

Procedencia y fenotipo del sistema Rh en donantes negativos en un Hemocentro colombiano

Origin and phenotype of the Rh system in negative donors in a Colombian hemocenter

Shirley Gigiola Cruz Rubio^{1*} <http://orcid.org/0000-0003-2964-0602>

Maritza Angarita Merchán¹ <http://orcid.org/0000-0002-0220-2701>

María Fernanda Torres¹ <http://orcid.org/0000-0003-0730-6005>

Pilar Andrea Baéz¹ <http://orcid.org/0000-0001-7514-5907>

¹Universidad de Boyacá. Colombia.

*Autor para la correspondencia: gacruz@uniboyaca.edu.co

RESUMEN

Introducción: El sistema Rh está compuesto por más de 56 antígenos capaces de producir enfermedad hemolítica, definidos por métodos serológicos. Los más importantes y, por ello denominados antígenos mayores del sistema, son los antígenos D, C, c, E y e. Estos antígenos se ubican sobre dos proteínas que se expresan en la membrana de los eritrocitos Rh D y RhCE.

Objetivo: Determinar la frecuencia de los antígenos C, c, E y e del sistema Rh en donantes de sangre Rh negativos del Hemocentro Centro Oriente Colombiano. **Métodos:** Estudio descriptivo de corte transversal que incluyó 193 donantes voluntarios de sangre del Hemocentro Centro Oriente Colombiano, la fenotipificación de los antígenos del sistema Rh se realizó utilizando la técnica en tarjeta gel. Se calculó la frecuencia fenotípica de los antígenos del sistema Rh, en

porcentajes y para el procesamiento de la información se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21.0 donde se realizó el análisis de los datos de la población. Comocriterios de inclusión ser donante voluntario de sangre y de exclusión, estar hemoclasificado como antígeno DEL, D débil y D parcial. **Resultados:** Las muestras analizadas fueron obtenidas de la tubuladura central de la unidad fraccionada de glóbulos rojos, identificándose tres fenotipos con la siguiente frecuencia: cde/cde (95,86 %), cde/cdE (3,10 %) y cde/Cde (1,04 %). Los participantes del estudio provenían de diversos municipios del departamento de Boyacá y otras regiones del país como llanos Orientales, Santander y Cundinamarca. Los antígenos del sistema Rh son altamente polimórficos a nivel de poblaciones, dada la importancia inmunológica de los antígenos del sistema Rh, los cuales se ven directamente relacionados con el desarrollo de anemia hemolítica postransfusional y perinatal, la fenotipificación ampliada brinda mayor seguridad transfusional y seguimiento al estado del feto o neonato.

Palabras clave: sistema Rh, enfermedad hemolítica perinatal, antígeno, aloinmunización.

ABSTRACT

Introduction: The Rh system is composed of more than 56 antigens capable of producing hemolytic disease, defined by serological methods; being the most important and therefore the largest antigens of the system, the antigens D, C, c, E and e. These antigens are located on two proteins that are expressed in the membrane of erythrocytes Rh D and RhCE. **Objective:** To determine the frequency of the C, c, E and e antigens of the Rh system in Rh negative blood donors of Hemocentro Centro Oriente Colombiano. **Methods:** A cross-sectional descriptive study that included 193 blood donors from the Hemocentro Centro Oriente Colombiano, phenotyping the antigens of the Rh system, using the gel card technique. The phenotypic frequency of the Rh antigen was calculated, in percentages and for the processing of the information, the statistical package SPSS version 21.0 was used in Spanish where all the analysis of the population data was performed. With inclusion criteria to be a voluntary blood donor and exclusion, be hemoclasified as DEL antigen, weak D and partial D. **Results:** The analyzed samples were obtained from the central tubulant of the fractionated unit of red blood cells, three phenotypes were identified with a frequency of :cde / cde95.86%, cde / cdE 3.10% and cde / Cde 1, 04%; it was evidenced that the participants come from diverse municipalities of the department of Boyacá and other regions of the country like Eastern Plains, Santander and Cundinamarca. The Rh factor and the antigens of

the Rh system are highly polymorphic at the population level, given the immunological importance of the antigens of the Rh system, which are directly related to the development of post transfusion hemolytic anemia and perinatal hemolytic disease, the extended phenotyping provides greater transfusional safety and follow-up to the status of the fetus or neonate.

Keywords: Rh system, perinatal hemolytic disease, antigen, alloimmunization.

Recibido: 16/10/2018

Aceptado: 12/07/2019

Introducción

Los antígenos D, C, c, E y e se ubican sobre dos proteínas que se expresan en la membrana de los eritrocitos: RhD (CD240D) y RhCE (CD240CE).⁽¹⁾ La primera ancla al antígeno D (Rh1) y sus variantes, la segunda a los antígenos C, E, c y e (Rh2 al Rh5) en diferentes combinaciones (CE, cE, Ce y ce) y variantes, la nomenclatura de Fischer-Race se basa en la creencia de la existencia de tres genes estrechamente vinculados (D,C/c y E/e),^(2,3) uno localizado en una orientación de cola a cola hacia el extremo del brazo corto del cromosoma 1 (p34-36), otro gen, SMP1 se intercala entre los dos genes Rh en estrecha proximidad con el extremo 30 de RHCE.⁽⁴⁾ El sistema Rh está compuesto por más de 56 antígenos capaces de producir enfermedad hemolítica; ⁽⁵⁾ los antígenos D, C, c, E son los más importantes y por ello denominados antígenos mayores del sistema, basado en la nomenclatura descrita por Rosenfield.^(6,7)

El polimorfismo del sistema Rh, 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 perinatal, ^(8,9) el antígeno D del sistema Rh es la causa más común de aloimmunización,⁽¹⁰⁾ la incidencia en la población es en torno a 1-1,5 %, o mucho más variable en pacientes politransfundidos (8-76 %).⁽¹¹⁾ Cuando un paciente recibe una transfusión sanguínea existe la posibilidad que se presente incompatibilidad con alguno de los otros 4 antígenos del sistema Rh (C, c, E, e); el antígeno "E" tiene una frecuencia del 27 % en la población general mientras que el "e" aproximadamente del 98 %, el antígeno "C" del 68 % frente al 81 % del

antígeno "c".^(12,13) El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de los antígenos C, c, E y e del sistema Rh en donantes de sangre del Hemocentro Centro Oriente Colombiano (HCOC) en el año 2017.



Métodos

El universo de estudio estuvo conformado por todos los donantes voluntarios de sangre que acudieron al HCOC y la población, todos los donantes de sangre Rh negativo. Se obtuvo una muestra de 193, la cual fue establecida por la calculadora estat-calc del programa estadístico Epiinfo ver 7.0, con los siguientes criterios: nivel de confianza del 95 %, proporción esperada del 90 %, una prevalencia referente del 4 % y un total de población de 750 donantes correspondiente al promedio mensual de unidades recolectadas.

El tipo de muestreo utilizado fue no probabilístico por conveniencia; se tuvo como criterio de inclusión el ser donante de sangre. En cuanto a los criterios de exclusión utilizados fueron estar hemoclasificado como antígeno DEL, D débil y D parcial. Para establecer la procedencia de los donantes se tuvo en cuenta el lugar de nacimiento registrado en la encuesta diligenciada por el donante.

Resultados

En la población estudiada se identificaron tres fenotipos cde/cde, cde/cdE y cde/Cde. El 95,8 % de los donantes participantes expresó cde/cde; 3,10 % el fenotipo cde/cdE y 1,03 % cde/Cde los anteriores datos coinciden, principalmente en la frecuencia del fenotipo cde/cde, con los reportados por otros autores; la principal diferencia se presenta en el fenotipo cde/cdE.(Tabla).

Tabla. Frecuencias de fenotipos CDE en el Hemocentro Centro Oriente Colombiano (HCOC) y su comparación con otros autores

FENOTIPO	HCOC (%)	Navarrete y col; 2012(%)	Zuluaga y col; 2017 (%)	Marín y col; 2009 (%)	Thakral y col; 2010(%)
----------	----------	--------------------------	-------------------------	-----------------------	------------------------

cde/cde	95,8	92,4	92,3	98,3	87,9
cde/cdE	3,10	1,2	5,9	1,7	8,5
cde/Cde	1,03	5,6	1,2	0	3,6



Se evidenció que los participantes provenían fundamentalmente de diversos municipios del departamento de Boyacá y en menor proporción de otras regiones del país (figura).

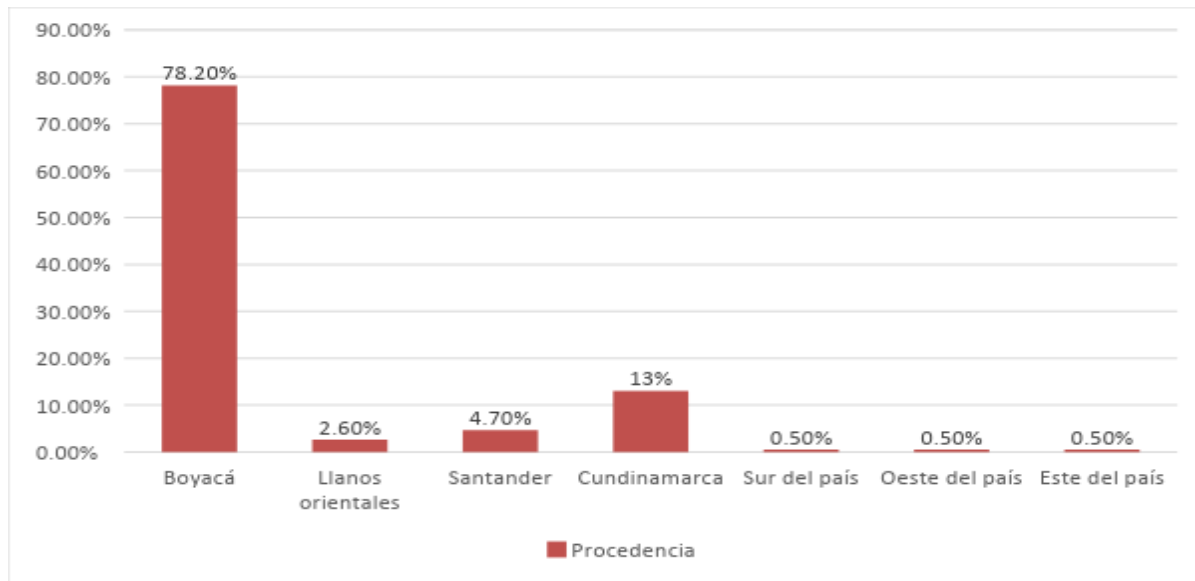


Fig. Procedencia de las donantes Rh negativos que acudieron al Hemocentro Centro Oriente Colombiano.

Discusión

La coincidencia, fundamentalmente en la frecuencia del fenotipo cde/cdE, con los reportados por otros autores Navarrete y cols, en el año 2012 en Medellín, Colombia; Thakral y cols. en donantes de sangre del norte de India durante el año 2010, Zuluaga y cols. en donantes voluntario de sangre de la región de Córdoba, Colombia y Marin y cols en población de Costa Rica; con la principal diferencia en el fenotipo cde/cdE está relacionado con la presencia del alelo del racimo eurasiático D que predomina en esta población y presenta los haplotipos Dce y DcE, mientras que los individuos de ancestros africanos generalmente presentan el haplotipo Dce.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

En relación con los resultados en el HCOC se encuentra que la frecuencia de los fenotipos diferentes a ccdee se presentaron con porcentajes de 3,10 % y 1,03 % para cde/cdE y cde/Cde respectivamente; Navarrete reporta los fenotipos antes mencionados con una frecuencia aproximada de 1 de cada 1000 donantes,⁽¹⁶⁾ lo cual se relaciona con la inmunización en pacientes con fenotipo cde. Adicionalmente, Flegel y cols en el año 2011 en un estudio de revisión indicó que el antígeno "C" tiene una frecuencia aproximada del 68 % en la población general, frente a una frecuencia del 81 % del antígeno "c", en población negra afrodescendiente la frecuencia "C" es más baja que "c", mientras que en Asia oriental es lo contrario; este último es el más inmunógeno luego del D y como tal es causante de riesgo en la enfermedad hemolítica perinatal. En la población general el antígeno "E" tiene una frecuencia del 27 % mientras que el "e" alrededor del 98 %.⁽⁵⁾ Las cuatro combinaciones posibles se producen con diferentes frecuencias, por ejemplo, entre los europeos: Ce> ce>cE> CE y se heredan como haplotipos, mientras que en los afrodescendientes se presenta CE>ce.⁽¹⁷⁾

La frecuencia de los cinco antígenos estudiados es similar a la descrita en estudios como los reportados por Paz y col. en el año 2018 y Marin y col. en 2009,^(18,19) lo que determina que el fenotipo más frecuente en la población de donantes del HCOC es ccdee, seguido de cde/cdE y cde/Cde. Ello permite deducir que este fenotipo se puede encontrar en donantes de cualquier municipio de la región o del departamento de Boyacá, Cundinamarca, Santander y Llanos Orientales; debido al origen multiétnico de la población de América Latina. Esto se relaciona con el proceso de migración y mestizaje de la población aborígen americana con afrodescendientes, europeos y árabes principalmente, como evidencian las diferencias regionales en Colombia y América Latina, que concuerdan con la heterogeneidad biológica interpoblacional reportada por otros autores.⁽¹³⁾

Los antígenos del sistema Rh son altamente polimórficos a nivel de poblaciones. Cuando un individuo recibe una transfusión sanguínea existe la posibilidad de incompatibilidad con alguno de los otros 4 antígenos del sistema Rh. De ocurrir esto, induce en primera instancia una aloinmunización a mediano plazo; 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 gravedad y frecuencia en dependencia del sistema sanguíneo involucrado.

Dada la importancia inmunológica de los antígenos del sistema Rh, directamente relacionados con el desarrollo de anemia hemolítica pos transfusional y perinatal; la fenotipificación ampliada brinda mayor seguridad transfusional y seguimiento al estado del feto o neonato, como estrategia para reducir la aloinmunización.



Agradecimientos

Las autoras expresan sus agradecimientos a las directivas y al personal científico y técnico del HCOC.

Referencias bibliográficas

1. Casimiro Reyes RS. Frecuencia de los antígenos del sistema rhesus (C, c, E, e) y del sistema kell (K1) en donantes del grupo o Rh positivo del banco de sangre del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo enero–marzo 2018. [Tesis para optar el título de licenciado tecnólogo médico en laboratorio clínico y anatomía patológica]. Trujillo: Universidad Alas Peruanas;2018. [citado 2018 Oct 16]. Disponible en: <http://repositorio.uap.edu.pe/handle/uap/7197>
2. Fasano Ross M. Hemolytic disease of the fetus and newborn in the molecular era. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Feb;21(1):28-34. DOI: 10.1016/j.siny.2015.10.006.
3. Harmening DM. *Modern Blood banking and transfusion practices.* 7 ed. Chicago: F.A. Davis;2019.
4. Cruz Bermúdez HF, Moreno Collazo JE, Forero SE. Caracterización de donantes voluntarios de sangre por grupo sanguíneo A B O y Rh que asistieron a un banco de sangre de la ciudad de Tunja- Colombia. *Arch Med.* 2012 jul-dec;12(2):185-9.
5. Baptista González HA. El sistema Rh una mirada al fondo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005;43 (Supl 1):3-8.
6. Maitta R. *Clinical Principles of transfusion Medicine.* Cleveland: Elsevier;2018

7. Montoya RF, Lorenzo González BC, Ávila Sánchez EA. Enfermedad hemolítica del recién nacido por isoimmunización a grupos sanguíneos menores. Un caso poco frecuente. *Multimed* 2016;20(3):624-9.
8. Vásquez Rojas M, Castillo Espinosa D, Pavez Espinoza Y, Maldonado Rojas M, Mena Leiva A. Frecuencia de antígenos del sistema sanguíneo Rh y del sistema Kell en donantes de sangre. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*[Internet]. 2015Jun [citado2018Oct 20];31(2):160-71.Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000200007&lng=es
9. Sippert, E, Fujita C, Machado D, Soares Guelsin G. Variant RH alleles and Rh immunisation in patients with sickle cell disease. *Blood Transfus.* 2015 Jan;13(1):72-7. DOI: 10.2450/2014.0324-13.
- 10.Zuluaga GS, Gándara HY, Villegas GR. Frecuencia de los antígenos del sistema Rh en donantes de sangre Rh D negativo. *Rev Avances en salud*, [Internet]. 2017 jun [citado2018Oct 21]1(2):39–43. Disponible en: <http://revistas.unicordoba.edu.co/index.php/avancesalud/article/view/1211/1494>
- 11.Alfonso J. Transfusiones en pediatría. *Salud Uninorte* [Internet]. 2017sep [citado2019Jul03];33(2). Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v33n2/2011-7531-sun-33-02-00187.pdf>
- 12.Kenneth JM. Fetalanemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med.*2018;13:207-14.
- 13.Tello Pardo A. Incompatibilidad por Subgrupos C, c, E, e: Experiencia del Servicio de Neonatología del Hospital José Carrasco, 2009-2011. *Rev MédHJCA.* 2012;4(1):48-53.
- 14.Storry JR, Castilho L, Chen Q, Daniels G, Denomme G, Flegel WA, et al.International society of blood transfusion working party on red cell immunogenetics and terminology: report of the Seoul and London meetings. *ISBT Sci Series.* 2016 Jun;11:118-22.
15. 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 Aug;43(1):17-22. DOI: 10.1016/j.transci.2010.05.006.

16. Navarrete Coronado R, Segura Ulate D. Frecuencia de fenotipos del sistema Rh-hr en donantes Rh negativos en el hospital san Vicente de Paúl. Rev Med Cos Cen 2012;69 (601):143-7.
17. Martin F, Menezes S, Chiba A, Langhi D, Nardoza L, Chiattonne C, et al. RHD gene polymorphisms in alloimmunized RhD-negative individuals with high rate of racial admixture. Transfus Apher Sci. 2013 Feb;48(1):113-6.
18. Paz B, Morales F. Prevalencia de antígenos 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. [Tesis para optar el título de Licenciatura en Química Biológica]. Guatemala: Universidad Galileo;2018. [citado 2019Jul03]. Disponible en: http://biblioteca.galileo.edu/tesario/bitstream/123456789/808/1/2018-t-lbc-006_brendy_de_paz_fabian_morales.pdf
19. MarínRojas R, Solano E, Espinoza M. Distribución de fenotipos y genotipos del sistema Rh-Hr en la población de Costa Rica. Rev Costarric Cienc Méd. 1986;7(1):59-63.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de autoría

Shirley Gigiola Cruz Rubio: realizó contribuciones sustanciales a la concepción y diseño del trabajo, la obtención, análisis e interpretación de datos, la redacción y corrección del manuscrito y aprobaron la última versión presentada.

Maritza Angarita Merchán: realizó contribuciones sustanciales a la concepción y diseño del trabajo, la obtención, análisis e interpretación de datos, la redacción y corrección del manuscrito y aprobaron la última versión presentada.

María Fernanda Torres: realizó contribuciones sustanciales a la concepción y diseño del trabajo, la obtención, análisis e interpretación de datos, la redacción y corrección del manuscrito y aprobaron la última versión presentada.

Pilar Andrea Baéz: realizó contribuciones sustanciales a la concepción y diseño del trabajo, la obtención, análisis e interpretación de datos, la redacción y corrección del manuscrito y aprobaron la última versión presentada.