

Hacia un registro nacional de donantes con fenotipos eritrocitarios poco comunes y de interés en medicina transfusional

Baptista González Héctor Alfredo*

El término de grupo sanguíneo se refiere a la combinación de antígenos de superficie de glóbulos rojos de un individuo. Los antígenos son sitios específicos en diferentes proteínas, glicoproteínas o glicolípidos que forman partes de la membrana eritrocitaria que interactúan con el sistema inmunológico. El Grupo de Trabajo de Inmunogenética de Glóbulos Rojos y Terminología de Grupos Sanguíneos (ISBT WP, por sus siglas en inglés) de la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (ISBT, por sus siglas en inglés) mantiene un registro oficial de todos los sistemas de grupos sanguíneos actualmente reconocidos. Hasta noviembre de 2023, se reconocen 45 sistemas de grupos sanguíneos que contienen 362 antígenos eritrocitarios. Los 45 sistemas están determinados genéticamente por 50 genes.

La ISBT define a los donantes de sangre con grupo sanguíneo poco frecuente o raros, como aquellos con la ausencia de un antígeno eritrocitario de alta prevalencia con una frecuencia de menos de 1 por cada 1,000 personas, o bien que carecen de múltiples antígenos eritrocitarios comunes que rara vez se encuentran juntos en un donante. Las

personas con fenotipo eritrocitario poco común producen anticuerpos contra los fenotipos eritrocitarios más comunes, con las dificultades que representa conseguir las unidades de sangre que carezcan de ese fenotipo poco común. Un tema relevante es diferenciar a los fenotipos raros o poco comunes, presentes en < 0.1% de la población, de los fenotipos poco frecuentes, presentes en < 1% de la población, de aquellos que, por su baja frecuencia (< 5%), pueden generar situaciones clínicas especiales.

Los fenotipos eritrocitarios de muy baja frecuencia varían según la composición poblacional, y el registro de donantes con fenotipo poco conocido y los de interés clínico considera la necesidad de crear y actualizar el comportamiento fenotípico de la población que se atiende y eventualmente llegar inclusive a la identificación de la variante molecular que genera o condiciona la expresión de ese fenotipo poco común.

Estudio de los fenotipos eritrocitarios en la población blanco. Para los fenotipos del sistema RhD/RhCE, aplicando el criterio de frecuencia poblacional < 1%, hay ciertas diferencias en los distintos

* Instituto Nacional de Perinatología. Banco de sangre y Medicina Transfusional, Médica Sur. Ciudad de México.

Citar como: Baptista GHA. Hacia un registro nacional de donantes con fenotipos eritrocitarios poco comunes y de interés en medicina transfusional. Rev Mex Med Transfus. 2024; 16 (s1): s43-s46. <https://dx.doi.org/10.35366/117588>



reportes de la literatura para población mexicana (Tabla 1). En términos generales, los fenotipos eritrocitarios en sujetos RhD positivo como CCDEe, ccDee, CcDEE y CCDEE, son de baja frecuencia y representan interés clínico para los diferentes centros de sangre. Para el caso de los sujetos RhD negativo, los fenotipos eritrocitarios CcdEe, CCdee, ccdEE y CCdEE, varían de poco frecuentes a raros en nuestra población. En resumen, las combinaciones fenotípicas probables de ocurrencia menor a 5% en nuestra población serían (Tabla 2) CCDEE (Rz/Rz) < CcDEe (Rz/r; Rz/Ro) < ccDee (Ro/Ro), CcDEE (Rz/r; Ro/ry), así como CCdee (r'/r') < ccdEE (r"/r") < CCdEE (ry/ry) < CcdEe (r'/r"; ry/r) < Ccdee (r'/r) < ccdEe (r"/r), para población RhD positivo y RhD negativo, respectivamente.

Sistema eritrocitario Kell (006). Posee 38 antígenos. El orden de frecuencia de los antígenos en este sistema es: cellano (k) > Kpb > Ku > Jsb > K11 > K12 > K13 > K14 > K18 > K19 > Km > K22 > K26 > K2. El antígeno Kell se reporta en 2% de población africana, 9% en caucásicos > 25%. Los antígenos Kpa en < 2% de la población, Ula < 0.01%; Jsa 0.01% en caucásicos, 20% en africanos. De muy baja frecuencia: Kpc, K23, K17 (~0.3%) y raros K24, VLAN o K16. Las combinaciones fenotípicas de K-k+, ocurre

en 91% de los caucásicos y 98% de los africanos. Mientras que K+k- está en el 0.2% de los caucásicos y muy raro en la población de origen africano. K+k+ está en el 8.8% y 2% de caucásicos y africanos, respetivamente. Kp(a-b+), se observa en el 97.7 y 100% de los caucásicos y africanos, respectivamente. Finalmente, el fenotipo Js(a-b+) está presente en el 100 y 80% de los caucásicos y los de origen africano, respectivamente. Los diferentes reportes para población mexicana señalan la frecuencia del fenotipo K+k+ entre 97.2 a 98.8%. El fenotipo K+K+ se ubica entre 1.2 a 2.8%. Los alelos K* y k*, se reportan en 9.5% y 90-95 % de la población. Finalmente, el alelo KPA* y KPB* en 1.4 y 97.7%, respectivamente.

Sistema Duffy (008). Posee cinco antígenos y la proteína Duffy es una molécula transmembrana, que funciona como receptor de varias quimiocinas. La presencia del genotipo Duffy homocigótico positivo para el alelo A (FY*A/A) se asocia con una mayor incidencia de infección por *P. vivax*, pero el genotipo Duffy negativo no confiere protección contra *P. vivax*. En nuestra población, es predominante la frecuencia de los fenotipos Fy (a+b+) y Fy(a+b-), con 43.5 y 36.7 %, pero el fenotipo africano Fy(a-b-) con ocurrencia del 67% y a diferencia de la población caucásica que es muy raro (< 1.0%),

Tabla 1: Frecuencias de RhD/RhCE en población mexicana RhD positivo y RhD negativo.

Fenotipo	INPer 1993 N = 177	Tiburcio 1978 N = 474	Long 1991 N = 619	Grunbaun 1980 N = 1,212	Lisker 1981 N = 2,616	MS 2007 N = 8,266	Heiken 1966 N = 8,297
RhD+, n (%)	162 (91.5)	431 (91.0)	570 (92.1)	1,170 (96.5)	2,608 (99.7)	5,707 (69.0)	7,009 (84.5)
CCDEe	26.0	25.5	23.9	27.7	28.3	27.5	21.3
CcDEe	20.3	23.7	22.3	27.0	37.2	25.9	17.9
CcDee	27.1	26.7	27.1	18.4	6.8	24.4	40.4
ccDEe	7.9	12.8	14.4	7.8	5.3	10.4	14.8
ccDEE	7.3	6.5	6.5	7.2	14.0	6.2	3.6
CCDEe	0.1	2.3	2.3	3.9	4.4	2.6	0.06
ccDee	0.1	2.5	2.8	1.6	0.7	1.8	1.8
CcDEE	< 0.1	0.0	0.5	4.0	2.4	1.1	0.06
CCDEE	< 0.1	0.0	0.2	2.4	0.8	0.1	0.0
RhD-, n (%)	15 (8.5)	43 (9.0)	49 (7.9)	42 (3.5)	8 (0.3)	2,559 (31.0)	1,288 (15.5)
ccdee	93.3	93.0	91.8	76.1	100.0	92.5	96.0
Ccdee	0.0	4.7	8.2	4.8	0.0	4.6	2.6
ccdEe	6.7	2.3	0.0	4.8	0.0	2.2	1.4
CcdEe	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0
CCdee	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	< 0.1	0.0
ccdEE	0.0	0.0	0.0	4.8	0.0	< 0.1	0.0
CCdEE	0.0	0.0	0.0	9.5	0.0	0.1	0.0

Tabla 2: Combinaciones fenotípicas RhD/RhCE con frecuencia < 5%.

Fenotipo RhD positivo	Orden (%)	Fenotipo RhD negativo	Orden (%)
CCDEe (RZ/Rz)	< 1%	CCdee (r'/r')	< 0.1
CcDEe (RZ/r RZ/Ro)	0.1-1.1	ccdEE (r''/r'')	< 0.1
ccDee (Ro/Ro)	0.1-1.8	CCdEE (ry/ry)	< 0.1
CcDEe (Rz/r Ro/ry)	0.1-4.4	CcdEe (r'/r ¹ ry/r)	< 0.5
		Ccdee (r'/r)	0-4.6
		ccdEe (r''/r)	0-4.8

en nuestra composición poblacional se observa en 2.7% (Tabla 3). Respecto a la composición de los alelos Duffy, los estudios son aislados en nuestra población, pero se han identificado los alelos FY*x y FY*0.

Sistema eritrocitario Diego (010). Posee 23 antígenos: Diego a (Dia, DI1), Diego b (Dib, DI2), Wriqth a (Wra, DI3), Wriqth b (Wrb, DI4), Waldner a (Wda, DI5), Radelberg a (Rba, DI6), Warrior (WARR, DI7), ELO (DI8), Wulfsberg (Wu, DI9), Bishop a (Bpa, DI10), Moen a (Moa, DI11), Hughes a (Hga, DI12), van Vugt (Uga, DI13), Swan (Swa, DI14), Bowyer (BOW, DI15), NFLD (DI16), Nunhart (Jna, DI17), KREP (DI18), Traversu (Tra, DI19), Froese (Fra, DI20), SW1 (DI21), DISK (DI22) y DIST (DI23). Los antígenos antitéticos son: [DI1 DI2]; [DI3 DI4]; [DI9 DI22]; [DI11 DI12]; [DI15 DI16]; [DI17 DI18]. La frecuencia de los fenotipos Dia-b+, es el predominante en todas las poblaciones. Para población mexicana, el fenotipo Dia+b+, se presenta en cerca del 8 % de la población, pero en < 0.1% de los grupos caucásicos. Los fenotipos Dia+b- y Dia-b-, corresponden a muy raros (Tabla 4). Los alelos DI*B y WRB* son predominantes en todas las poblaciones.

Sistemas eritrocitarios varios. Aunque son muy aislados los reportes para la población mexicana, las frecuencias alélicas o de las combinaciones alélicas de otros grupos sanguíneos, al menos inicialmente, no presentan diferencias significativas respecto a la comparación para la población caucásica (Tabla 5).

Hacia un registro nacional de donantes de fenotipo poco común y de interés en medicina transfusional

La construcción de un registro de donantes con fenotipos de muy baja frecuencia incluye el estudio del caso índice y el estudio familiar, tanto del rastreo de anticuerpos como los fenotipos identificados. En la práctica, el empleo de las técnicas moleculares puede no ser necesario en la mayoría de los casos y el estudio serológico es determinante. Pero para un comportamiento serológico sin especificidad identificada y bajo el supuesto de que un fenotipo de muy baja frecuencia se encuentra involucrado, pudiera requerirse de los estudios moleculares.

Con el objetivo de difundir la convocatoria para la creación del registro nacional de donantes de fenotipo poco comunes y de interés en medicina transfusional, el tema central es la estrategia para la construcción de un registro regional o nacional de personas con grupos sanguíneos poco comunes. En primera instancia está convocar a interesados, seguido por la realización de una encuesta nacional sobre infraestructura, políticas, metodologías y prácticas en inmunohematología, seguido de la elaboración de las bases de datos (primaria y en

Tabla 3: Fenotipos y genotipos del sistema Duffy.

Fenotipo	Frecuencia fenotípica			Genotipo en población mexicana	
	Caucásicos	Afroamericanos	Mexicanos	Combinación	Frecuencia
Fy(a+b-)	20	10	36.7	FY*A/ FY*A	28.8
				FY*A/ FY*x	0.49
				FY*A/ FY*0	4.71
Fy(a-b+)	32	20	17.1	FY*B/ FY*B	18.6
				FY*B/ FY*X	0.49
				FY*B/ FY*0	0.0
Fy(a+b+)	48	3	43.5	FY*A/ FY*B	45.9
Fy(a-b-)	< 1	67	2.7	FY*0/ FY*0	0.99
				FY*x/ FY*X	0.0
				FY*x/ FY*X	0.0
				FY*00	

Tabla 4: Frecuencia de los alelos y fenotipos del sistema Diego.

Fenotipo	(%)	Alelo	(%)	Población europea
Dia-b+	92			> 99.9
Dia+b+	8			< 0.1
Dia+b-	0			< 0.01
Dia-Dib-	0			
DIA*+DIB*-	0	DIA*	4.1	5.31
DIA*+DIB*+	8.2	DIB*	95.9	94.69
DIA*-DIB*+	91.8			
WRA*+WRB*-	0.9	WRA*	1.8	0.03
WRA*+WRB*+	21.8	WRB*	98.2	99.97
WRA*-WRB*+	97.3			

Tabla 5: Combinaciones alélicas en diferentes sistemas eritrocitarios.

Combinaciones alélicas	(%)	Alelo	(%)	Población europea
COA*+ COB*-	93.6	COA*	96.8	95.6
COA*+ COB*+	6.4	COB*	3.2	4.3
COA*- COB*+	0.0			
YTA*+ YTB*-	0.0	YTA*	95.5	95.87
YTA*+ YTB*+	9.1	YTB*	4.5	4.13
YTA*- YTB*+	90.9			
JKA*+JKB*-	22.7	JKA*	50.0	
JKA*+JKB*+	54.6	JKB*	50.0	
JKA*-JKB*+	22.7			
LUA*+ LUB*-	0.0	LUA*	1.8	3.90
LUA*+ LUB*+	3.6	LUB*	94.6	96.1
LUA*- LUB*+	92.8			
LUA*- LUB*-	3.6			
KNA*+ KNB*-	85.5	KNA*	92.7	99.0
KNA*+ KNB*+	14.5	KNB*	7.3	1.0
KNA*- KNB*+	0.0			
DOA*+ DOB*-	13.6	DOA*	40.5	42.0
DOA*+ DOB*+	53.7	DOB*	59.5	58.0
DOA*- DOB*+	32.7			

espejo). Estos son los elementos que servirán de base para la consolidación del registro. La siguiente etapa es la definición colectiva del alcance mismo del registro a nivel regional, nacional, Latinoamericano e internacional.

Una vez establecidos estos elementos, se logística para la atención de los donantes o pacientes, desde los procedimientos para el tamizaje masivo del fenotipo básico (RhD/RhCE, Kell, Dia) y estable-

cer la secuencia de los siguientes fenotipos a estudiar. Las reglas para la conservación e intercambio de plasma/sueros con anticuerpos, la confirmación serológica del fenotipo poco común. La identificación molecular, la reserva de casos no confirmados. Por otro lado, los elementos sanitarios, jurídicos necesarios que van desde la información, consentimiento y fidelización, tanto en donantes de repetición, como en donantes relacionados.

Finalmente, la construcción de la logística para la atención de los pacientes, con la búsqueda activa de sujetos con grupo sanguíneo poco comunes. El estudio colegiado de los casos. La identificación de pacientes con anticuerpos antieritrocitarios. La confirmación serológica del fenotipo poco común, el estudio familiar y, finalmente, la ingeniería del proceso de intercambio.

Los avances a nivel iberoamericano han sido sólidos y productivos. Con el amparo de la GCIA-MT se ha creado el registro iberoamericano de donantes con grupos sanguíneos poco comunes (<https://gciamt.org/registro-iberoamericano-de-donantes-con-grupos-sanguineos-poco-comunes/>), bajo la dirección de los Drs. Eduardo Muñiz, Silvia Margineda y Carlos Cotorruelo (Argentina), María Antonieta Núñez (Chile), Carlos Penalillo (Perú), Paula A. Gaviria García (Colombia) y Héctor Baptista González (México).

Bibliografía

1. Dinardo CL. Buscando donantes raros. Programa consulta al experto. 2023 Disponible en: <https://gciamt.org/consulta-al-experto/>
2. Li HY, Guo K. Blood group testing. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 827619.
3. Muñiz-Díaz E, Castro A, Flores E, Larrea L, Puente F, Ayape M et al. The Spanish program for rare blood donors. *Immunohematology*. 2016; 32(2): 59-61.
4. Nance S, Scharberg EA, Thornton N, Yahalom V, Sareneva I, Lomas-Francis C. International rare donor panels: a review. *Vox Sang*. 2016; 110 (3): 209-218.
5. Picón-Jaimes YA, Lozada-Martínez ID, Orozco-Chinome JE, Molina-Franky J, Acevedo-Lopez D, Acevedo-Lopez N et al. Relationship between Duffy genotype/phenotype and prevalence of *Plasmodium vivax* infection: A Systematic Review. *Trop Med Infect Dis*. 2023; 8 (10): 463.
6. Polavarapu I, Shastri S, Chenna D. Implementation of a regional rare donor registry in India. *Med J Armed Forces India*. 2023; 79 (6): 684-688.
7. Thornton NM. The World Health Organization International Rare Donor Panel. *Immunohematology*. 2016; 32 (1): 3-7.
8. Zhang J, Yuan W, Hong X, Ying Y, Zhu F. Simultaneous high throughput genotyping of 36 blood group systems using NGS based on probe capture technology. *Heliyon*. 2024; 10 (13): e33608.