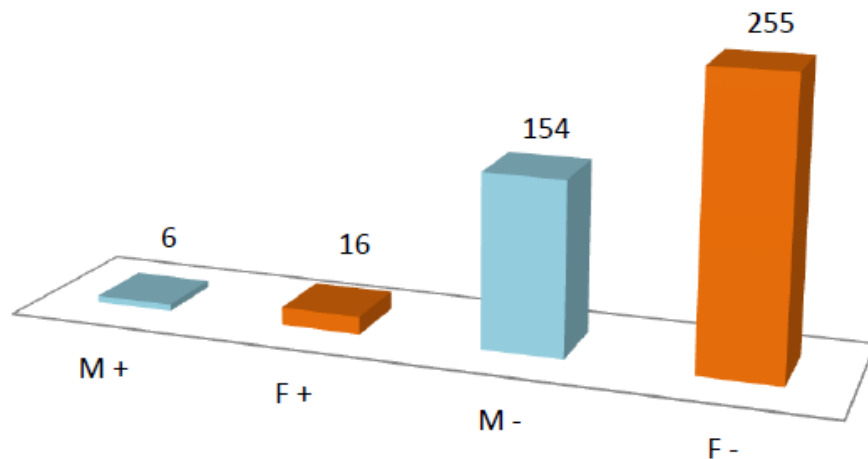
Sistema	Género/Resultado	Pacientes	Totales
Kell	M +	6	
	F +	16	22
	M -	154	
	F -	255	409

M= Masculino, F= Femenino, += Positivo y -= Negativo

Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

Gráfica No.9. Sistema Kell, total de pacientes positivos y negativos divididos por género

Sistema Kell, total de pacientes positivos y negativos divididos por género



Sistema Kell positivos y negativos por género

M= Masculino, F= Femenino, += Positivo y -= Negativo

Fuente: Interpretación de datos obtenidos de la base 4DBANK del Banco de Sangre de Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de Antigua Guatemala.

3. Discusión de resultados

La base de datos del Banco de Sangre del Hospital Nacional Pedro Bethancourt de Antigua Guatemala muestra que se realizaron más de 3,000 compatibilizaciones en el período de tiempo del estudio (Septiembre 2016 a Septiembre 2017). En este período, el total de pacientes que ingresaron en esta investigación es de 1,408 (Tabla No.1); la cantidad de muestra utilizada es de buena calidad y brinda una buena base para el estudio, ya que es el total de pacientes a los que atendió el banco de sangre, lo que puede considerarse un factor favorable, dichos pacientes se encontraban internados en los diferentes servicios del Hospital Nacional Pedro Bethancourt de Antigua Guatemala.

Las prevalencias que se presentan en este estudio no se pueden comparar directamente con otros estudios nacionales o internacionales, ya que estos tienen como grupo de estudio donadores mientras que nosotros nos enfocamos en los receptores.

En la población en la cual se realizó el estudio, en relación al Sistema Rh, el antígeno "D" es el más frecuente, con 1389 pacientes positivos y 19 pacientes negativos para este antígeno (Tabla No.2), al clasificar por género el antígeno "D" positivo los resultados reflejan que existe mayor prevalencia en mujeres con un 62% a diferencia de los hombres con un 38%; y al clasificar por género el antígeno "D" negativo los resultados reflejan que existe mayor prevalencia en hombres con un 58% a diferencia de los mujeres con un 42% (Tabla No.3 y Tabla No.4).

Los antígenos "e" y "C", son los antígenos con mayor prevalencia en la población, ya que se encuentran presentes en un total de 379 y 356 pacientes respectivamente; los antígeno "c" y "E" se presentaron con menor prevalencia, ya que se encuentran presentes en un total de 298 y 273 pacientes respectivamente (Tabla No.5).

Al analizar el fenotipo Rh Conjunto en pacientes "D" positivo y clasificarlo según género se puede apreciar que en la gran mayoría de combinaciones posibles el

género femenino es el que presenta mayor prevalencia siendo en los conjuntos siguientes: “C”, 3 pacientes; “CcE”, 9 pacientes; “Cce”, 23 pacientes; “CcEe”, 109 pacientes; “Ce”, 66 pacientes; “cE”, 19 pacientes; “CEe”, 11 pacientes y “cEe”, 20 pacientes. En el caso de género masculino presentó mayor prevalencia en los siguientes conjuntos: “CE”, 3 pacientes; “ce”, 5 pacientes, y “Ee”, 1 paciente. Y el único conjunto donde se pudo determinar igual prevalencia es el conjunto “Cc” con 1 paciente para ambos géneros (Tabla No.6).

Al momento de determinar la prevalencia del fenotipo Rh Conjunto en pacientes “D” negativo y clasificarlo según género se observó que únicamente tres conjuntos se hacían presentes en el total de la población. El género masculino presentó mayor prevalencia en los conjuntos “Cce”, 1 paciente y “cEe”, 1 paciente. Y el género femenino presentó mayor prevalencia en el conjunto “ce” con 2 pacientes (Tabla No. 7)

La prevalencia de pacientes positivos para el antígeno “K” es del 5% mientras que en pacientes negativos es del 95% (Tabla No.8). Del total de pacientes con el antígeno “K” positivo prevalece el género femenino con 16 pacientes a diferencia de los 6 pacientes masculinos (Tabla No.9).

Con respecto al sistema Rh en los fenotipos “C”, “c”, “E” y “e”, el antígeno “e” resultó ser el más común, pero dicho antígeno es el que menor importancia clínica presenta. Los antígenos “C” y “c” están en la segunda y tercera posición de prevalencias, el que se encuentre elevada la prevalencia en el antígeno “C” es de suma importancia, ya que dicho antígeno posee la capacidad de producir una reacción transfusional con severas complicaciones. En relación al antígeno “E” que presentó la prevalencia más baja de los cuatro antígenos, es uno de los datos más relevantes del estudio ya que indica que el restante de los pacientes que no presenta dicho antígeno, si en algún momento de su vida llegaron a necesitar una unidad de sangre, pueden recibir una unidad con este antígeno y producir aloanticuerpos que, al ser expuestos al antígeno en cuestión, son capaces de producir una reacción transfusional severa. En la actualidad, los algoritmos de transfusión indican que se debe priorizar la transfusión de una

unidad de sangre compatible (del sistema Rh) en primer lugar con el antígeno “D”, luego el antígeno “E”, posteriormente los antígeno “C” y “c”, y por último con el antígeno “e”. (Sans-Sabrafen, Besses, & Vives, 2006)

Con respecto al Sistema Kell, el conocer que 409 pacientes son negativos para este antígeno es de vital importancia, debido a que el Sistema Kell es el tercero en importancia clínica, después del antígeno “D”, ya que es altamente inmunogénico; por lo cual a un paciente Kell negativo no es recomendable por ningún motivo el transfundirle sangre con antígenos Kell. (Denomme G. , 2015).

El hecho de que no existe una marcada prevalencia por parte de algún de los fenotipo Rh Conjunto es de suma importancia, debido a que es muy grande el margen de error que se posee al querer hacer coincidir al azar los fenotipos si se realiza una transfusión sin determinar el fenotipo Rh en pacientes y donadores, conociendo ya ésta información se puede deducir que es de alta relevancia la determinación del fenotipo Rh en pacientes como en donadores para evitar la formación de aloanticuerpos, y poder cumplir así con el máximo objetivo de las transfusiones que es el de beneficiar la salud de las personas que lo requieren.

Realizar la fenotipificación de más antígenos para todos los pacientes y unidades de sangre donadas, como estrategia para reducir la aloinmunización, sin duda agrega costos para los sistemas de salud. Sin embargo, los beneficios que otorga el aumento del número de antígenos fenotipados en unidades de sangre son mayores que el costo a asumir, considerando que permite una transfusión más segura, se disminuye la mortalidad y morbilidad por reacciones postransfusionales, se aumenta el éxito terapéutico de la transfusión sanguínea, hay disminución de los costos de día/cama por hospitalización y de requerimiento de medicamentos y permite racionalizar los hemocomponentes. (Rashmi, Makroo, Riana, & Rosamma, 2013)

CONCLUSIONES

- Se determinó que el Sistema Rh Conjunto que se expresa con mayor prevalencia en pacientes “D” positivo en el género Femenino es “CcEe” que se encuentra presente en 109 pacientes y en el género Masculino es “CcEe” que se encuentra presente en 69 pacientes.
- Se concluye que el Sistema Rh Conjunto que se expresa con mayor prevalencia en pacientes “D” negativo en el género Femenino es ce que se encuentra presente en 2 pacientes y en el género Masculino son “Cce” presente en un paciente y “cEe” en el que también está presente en un paciente.
- Se establece que existe prevalencia de pacientes negativos para el Antígeno Kell en la población Femenina y Masculina con 255 y 154 pacientes respectivamente.
- Se establece qué es de gran importancia brindar la atención necesaria no solo a los pacientes que presenten un resultado positivo para alguno de los antígenos aquí estudiados, sino también a los pacientes negativos; ya que estos se encuentran altamente vulnerables, debido a que si se les transfunde sangre con presencia de algún antígeno de los cuales ellos carezcan; se llegará a causar daños a su salud e incluso la muerte. Por esta razón es que los pacientes deben de ser correctamente clasificados según sus fenotipos.
- Con los resultados obtenidos en este estudio el Banco de Sangre del Hospital Nacional Pedro Bethancourt de Antigua Guatemala ya tiene la facilidad de conocer la variabilidad de antígenos eritrocitarios del sistema Rh y Kell que existe en los pacientes que atienden día con día y ahora

posee una muy buena herramienta que podrá ser utilizada como base para futuras investigaciones que deseen realizar.

RECOMENDACIONES

- Implementar dentro del protocolo de pruebas de rutina la determinación de antígenos del sistema Rh y Kell en tarjeta en todos los Hospitales del país de Guatemala, ya que con ello obtendremos una transfusión segura que no conllevara reacciones postransfusionales que pongan en peligro a los pacientes.
- Que el banco de sangre de este hospital de a conocer los resultados obtenidos en la presente investigación a las autoridades hospitalarias, con el objeto de hacer de su conocimiento los beneficios y ventajas de efectuar el rastreo de antígenos eritrocitarios en los pacientes hospitalizados, previo a ser transfundidos.
- Hacer más estudios que determinen la presencia de antígenos del sistema Rh y Kell en cada una de las distintas regiones del país para obtener datos que permitan establecer asociaciones con base al lugar de procedencia y presencia de los antígenos.

BIBLIOGRAFIA

1. Alvarado, V., & Dubón, M. (Junio de 2012). Tipificación de antígenos eritrocitarios del sistema Rh y Kell en donadores de sangre que asistieron a dos hospitales de la ciudad de Guatemala en el año 2009 y 2010. Guatemala, Guatemala, Guatemala.
2. Alvarado, V., & Dubón, M. (6 de 2012). Tipificación de antígenos eritrocitarios del sistema rh y kell en donadores de sangre que asistieron a dos hospitales de la ciudad Guatemala en el año 2009 y 2010. Guatemala, Guatemala, Guatemala.
3. American Association of Blood Banks. (2005). Technical Manual 15th ed. Maryland: Bethesda.
4. Arbeláez, C. (2009). Fundamentos de genética e inmunología para bancos de sangre y medicina transfusional. Medicina & Laboratorio, 37-68.
5. Avent, N. (1999). The Rhesus blood group system: Insights from recent advances in molecular biology. Transfus Med Rev, 13-245.
6. Ballester, A., De la Campa, J., Pérez, M., & Hourrutinier, B. (7 de 6 de 2005). Obtención de componentes sanguíneos. Obtención de componentes sanguíneos. Centro Habana, La Habana, Cuba.
7. Barbecho, C., & Pinargote, E. (2016). Sistema abo y subgrupos A1 en pacientes del banco de sangre del Hospital Vicente Corral Moscoso cuenca-2016. Sistema abo y subgrupos A1 en pacientes del banco de

sangre del Hospital Vicente Corral Moscoso cuenca-2016. Cuenca, Azuay, Ecuador.

8. Barbolla, L., & Contreras, E. (2002). Pruebas pretransfusionales: compatibilidad en transfusión. En L. Barbolla, E. Contreras, & M. Pujol, Manual práctico de medicina transfusional (págs. 71-84). Madrid: Acción Médica.
9. Barrera, M. (2012). Estudio del sistema ABO y Factor Rh. Cuenca, Ecuador.
10. Bernard, J. (2005). El Laboratorio en el Diagnostico Clínico. 1er Tomo . Madrid: Marbán.
11. Bonilla, R. (2005). Pruebas pretransfusionales. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 13-15.
12. Bonilla, R. (2006). Importancia de las pruebas cruzadas y de la búsqueda de anticuerpos. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 43-46.
13. Brecher, M. (2003). Technical manual. Fourteenth edition. Maryland: Bethesda American Association of Blood Banks.
14. Brown, S., & Boral, L. (1996). Detection of mixed field agglutination in a surgical patient receiving blood transfusions. Chicago: American Society of Clinical Pathologists, Immunohematology Check Sample IH5.
15. Cámara de Turismo de Guatemala. (2013). Cámara de Turismo de Guatemala. Obtenido de Cámara de Turismo de Guatemala:

<http://www.camtur.org/index.php/acerca-de/destinos-guatemala/informacion-general>

16. Camara-Clayette, V., Rahuel, C., Lopez, C., Hattab, C., Verkarre, V., Bertrand, O., & Cartron, J. (2001). Transcriptional regulation of the KEL gene and Kell protein expression in erythroid and non-erythroid cells. *Biochemical Journal*, 171-180.
17. Carmona, J. (2006). Frecuencia de los grupos sanguíneos ABO y Rh en la población laboral del valle de Aburrá y del cercano oriente de Antioquia (Colombia). *ACTA MÉDICA COLOMBIANA VOL. 31 N° 1*, 20-30.
18. Carrillo, R., & Garnica, M. (2011). Actualidades en transfusión. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 207-210.
19. Cherif-Zahar, B., Matassi, G., & Raynal, V. (1998). Molecular defects of the RHCE gene in Rh-deficient individuals of the amorph type. *Blood*, 92-639.
20. COIB. (2014). *Sistema inmune y la sangre. Sistema inmune y la sangre.* Barcelona, España.
21. Cortés, A. (27-29 de Junio de 2012). Importancia de la serotipificación completa. Ciudad de México: 6º ciclo internacional de conferencias de la calidad.
22. Cossio, E., Solís, A., Castellon, N., Davalos, M., & Jarro, R. (2013). Tipificación del grupo sanguíneo A B O y el factor Rh en la población de Totora-Cochabamba gestión 2012. *Revista Científica Ciencia Médica*, 25-27.

23. Cotorruelo, C., Biondi, C., García, S., Racca, L., Brunetti, D., Di Monaco, R., & Racca, A. (2006). Aloinmunización a un antígeno del sistema Rh de alta frecuencia. *MEDICINA - Volumen 66 - Nº 1*, 46-48.
24. Daniels, G. (2004). Molecular blood grouping. *Vox Sanguinis*, 63-66.
25. Daniels, G., Fletcher, A., Garratty, G., Henry, S., Jorgensen, J., Judd, W., Zelinski, T. (2004). Blood group terminology 2004: from the International Society of Blood Transfusion committee on terminology for red cell surface antigens. *Vox Sanguinis*, 304-316.
26. Denomme, G. (2015). Kell and Kx blood group systems. *Immunohematology*, 14-19.
27. Denomme, G., Wagner, F., Fernandes, B., Li, W., & Fleggel, W. (2005). Partial D, weak D types, and novel RHD alleles among 33,864 multiethnic patients: implications for anti-D alloimmunization and prevention. *Transfusion*, 1554-1560.
28. Diccionario Enciclopédico Mega Siglo XXI. (2001). Colombia: Grupo Editorial Norma.
29. Dirección de Análisis Económico Ministerio de Economía. (2015). Ministerio de Economía. Obtenido de Ministerio de Economía: <http://dae.mineco.gob.gt/mapainteractivo/index.php?controller=crm&action=detalles&id=16>
30. Dueñas, V. (2003). *El Banco de Sangre*. Colombia: Programa Editorial Universidad del Valle.

31. Dueñas, V. (2003). El Banco de Sangre. Teoría, Principios y Procedimiento. 2ª edición. Cali: Universidad del Valle Programa Editorial.
32. Embajada de Guatemala en Estados Unidos. (2013). Embajada de Guatemala en Estados Unidos. Obtenido de Embajada de Guatemala en Estados Unidos: <http://guatemalaembassyusa.org/visita-guatemala/informacion-general/>
33. Estadística, I. N. (2013). Caracterización Estadística República de Guatemala 2012. (1-76). Guatemala.
34. Faas, B., Becker, E., & Simsek, S. (1996). Involvement of Ser103 of the Rh polypeptides in Ci epitope formation. . Transfusion, 36-506.
35. Falk, P., Bry, L., Holgersson, J., & Gordon, J. (1995). Expression of a human alpha-1, 3/4-fucosyltransferase in the pit cell lineage of FVB/N mouse stomach results in production of Leb-containing glycoconjugates: a potential transgenic mouse model for studying Helicobacter pylori infection. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1515-1519.
36. FICR. (2002). Reclutamiento de donantes de sangre, voluntarios no remunerados. Ginebra, Suiza.
37. Garratty, G. (1995). Blood group antigens as tumor markers, parasitic/bacterial/viral receptors, and their association with immunologically important proteins. Immunological Investigations, 213-232.

38. González, Á. (2005). Grupos sanguíneos y enfermedad. *Medicina Clínica*, 34-40.
39. Hall, J. (2016). *Tratado de fisiología médica*. Amsterdam: Elsevier.
40. Heddle, M., Klama, L., & Singer, J. (1994). The role of the plasma from platelet concentrates in transfusion reactions. *The New England Journal of Medicine*, 625-628.
41. Henry, J. (2005). *El Laboratorio en el Diagnóstico Clínico Tomo 1*. Barcelona: Marbán.
42. Hines, P., Zen, Q., Burney, S., Shea, D., Ataga, K., Orringer, E., Parise, L. (2003). Novel epinephrine and cyclic AMP-mediated activation of BCAM/Lu-dependent sickle (SS) RBC adhesion. *Blood*, 3281-3287.
43. Hoffman, R., Benz, E., Silberstein, L., Heslop, H., & Anastasi, J. (2013). *Hematology Basic Principles and Practice 6ed*. Canada: ELSEVIER.
44. Hospital Nacional Pedro de Bethancourt de la Antigua Guatemala. (2010). *Historia de la Fundación*. Antigua Guatemala, Sacatepéquez, Guatemala.
45. Huang, C., Cheng, G., Reid, M., & Chen, Y. (1998). Rh50 glycoprotein gene and Rhnull disease: A silent splice donor is trans to a Gly279->Glu missense mutation in the conserved transmembrane segment. *Blood*, 92-1776.
46. INE. (2002). *Características Generales de Población Según Departamento, Municipio y Lugar Poblado, XI Censo de Población, VI de Habitación 2002*. Guatemala, Guatemala, Guatemala.

47. INE. (2013). Caracterización estadística República de Guatemala. Guatemala.
48. INE. (Noviembre de 2013). Caracterización Estadística República Guatemala 2012. Guatemala, Guatemala, Guatemala.
49. INE. (Diciembre de 2014). Caracterización Departamental Sacatepéquez 2013. Guatemala, Guatemala, Guatemala.
50. Iwamura, K., Furukawa, K., Uchikawa, M., Sojka, B., Kojima, Y., Wiels, J., . Furukawa, K. (2003). The Blood Group P1 Synthase Gene Is Identical to the Gb3/CD77 Synthase gene. A clue to the solution of the P1/P2/p puzzle. *Journal of Biological Chemistry*, 4429-4438.
51. Ji, Y., Veldhuisen, B., Ligthart, P., Haer-Wigman, L., Jongerius, J., Boujnan, M., De Haas, M. (2015). Novel alleles at the Kell blood group locus that lead to Kell variant phenotype in the Dutch population. *Transfusion*, 413-421.
52. Judd, W., Walter, W., & Steiner, E. (1981). Clinical and laboratory findings on two patients with naturally occurring anti-Kell agglutinins. *Transfusion*, 21-184.
53. Lee. (1997). Molecular basis of Kell blood group. *Vox Sang* 1-11.
54. Lee, S., Zambas, E., Green, E., & Redman, C. (1995). Organization of the gene encoding the human Kell blood group protein. *Blood*, 85-1364.
55. Lee, S., Zambas, E., Marsh, W., & Redman, C. (1991). Molecular cloning and primary structure of Kell blood group protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, 6353–6357.

56. Lewis, V., & Martin, S. (1999). Fundamentals of immunology for blood bankers. In Harmening DM (ed): Modern Blood Banking and Transfusion Practices, 4th ed. Philadelphia: FA Davis.
57. Linares, G. (1986). Inmunohematología y Transfusión. Principios y procedimientos. Caracas, Venezuela: Cromotip.
58. Linares, J. (1986). Inmunohematología y Transfusión Principios y Procedimientos 1ª edición. Caracas: Cromotip C.A.
59. Longo, D., Kasper, D., Jameson, J., Fauci, A., Hauser, S., & Loscalzo, J. (2012). Principios de Medicina Interna. México: Mc.Graw.-Hill.
60. Marsh, W., & Redman, C. (1,999). Recent developments in the Kell group system. Tranfus Med Rev, 4-20.
61. Marsh, W., & Redman, C. (1990). The Kell blood group system: a review. Transfusion., 158-167.
62. Martínez, C. (2003). Actualización en hemostasia y trombosis. Gaceta Médica de México, 27-68.
63. Mollison, P., Engelfriet, C., & Contreras, M. (1993). Blood transfusion in Clinical Medicine, 9th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications.
64. Moyado, H., Quitarar, E., & Mejía, M. (2004). El banco de sangre y la medicina transfusional. 1era. ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana.
65. MSPAS. (30 de Enero de 2003). Reglamento de la Ley de Servicios de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre. Acuerdo Gubernativo No. 75-2003. Guatemala, Guatemala, Guatemala.

66. MSPAS. (2007). Normas Técnicas Medicina Transfusional y Bancos de Sangre. Guatemala: Programa Nacional de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre.
67. Municipalidad de Antigua Guatemala. (2014). Municipalidad de Antigua Guatemala. Obtenido de Municipalidad de Antigua Guatemala: <http://muniantigua.com/>
68. Muylle, L., Laekeman, G., German, C., & Peetermans, M. (1988). Histamine levels in stored platelet concentrate. Relationship to white cell content. *Transfusion*, 226-228.
69. Olives, B., Martial, S., Mattei, M., Matassi, G., Rousselet, G., Ripoché, P., Bailly, P. (1996). Molecular characterization of a new urea transporter in the human kidney. *Federation of European Biochemical Societies (FEBS) Letters*, 156-160.
70. OMS. (2001). El uso clínico de la sangre. El uso clínico de la sangre. Malta. Obtenido de World Health Organization.
71. Orellana, P., Córdova, J., Uzeda, B., Gumiel, L., Coria, R., & Campero, P. (2014). Frecuencia de antígenos eritrocitarios del sistema abo y rh. Hospital de clínicas "santa bárbara". Sucre. 2006-2007. *Revista de Sistemas Experimentales*, 58-65.
72. Pineda, A., Taswell, H., & Brzica, S. (1978). Delayed hemolytic transfusion reaction. An immunologic hazard of blood transfusion. *Transfusion*, 1-7.
73. Poole, J. (2000). Red cell antigens on band 3 and glycophorin A. *Blood Reviews*, 31-43.

74. PRONAHEBAS. (Mayo de 2008). Manual de hemoterapia. Manual de hemoterapia. Lima, Lima, Perú.
75. Radillo, A. (2006). Medicina Transfusional 2da. ed. D. F. México : Prado.
76. Rashmi, S., Makroo, R., Riana, V., & Rosamma, N. (2013). Detection of alloimmunization to ensure safer transfusion practice. Asian Journal of Transfusion Science. 135-139.
77. Rodak, F. (2004). Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas. Buenos Aires: Médica Panamericana.
78. Rojas, R., & Sánchez, R. (1999). Distribución de los fenotipos y genotipos de sistema Kell en la población de Costa Rica. Revista Costarricense de Ciencias Médicas, 77-81.
79. Rosales, L., & López, M. (2000). Utilización de la sangre y sus componentes celulares. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, 79.
80. Ruiz, G. (2009). Fundamentos de Hematología. Querétaro: Médica Panamericana.
81. Salazar, M. (2003). Guías para la transfusión de sangre y sus componentes. Revista Panamericana de Salud Pública, 183-190.
82. Sandoval, C. (2010). Frecuencia de antígenos eritrocitarios del sistema ABO y RH (d), en la etnia Weenhayek o Maticos, asentada en el Chaco boliviano, Sucre 2010. Revista de Energía Química y Física, 168-209.
83. Sans-Sabrafen, J., Besses, C., & Vives, J. (2006). Hematología Clínica 5ta Ed. España: ELSEVIER.

84. Shirey, R., Edwards, R., & Ness, P. (1994). The risk of alloimmunization to c (Rh4) in R1R1 patients who present with anti-E. *Transfusion*, 34-756.
85. Shirey, R., Mirabella, D., Lumadue, J., & Ness, P. (1997). Differentiation of anti-D, -C, and -G: Clinical relevance in alloimmunized pregnancies. *Transfusion*, 37-493.
86. Silliman, C., Paterson, A., Dickey, W., Stroneck, D., Popovsky, M., Caldwell, S., & Ambruso, D. (1997). The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion*, 719-726.
87. Simpson, P., & Hall, P. (1999). The antiglobulin test. In Harmening DM (ed). *Modern Blood Banking and Transfusion Practices*, 4th. ed. Philadelphia: FA Davis.
88. Sokol, R., Booker, D., & Stamps, R. (1999). Erythropoiesis: paroxysmal cold haemoglobinuria: a clinico-pathological study of patients with a positive Donath-Landsteiner test. *Hematology*, 137-164.
89. Solórzano, E. (2004). *Uso de transfusiones sanguíneas y de hemocomponentes en el Hospital Daniel Alcides Carrión. Uso de transfusiones sanguíneas y de hemocomponentes en el Hospital Daniel Alcides Carrión.* Lima, Lima, Perú.
90. Storry, J., & Olsson, M. (2004). Genetic basis of blood group diversity. *British Journal of Haematology*, 759-771.
91. Suadicani, P., Hein, H., Meyer, H., & Gyntelberg, F. (2001). Exposure to cold and draught, alcohol consumption and the NS-phenotype are

associated with chronic bronchitis: an epidemiological investigation of 3387 men aged 53–75 years: the Copenhagen Male Study. *Occupational and Environmental Medicine*, 160-164.

92. Urbaniak, S., & Greiss, M. (2000). RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Blood*, 44-61.
93. Vargas, C. (2011). Uso de Hemocomponentes en la práctica médica e implicaciones legales. *Medicina Legal de Costa Rica*, 43-50.
94. Vásquez, M., Castillo, D., Pavez, Y., Maldonado, M., & Mena, A. (2015). Frecuencia de antígenos del sistema sanguíneo Rh y del Kell en donantes de sangre. *Revista Cubana de Hematología e Inmunología y Hemoterapia*, 160-171.
95. Vásquez, M., Castillo, D., Pavez, Y., Maldonado, M., & Mena, A. (2015). Frecuencia de antígenos del sistema sanguíneo Rh y del sistema Kell en donantes de sangre. *Revista cubana de hematología, inmunología y hemoterapia.*, 160-171.
96. Vaughan, J., Manning, M., & Warwick, R. (1998). Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med*, 338-798.
97. Vengelen-Tyler, V. (1996). *Technical Manual* 12th ed. United States: Bethesda, Md.: American Association of Blood Banks.
98. Wagner, F., & Flegel, W. (2004). Review: the molecular basis of the Rh blood group phenotypes. *Inmunohematology*, 23-36.

99. Wagner, F., Gassner, C., & Muller, T. (1999). Molecular basis of weak D phenotypes. *Blood*, 93-385.
100. Wagner, F., Gassner, C., & Muller, T. (1999). Molecular basis of weak D phenotypes. *Blood*, 93-385.
101. Weatherall, D., Miller, L., Baruch, D., Marsh, K., Doumbo, O., Casals-Pascual, C., & Roberts, J. (2002). Malaria and the red cell. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 35-57.
102. Westhoff, C. (2007). The structure and function of the Rh antigen complex. *Seminars in Hematology*, 44, 42-50.
103. Willardson, B., Thevenin, B., Harrison, M., Kuster, W., Benson, M., & Low, P. (1989). Localization of the ankyrin-binding site on erythrocyte membrane protein, band 3. *Journal of Biological Chemistry*, 15893-15899.