

Frecuencia de antígenos del sistema sanguíneo Rh y del sistema Kell en donantes de sangre

Frequency of antigens in Rh and Kell blood system in blood donors

Prof. MsC. Marcela Vásquez Rojas, Lic. TM. Daniela Castillo Espinosa, Lic. TM. Yanara Pavez Espinoza, Prof. MSP. Mónica Maldonado Rojas, Lic. TM. Aaron Mena Leiva

Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Talca, Chile.

RESUMEN

Introducción: los estudios inmunohematológicos que se realizan a los donantes de sangre se orientan a proporcionar al receptor una terapia transfusional compatible con el sistema sanguíneo ABO y antígeno D del sistema Rh. Sin embargo, como una forma de incrementar la seguridad transfusional, surge el interés de ampliar la gama de antígenos a determinar y por ende, a compatibilizar previo a una transfusión sanguínea.

Objetivo: determinar la frecuencia de los cinco antígenos mayores del sistema Rh y los antígenos K1 y K2 del sistema Kell en donantes voluntarios de sangre.

Métodos: estudio descriptivo transversal que incluyó 200 donantes voluntarios de sangre del Centro Productivo Regional de Sangre del Maule (CPRSM) seleccionados al azar. Se realizó fenotipificación de los cinco antígenos mayores del sistema Rh. y el antígeno K1 y K2 del sistema Kell. Se utilizó la técnica de hemaglutinación en tubo, con sueros monoespecíficos y DG Gel® Coombs. Se calculó la frecuencia fenotípica de los antígenos D, C, c, E y e del sistema Rh., y K1 y K2 del sistema Kell, en porcentajes. A partir de la frecuencia de los fenotipos Rh. se determinó la frecuencia del genotipo más probable de dicho sistema. Para el Kell se estimó el genotipo en base al fenotipo.

Resultados: *sistema Rh:* 96 % de las muestras estudiadas presentaba el antígeno D, 97,5 % el antígeno "e"; 35,5 % el antígeno E; 79 % el antígeno C y 65,5 % el antígeno "c". El genotipo más frecuente fue CDe/CDe. *Sistema Kell:* se encontró una frecuencia del 4% para el antígeno K1, mientras que el antígeno K2 presenta una frecuencia del 99,5 %. Al nivel de frecuencia genotípica se detectó que el 96 % de la población tiene un genotipo homocigoto para K2 (kk).

Conclusiones: la frecuencias de los siete antígenos estudiados es similar a la descrita en otras poblaciones.

Palabras clave: fenotipo Rh, fenotipo Kell, frecuencias de antígenos eritrocitarios, donante de sangre.

ABSTRACT

Introduction: immunologic studies performed on blood donors are directed to provide a transfusion therapy compatible with ABO blood group system and Rh system D antigen in the recipient. However, as a way to increase transfusion safety, the interest of expanding the range of antigens to determine and therefore to be tested for compatibility prior to a blood transfusion, arises.

Objective: to determine the frequency of the five major antigens of Rh. system and K1 and K2 antigens of the Kell system in blood donors.

Methods: Cross-sectional study including 200 randomly selected voluntary blood donors from "Centro Productivo Regional de Sangre del Maule" (CPRSM). Phenotyping of five major antigens of Rh. system and K1 and K2 Kell system antigens was carried out. The tube hemagglutination technique with monospecific Coombs sera and DG Gel ® was used. The Rh. system D, C, c, E, e antigens and Kell system K1 and K2 antigen phenotypic frequencies were calculated in percentages. The most likely Rh.genotype was determined from the phenotype frequency of this system. Similarly, in Kell system the genotype frequency was determined based on phenotype.

Results: in the Rh.system, 96% of the samples studied had D antigen; 97.5% had the "e" antigen, and 35.5% the E antigen. Antigen C was present in 79 % and "c" in 65.5 %. The most frequent Rh. genotype was CDe/CDe. In Kell system, K1 antigen presented a frequency of 4 %, while antigen K2 presented a 99.5 %. Regarding genotypic frequency, a 96 % of the population showed a K2 (kk) homozygous genotype.

Conclusion: the frequency of the seven antigens studied is similar to that described in other populations.

Keywords: Rh phenotype, Kell phenotype, erythrocyte antigen frequencies, blood donor.

INTRODUCCIÓN

La inmunohematología estudia las propiedades antigénicas de los elementos sanguíneos y otras células del organismo, y de los diferentes anticuerpos que pueden existir en el plasma humano.¹ Esta es una ciencia fundamental para los estudios de compatibilidad entre donante y receptor en las transfusiones sanguíneas. Uno de los hemocomponentes más transfundidos son los glóbulos rojos (GR), los cuales poseen estructuras de membrana que originan diversos antígenos eritrocitarios pertenecientes a alguno de los 33 sistemas sanguíneos, series o colecciones descritos hasta la fecha.^{2,3}

Los sistemas sanguíneos más relevantes en terapia transfusional son: el sistema ABO y luego el sistema Rh. Es por ello que los exámenes inmunohematológicos que se realizan a todos los donantes y receptores de sangre son: la clasificación de los sistemas ABO y Rh(D) y la detección de anticuerpos irregulares.^{4,5}

El polimorfismo del sistema sanguíneo Rh. (ISBT004)⁶ así como la inmunogenicidad de sus antígenos, le confiere el segundo lugar en importancia clínica, tanto en la práctica transfusional como en la enfermedad hemolítica del recién nacido.⁷ Está compuesto por 56 antígenos⁸ definidos por métodos serológicos, siendo los más importantes y por lo mismo denominados antígenos mayores del sistema, los antígenos D, C, c, E y e^{7,9,10}; los que han sido numerados basándose en la nomenclatura descrita por Rosenfield.¹¹ Estos antígenos se ubican sobre dos proteínas que se expresan en la membrana de los eritrocitos: RhD (CD240D) y RhCE (CD240CE). La primera lleva al antígeno D (Rh1) y sus variantes y la segunda a los antígenos C, E, c y e (Rh2 al Rh5) en diferentes combinaciones (CE, cE, Ce y ce) y variantes.^{12,13}

Los anticuerpos Rh son de clase IgG, principalmente de la subclase IgG₁ e IgG₃¹⁴ y su formación es el resultado del contacto previo con eritrocitos incompatibles.

El sistema sanguíneo Kell (ISBT006) está constituido por 32 antígenos⁸; los más importantes son: Kell (K o K1) y Cellano (k o K2). Los antígenos de este sistema son altamente inmunogénicos, lo que les confiere el tercer lugar en importancia clínica.^{15,16} Se encuentran en la superficie de glóbulos rojos humanos y están completamente desarrollados al nacimiento.¹⁷⁻¹⁹ Se ubican en la glicoproteína Kell, que pertenece a la familia de las glicoproteínas transmembrana tipo 2, tienen un peso molecular de 93 kD y están estrechamente ligadas a una segunda proteína, XK (que contiene antígeno Kx), a través de un único puente disulfuro entre el aminoácido 72 de la proteína Kell y el aminoácido 237 de la proteína XK, y forman un complejo funcional. La ausencia de la proteína XK (por delección genética) conduce a una marcada reducción de la expresión de los antígenos Kell en la superficie de los glóbulos rojos.^{3,15,19-21} El gen *KEL* es altamente polimórfico y heredado de forma mendeliana con codominancia. Los distintos polimorfismos del sistema Kell se producen por la sustitución de una base nucleotídica que conduce a un cambio de aminoácido en la glicoproteína Kell, El polimorfismo Kell/Cellano ocurre en Thr193Met.^{3,15,21}

Los anticuerpos del sistema Kell ocupan el tercer lugar en frecuencia de detección en los bancos de sangre, son del tipo IgG, subclase IgG₁ y ocasionalmente fijan complemento; en menor frecuencia son del tipo IgM. Anti-K y anti-k son capaces de causar reacciones graves, tales como reacción hemolítica postransfusional y la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN). Los aloanticuerpos pueden persistir por años.^{15,18,22}

Cuando un receptor recibe una transfusión sanguínea existe la posibilidad de que haya incompatibilidad con alguno de los otros 4 antígenos del sistema Rh, con los antígenos principales del sistema Kell, o con antígenos de otros sistemas sanguíneos. De ocurrir esto, induce, en primera instancia, una aloinmunización a mediano plazo, es decir, la formación de anticuerpos específicos contra los antígenos que están ausentes en el receptor ^{23,24}. Sin embargo, en un segundo contacto con el mismo antígeno, la unión antígeno-anticuerpo desencadena reacciones hemolíticas intra o extravasculares, con intervención del sistema del complemento, que varían en cuanto a severidad y frecuencia, en dependencia del sistema sanguíneo involucrado.^{25,26}

Como forma de disminuir la aloinmunización frente a los antígenos eritrocitarios, en algunos países se ha ampliado la gama de antígenos a compatibilizar entre donante-receptor considerando todos los antígenos mayores del sistema sanguíneo Rh. y al antígeno Kell.²⁷⁻³⁰ Incrementar el número de antígenos fenotipados en una población de donantes de sangre, permitiría conocer la frecuencia de estos antígenos en la población específica y confeccionar bases de datos que proporcionen unidades de glóbulos rojos con un mayor grado de compatibilidad con algún receptor en particular y, además, compatibles con el suero de personas ya aloinmunizadas frente a alguno de éstos antígenos. El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia fenotípica de los cinco antígenos mayores del sistema RH y los dos antígenos principales del sistema Kell a unidades de sangre provenientes de donantes voluntarios, de la región del Maule, Chile.

MÉTODOS

Población en estudio: se realizó un estudio descriptivo transversal. La población en estudio correspondió a 200 donantes de sangre voluntarios que acudieron a colectas móviles organizadas por el Centro Productivo Regional de Sangre del Maule (CPRSM) en diferentes ciudades de la Región del Maule. Esta muestra representó el 6,4 % de los donantes voluntarios de sangre atendidos durante el año 2012 (3 112 donantes voluntarios/año) y es representativa al 92 % de confianza, con un margen de error del 6 %.

Muestras de sangre: la muestra de sangre fue obtenida con EDTA al momento de la donación, para los estudios inmunohematológicos de rutina y para realizar el fenotipo extendido, que incluyó los cinco antígenos mayores del sistema Rh y los antígenos K1 y K2 del sistema Kell.

Fenotipificación de antígenos del sistema Rh: la técnica utilizada fue la hemaglutinación en tubo, usando como reactivo antisueros comerciales de especificidad anti-D, anti-C, anti-c, anti-E y anti-e, monoclonal humano IgM (ScotHealth Centre); la técnica se realizó siguiendo las indicaciones del fabricante.

Fenotipificación de los antígenos K1 y K2 del sistema Kell: para la fenotipificación del antígeno K1 se utilizó la técnica de hemaglutinación en tubo usando un antisuero comercial IgM, monoclonal (*Lorne Labs Lower Early*). Para la fenotipificación del antígeno K2 (Cellano) se utilizó técnica de hemaglutinación en fase sólida, utilizando DG Gel® Coombs (*Grifols*), y como reactivo, un antisuero comercial IgG (*Lorne Labs Lower Early*). Los protocolos se realizaron según las indicaciones de los fabricantes.

Para todos los casos, la interpretación de resultados se hizo en base a la presencia de hemoaglutinados que fueron catalogados en grados de aglutinación de 1+ a 4+ ³¹. Cualquier grado de aglutinación indica presencia del antígeno; la ausencia de hemoaglutinados se consideró como ausencia del antígeno en estudio.

Según la ausencia o presencia del antígeno se calculó, en porcentaje, la frecuencia fenotípica de los antígenos D, C, c, E y e del sistema Rh y K1 y K2 del sistema Kell. A partir de la frecuencia de los fenotipos Rh se determinó la frecuencia del genotipo más probable. Para el sistema Kell se estimó el genotipo en base al fenotipo. Para los análisis estadísticos se utilizó el programa computacional SPSS.

RESULTADOS

Las características de la población estudiada, así como del lugar de donación, se muestran en la [tabla 1](#)

Tabla 1. Caracterización de la muestra de donantes estudiados

CARACTERÍSTICA	n	%
SEXO		
Masculino	111	55,5
Femenino	89	44,5
Total	200	100
Rango etario (años)		
18-26	115	57,5
27-52	80	40,0
53-60	5	2,5
Total	200	100
Lugar de colecta (Provincias Región Maule-Chile)		
Cauquenes	54	27,0
Curicó	74	37,0
Talca	72	36,0
Total	200	100

La frecuencia de los distintos antígenos estudiados se muestra en la [tabla 2](#); se destaca que la frecuencia de los antígenos D, e y K2 supera el 95 %.

Tabla 2. Distribución porcentual de los cinco antígenos mayores del sistema Rh y de los dos antígenos principales del sistema Kell

Antígenos	D		C		c		E		e		K1(K)		K2(k)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ausencia	8	4	42	21	69	34,5	129	64,5	5	2,5	192	96	1	0,5
Presencia	192	96	158	79	131	65,5	71	35,5	195	97,5	8	4	199	99,5
Total	200	100												

Se identificó el fenotipo de acuerdo con el patrón de reacción obtenido al realizar los análisis de cada muestra. El genotipo más probable se obtuvo por la frecuencia de los haplotipos ^{18,31}. El fenotipo más común cuando el antígeno D está presente fue CCDee y su genotipo más probable CDe/CDe (32,5 %). Cuando el antígeno D está ausente, el fenotipo más común fue ccdee, con el genotipo cde/cde como más probable (3,5 % del total de la muestra y 87,6 % de los Rh negativos).

Tomando en consideración que obedece a la genética mendeliana con codominancia, para el sistema Kell se estimó la distribución genotípica gracias a los resultados obtenidos en las frecuencias antigénicas. El homocigoto para K1 (Kell), fenotipo (K+k-) lo poseía el 0,5 % de las muestras; el heterocigoto K1/K2, fenotipo (K+k+), el 3,5 %; y para el homocigoto K2 (Cellano) fenotipo (K-k+), el 96 % de la muestra de donantes estudiada (tabla 3).

Tabla 3. Distribución porcentual de los genotipos más probables en donantes voluntarios estudiados de la Región del Maule – Chile

Genotipo más probable	Cantidad	%
CDe/CDe	65	32,5
CDe/cde	50	25,0
CDe/cDE	37	18,5
cDE/cde	25	12,5
cDe/cde	6	3,0
cDE/cDE	4	2,0
CDE/CDe	4	2,0
CDE/cDE	1	0,5
cde/cde	7	3,5
Cde/cde	1	0,5
Total	200	100,0
KK	1	0,5
Kk	7	3,5
kk	192	96,0
Total	200	100,0

DISCUSIÓN

Este estudio ha permitido conocer la distribución de frecuencias de los antígenos mayores del sistema sanguíneo Rh y de dos de los antígenos más importantes del sistema Kell, así como la distribución de frecuencias de los distintos genotipos, en donantes voluntarios de sangre de la región del Maule – Chile. Cabe mencionar que en Chile no hay muchos estudios de hayan abordado esta temática, por lo que hacer la caracterización fenotípica en la población nos permite conocer las posibles variaciones o similitudes con otras poblaciones.

En el año del estudio, los donantes voluntarios de sangre representaron el 32,4 % de las donaciones totales en la región del Maule. La muestra utilizada representó el 6,4 % de los donantes voluntarios y el 2,08 % de las donaciones totales colectadas en el CPRSM, que es una muestra pequeña, lo que puede considerarse una limitación del estudio.

En la población estudiada, el antígeno "e" es el más frecuente, seguido del antígeno D, con porcentajes del 97,5 % y el 96 %, respectivamente; mientras que el antígeno E fue el de menor frecuencia con el 35,5 %. Estas frecuencias son similares a las reportadas por Thakral B. *et al*²⁹ en una población de donante de sangre de la India, donde se detectó para el antígeno "e" el 98,3 %; para D, el 93,4 %; y para E, el 17,9 %. Más recientemente se reportan frecuencias fenotípicas similares en donantes de sangre de las ciudades de Gujarat y Delhi, en la India: para el antígeno "e" del 98 % y 100 %; para el antígeno D del 84,35 % y 93,6 %; y para el antígeno E del 20 % y 21,74 %, respectivamente.^{32,33}

El genotipo Rh más frecuente en la población de donantes de sangre de la región del Maule, resultó ser el DCe/DCe (29,5 %), porcentaje algo menor al detectado en la población de la India para este mismo genotipo: 40,87 %²⁹; de igual forma, en donantes de sangre en Malasia se encontró un predominio del genotipo DCe/DCe con el 39,0 %.³⁴

La distribución de los fenotipos y genotipos probables del sistema Rh también es similar a la encontrada en el estudio realizado por Cruz Met *et al*.²⁸ en una población donante de México. Los fenotipos más frecuentes hallados fueron CCDee (32,5 %) y CcDee (25 %), que corresponden con los siguientes genotipos más probables CDe/CDe y CDe/cde, respectivamente, similares a los del presente estudio.

De Chile solo se encontró un estudio realizado en la población de Santiago en el año 1988, donde se estudió frecuencia de haplotipos Rh y para CDe se halló una frecuencia del 50 %; cDE con una frecuencia del 22 % y cde con una frecuencia del 21 %. El antígeno D se presentó en el 77 %.³⁵

En relación con el sistema sanguíneo Kell, es de alto interés conocer la frecuencia de sus principales antígenos (K1 y K2) en la población, por ser el tercero en importancia clínica. La frecuencia del antígeno K1 (4 %) y K2 (99,5 %) se asemeja a los encontrados en la población de Santiago en el año 1988 en que la frecuencia para K1 fue del 4 % y K2 de 95 %³⁵. Igual tendencia se informa en un estudio de Acuña *et al* en una muestra de 120 individuos de población general (población total de 504 387 habitantes - censo 1992) de 4 comunidades rurales de la región de Coquimbo de Chile, en que se detectaron frecuencias para el antígeno K1 del 2,47 % y para el K2, 98,03%. Los autores de ese estudio concluyeron que esta tendencia es debido a la mezcla genómica de los pueblos aborígenes con los españoles como resultado de la colonización del siglo XVI³⁶. De igual forma, en diversos textos se reportan frecuencias en poblaciones que fluctúan del 2 al 9 % para el antígeno K1 y del 91 al 99 % para el antígeno antitético K2.^{17,18,31}

En estudios más actuales realizados en la población palestina, se reportaron frecuencias del antígeno K1 del 5,63 %; y para el K2, 94,4 %²⁰. En las localidades de Gujarat y Delhi, India, los resultados de frecuencia fueron para el K1 del 6,09 % y 3,5%; y K2, del 100 % y 99,97 %, respectivamente.^{32,33}

Si se compara al nivel de genotipos Kell, en la población de este estudio se demostró una frecuencia del 0,5 % para el homocigoto Kell (K1/K1); 3,5 % para el heterocigoto (K1/K2); y 96 % para el homocigoto Cellano (K2/K2). Al respecto, el estudio realizado en Malasia mostró frecuencias del 5,7 % para los fenotipos (K+k-) y del 94,3 % el fenotipo (k+k+).³⁴

En otro estudio del Centro Nacional de Sangre en Malasia que analizó 594 sujetos de 3 etnias específicas (malaya, china e hindú), se obtuvo: para el homocigoto Kell (K+k-) 0,5 % en la etnia malaya, 1,1 % en al china y 1,7 % en la hindú. Para el heterocigoto (K+k+): etnia malaya 0,5 %, china 0,4 % e hindú 0,8 %. Por último, el homocigoto Cellano (K-k+): etnia malaya 99 %, china 98,5 % e hindú 97,5 %.³⁷

Harmening¹⁸ reportó frecuencias por raza. Para la raza blanca: frecuencias genotípicas del 0,2 % para K1/K1; 8,8 % para K1/K2I y 91 % para el genotipo K2/K2. ; y En raza negra: frecuencias de menos del 0,1 %; 3,5 % y 95,5 %, respectivamente.

Como podemos apreciar, la distribución de frecuencia fenotípica y genotípica para ambos sistemas sanguíneos son similares en diversas poblaciones del mundo, en las cuales coincide que los antígenos más frecuentes del sistema Rh corresponden al "e" y "D", y el menos frecuente es el antígeno E. En el sistema Kell, el antígeno K2 es el más frecuente. Se puede especular que esta similitud se debe a que la población chilena por definición es mestiza, aunque con una gran diversidad de etnias y razas. Primero, por el origen de etnias aborígenes y luego, por la colonización española en el siglo XV. Posteriormente, por la llegada de europeos en el siglo IX y XX, y en el siglo XXI la inmigración de latinoamericanos y asiáticos al país.³⁸

La frecuencia alta o baja de un antígeno eritrocitario cobra relevancia cuando tenemos receptores de sangre que previamente se hayan aloinmunizado contra ellos, pues si el aloanticuerpo reconoce un antígeno de alta frecuencia, como lo es el antígeno K2, será muy complejo encontrar glóbulos rojos compatibles. En este sentido, si se amplía el número de antígenos fenotipados rutinariamente para transfundir a un individuo, incluido el sistema Kell, se podrían evitar estas aloinmunizaciones. En relación con la presencia de anticuerpos contra estos antígenos, Schonewille et al. llevaron a cabo un estudio retrospectivo con las fichas de todos los pacientes que tenían anticuerpos, buscando en bases de datos informatizadas de 19 hospitales de Holanda, durante un período de 5 años a partir de 1999 hasta el 2003, con el fin de comparar la aloinmunización contra antígenos clínicamente significativos. De 1 778 pacientes aloinmunizados: 740 (34 %) presentaba anti-E; 186 (8,5 %) anti-c; 138 (6,3 %) anti-C y 28 (1,3 %) anti-e³⁹. El anti-E es más frecuente que el anti-C en el suero de personas D positivo. A diferencia de otros anticuerpos anti-Rh, el anti-E a menudo parece ser natural. El anti-e no es un anticuerpo común, los sueros que lo contienen a menudo tienen anti-Ce o anti-ce.

Fenotipar 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 salud⁴⁰. 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.^{41,42}

Contar con donantes de sangre, voluntarios y repetitivos, fenotipados permitiría confeccionar una base de datos para proporcionar unidades de glóbulos rojos compatibles para personas ya aloinmunizadas, e idealmente prevenir la aloinmunización, especialmente en individuos que demandan transfusiones en forma crónica o en niñas y mujeres en edad fértil.

En conclusión, este primer estudio que se realiza en la región del Maule demuestra que la frecuencia de los siete antígenos estudiados es similar a la descrita en otras poblaciones. Paralelamente, se aportan antecedentes para implementar en el futuro la fenotipificación extendida en Chile, lo que se traduciría en incrementar la seguridad de las transfusiones de sangre, lo que favorece la selección de unidades eritrocitarias de forma más eficaz y eficiente, de tal manera de disminuir la probabilidad de aloinmunizaciones y de reacciones hemolíticas transfusionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Withlock S. Immunohematology for Medical Laboratory technicians. Washington: Delmar, Cengage learning; 2010. p.292
2. International Society of Blood Transfusion. (homepage on the internet)Committee on terminology for red cell surface antigens. (Citado 2014, Oct 27) Disponible en: <http://ibgri.blood.co.uk/ISBT%20Pages/ISBT%20Terminology%20Pages/Terminology%20Home%20Page.htm>
3. Vásquez M, Maldonado M. Sistemas sanguíneos eritrocitarios de importancia clínica. Talca: Universidad de Talca; 2013.p.110.
4. Murphy MF, Stanworth SJ, Yazer M. Transfusion practice and safety: current status and possibilities for improvement. Vox Sang. 2011; 100:46–59.
5. Ministerio de Salud de Chile. Orientaciones para Centros de Sangre y Unidades de Medicina Transfusional; 2007. p. 206
6. Daniels G, Castilho L, Flegel WA, Fletcher A, Garratty G, Levene C, et al. International society of blood transfusion committee on terminology for red cell surface antigens: Macao report. Vox Sang 2009;96:153–6.
7. Keramati MR, Shakibaei H, Kheiyami MI, Ayatollahi H, Badiei Z, Samayati M, et al. Blood group antigens frequencies in the northeast of Iran. Transfus Apher Sci. 2011; 45(2): 133-6.
8. International Society of Blood Transfusion. Blood Group Alleles. Names for RH (ISBT 004) Whorshop 2010. (Consultado: Noviembre 5, 2013). Disponible en <http://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/blood-group-terminology/blood-group-allele-terminology/>
9. Denomme GA. Molecular basis of blood group expression. Transfus Apher Sci. 2011; 44: 53-63.
10. Baptista-Gonzalez H. El sistema Rh, una mirada a fondo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2005; 43(1): 3-8.
11. Daniels G. Molecular blood grouping. Vox Sang. 2004; 87(1): 63-6.
12. Flegel W. The Genetics of the Rhesus Blood Group System. Dtsch Arztebl. 2007; 104(10): 651–7.

13. Bangham J. Writing, printing, speaking: Rhesus blood-group genetics and nomenclatures in the mid-twentieth century. *Br J Hist Sci.* 2014; 47: 335-61.
14. Sanz J, Besses C, Vives J. *Hematología clínica*. 5ª ed. Madrid: Elsevier. 2006.
15. Dean L. The Kell blood group. In: Dean L. *Blood Groups and Red Cell Antigens* Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2005 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2270/pdf/ch08Kell.pdf> [consultado: Enero 22, 2012].
16. Stowell S, Henry K, Smith N, Hudson K, Halverson G, Park J, et al. Alloantibodies to a paternally derived RBC KELL antigen lead to hemolytic disease of the fetus/newborn in a murine model. *Blood.* 2013; 122(8): 1494-504.
17. Muñiz E. Grupos sanguíneos. Significado clínico y funcional. Barcelona: Banc de Sang i Teixits; 2008. p.66
18. Harmening D. *Modern blood banking and transfusion practices*. 5ta ed. Philadelphia: Davis Company; 2005.
19. Blacken G, Zimring J, Fu X. Resolution of translation start site for the human Kell glycoprotein. *Transfusion.* 2013; 53(Suppl 2):2882-6.
20. Hazboun N. The frequency of the most common Kell phenotypes in the Palestinian Population of Bethlehem District; Short Communication, Bethlehem University J. 2010; 29: 41-5.
21. Ji Y, Veldhuisen B, Ligthart P, Haer-Wigman L, Jongerius J, Bouinan M, et al. Novel alleles at the Kell blood group locus that lead to Kell variant phenotype in the Dutch population. *Transfusion.* 2014 Aug. doi: 10.1111/trf.12838.
22. Armijo O, De la Calle M, Martín E, Rodríguez G, González A, Herrero F, et al. Isoinmunización anti Kell: Manejo clínico de 26 casos. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2010; 75(1): 91-5.
23. Aristizabal J, Torres J. Transfusiones en pacientes con pruebas de compatibilidad positivas y en aquellos con anemia hemolítica autoinmune. *Iatreia.* 2007; 20(4): 379-87.
24. Nance ST. Management of alloimmunized patients. *ISBT Science Series* 2010; 5: 274-8. doi: 10.1111/j.1751-2824.2010.01381.x.
25. Cortina L, López M. Reacción transfusional hemolítica inmune inmediata. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2006; 22(2): 781-800.
26. Cheng CK, Lee CK, Lin CK. Clinically significant red blood cell antibodies in chronically transfused patients: a survey of Chinese thalassemia major patients and literature review. *Transfusion.* 2012; 52(10): 2220-4.
27. Banc de Sang i Teixits. Normativa ISBT 128.2010. Disponible en: <http://www.bancsang.net/es/professionals/normativa.html>. [consultado el 15 de julio, 2014].

28. Cruz M, Iglesias A, Bejar R. Frecuencia de fenotipos del sistema Rh en los donadores del Instituto Nacional de Rehabilitación de la Ciudad de México, D.F. Rev Mex Med Tran. 2009;2:117-8.
29. Thakral B, Saluja K, Sharma R, Marwaha N. Phenotype frequencies of blood group systems (Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, P, Lewis, and Lutheran) in north Indian blood donors. Transfus Apher Sci. 2010;43(1):17-22.
30. Cortes Buelvas A. Importancia de la serotipificación completa de donantes. 6º Ciclo internacional de conferencias de la calidad, Ciudad de México. 2012. Disponible en: <http://www.ifcc.org/media/216146/Importancia%20de%20la%20serotipificacion%20completa%20en%20donantes.pdf>. [consultado el 22 de julio, 2014].
31. American Association of Blood Banks. Technical manual, 15th ed. Bethesda: AABB; 2005. p.603.
32. Manoi A, Kahar and Rajnikant D. Patel. Phenotype frequencies of blood group systems (Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, P, Lewis, and Lutheran) in blood donors of south Gujarat, India. Asian J Transfus Sci. 2014Jan-Jun;8(1):51–5.
33. Makroo R, Bhatia A, Gupta R, Phillip J. Prevalence of Rh, Duffy, Kell, Kidd & MNSs blood group antigens in the Indian blood donor population. Indian J Med Res. 2013 Mar;137(3):521-6.
34. Mohamed S, Muna I. Characterization of rh and other blood group systems amongst the maldivian blood donors. Med J Malaysia. 2013;68(5):393-6.
35. Cifuentes L, Valenzuela C, Cruz Coke R, Armanet L, Lyng C, Harb Z. Caracterización genética de la población hospitalaria de Santiago. Rev Med Chile. 1988;116(1):28-33
36. Acuña M, Llop E, Rothhammer F. Composición genética de la población chilena: las comunidades rurales de los valles de Elqui, Limarí y Choapa. Rev Med Chile. 2000;128(6):593-600.
37. Musa R, Ahmed S, Hashim H, Ayob Y, Asidin N, Choo P, *et al*. Red cell phenotyping of blood from donors at the National blood center of Malaysia. Asian J Transfus Sci. 2012;6(1):3-9.
38. Moraga, M. Genética de poblaciones II: origen y evolución de la población chilena. 2007. Disponible en: <http://docencia.med.uchile.cl/evolucion/paginasnuevas2007/MMORAGA2007.PDF> [consultado el 13 de agosto, 2014].
39. Schonewille H, van de Watering L, Loomans D, Brand A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. Transfusion.2006;46(2):250-6.
40. Lau F, Wong R, Chan N, Chui CH, Ng E, Cheng G. Provision of phenotype-matched blood units: no need for pre-transfusion screening. Haematologica, 2001;86(7):742-48.

41. Alcaraz L, Bonilla E, Luna J, Montes M, Sanchez R, Chavez M. Investigación en el trabajo diario de inmunohematología. Fenotipos eritrocitarios y protocolo para encontrar sangre compatible en pacientes con aloanticuerpos antieritrocitos. Gac Méd Méx. 2007; 143(2): 23-7.

42. Rashmi S, Makroo R, Vimarsh R, Rosamma N. Detection of alloimmunization to ensure safer transfusion practice. Asian J Transfus Sci. 2013; 7(2):135–9.

Recibido: Octubre 15, 2014.

Aceptado: Octubre 31, 2014.

Prof. MSP. Mónica Maldonado Rojas. Instituto de Hematología e Inmunología.
Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Email:
rchematologia@infomed.sld.cu