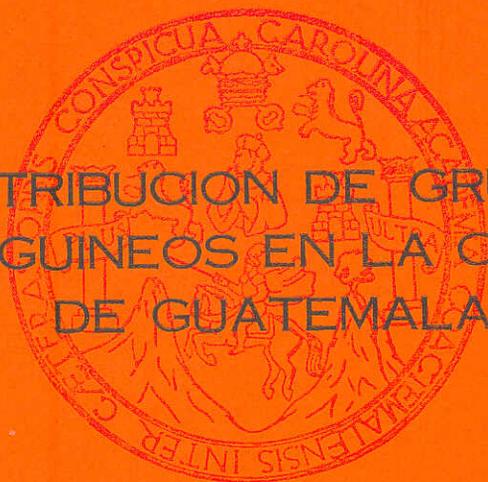


110

JULIO CESAR MONTENEGRO LEIVA

**DISTRIBUCION DE GRUPOS
SANGUINEOS EN LA CIUDAD
DE GUATEMALA**



GUATEMALA, OCTUBRE DE 1974

PLAN DE TESIS

I INTRODUCCION

II CONCEPTOS GENERALES

- a) Historia
- b) Grupos Sanguíneos A, B, O y Rh
- c) Otros Sistemas Sanguíneos
- d) Grupos Sanguíneos y Genética Humana
- e) Distribución Etnológica de los Grupos Sanguíneos
- f) Grupos Sanguíneos y la Enfermedad Humana
- g) Métodos de Tipificación Sanguínea

III MATERIAL Y METODOS

IV RESULTADOS Y DISCUSION

V CONCLUSIONES

VI RECOMENDACIONES

VII BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

A principios de este siglo Landsteiner clasificó la sangre de los humanos en cuatro grupos. De esa época para nuestros días se han efectuado innumerables adelantos en el estudio de los grupos sanguíneos, en diversos países del mundo. En éstos se han efectuado tipificaciones de los mismos que han venido a ser representativos étnicos y geográficos. A países con mucha similitud al nuestro se les ha incluido en ellos.

Hasta la fecha en Guatemala se desconocía la prevalencia de grupos sanguíneos por lo tanto consideramos que nuestro trabajo introductorio elaborado con mucha sencillez y modestia puede contribuir a un mejor conocimiento del tema en nuestro medio. Reconocemos que la población que se incluye en el presente estudio no cuenta con un porcentaje adecuado de grupos étnico indígena representativo de nuestro país, pero la condición en que fue efectuado el mismo no lo permitió. Pero en cambio esperamos que sirva de estímulo para que a nivel departamental pueda proseguirse con lo que hoy nosotros nos sentimos orgullosos de haber iniciado.

II CONCEPTOS GENERALES

a) HISTORIA:

La historia del conocimiento de la sangre y los comienzos de las transfusiones sanguíneas podría resumirse muy bien como sigue: Hay reportes descritos auténticos sobre transfusiones sanguíneas efectuadas en el siglo XVI, las cuales confusamente poseen bases supersticiosas y mágicas. Se sabe que en el año 1667 Lower inyectó sangre de cordero a un miembro de la corte considerado "loco", la cual tuvo éxito. En esa misma fecha Denis inyectó a un hombre enfermo de fiebre de origen desconocido nueve onzas de sangre de cordero y éste se restableció. El mismo Denis repitió la prueba en otros pacientes hasta que se presentó una reacción hemolítica que llevó a la muerte a un individuo que había recibido varias transfusiones anteriores exitosas, por el motivo de ser considerado "loco". Por esto fue acusado de asesinato, pero finalmente absuelto después de un largo proceso legal. El uso de las transfusiones fue prohibido por el parlamento y por una bula papal por muchos años. En 1818 el Fisiólogo y Tocólogo Inglés Blundell hizo uso de transfusiones de sangre indirecta en diez pacientes con hemorragia puerperal y en la mitad puede decirse que fue casi un éxito. Ya para esta época muchos investigadores se interesaron por el tema y en 1875 se tienen registradas aproximadamente 347 transfusiones de sangre humana. Es así como llegamos a 1900. Con la hazana de Landsteiner iniciando la era moderna de las transfusiones sanguíneas al clasificar en cuatro grupos la sangre humana: A-B-AB-O. Según

la presencia de sustancias iso-aglutinantes e iso-aglutinables en la sangre. Posteriormente en 1911 Von Dungern y Hirsfeld describe los subgrupos del grupo A (A1-A2). En 1927 Landsteiner y Levine descubren los sistemas sanguíneos MNS y el P mediante la inyección de sangre humana en conejos. En 1936 Fantus organizó el primer Banco de sangre de Estados Unidos en el Hospital Cook County de Chicago. El factor Rh, fue descubierto por Landsteiner y Weiner en 1940. Observaron que el suero de conejos y cerdos de Guinea que habían recibido inyecciones de hemátides de monos Rhesus, ocasionaban la aglutinación de glóbulos rojos de un 85% de personas blancas. Este sistema fue bautizado como Rh.

Inmediatamente se descubrieron varios antígenos en este nuevo sistema lo que a creado cierta confusión con la introducción de diferentes terminologías para dichos antígenos. Clínicamente la importancia de este sistema radica en la causa directa de eritroblastosis fetal por incompatibilidad del mismo, la cual fue demostrada por Levine y Stertson por primera vez.

En 1946 Mourang y Andresen descubren el sistema Lewis.

Y es así como actualmente se conocen aproximadamente 14 sistemas de grupos sanguíneos y 60 factores diferentes de grupos sanguíneos conocidos. Entre los sistemas podemos mencionar: ABO (A1, A2, BO); MNS; P; Rh; Lutheran; Kell; Lewis; etc.

LOS GRUPOS SANGUINEOS

En 1901 Landsteiner demostró que los seres humanos po-

dían ser clasificados en cuatro grupos, dependiendo de si sus eritrocitos contienen uno (A) u otro (B) aglutinógeno, o ambos (AB), o ninguno (O). El también demostró que ha y anticuerpos (aglutininas) contra A y B, nombrándolas alfa y beta y que el suero de una persona no contiene el anticuerpo para el antígeno presente en sus propios eritrocitos, pero porta anticuerpos contra los aglutinógenos que él no posee. La nomenclatura de Landsteiner para los cuatro grupos sanguíneos está ahora en uso general, pero durante un tiempo fue revisada por las de Jansky y de Moss. El grupo I de Moss corresponde al grupo AB de Landsteiner, el grupo II al A, el grupo III al B y el grupo IV al O. Los subgrupos del A fueron descritos como se dijo anteriormente en 1911 por Von Dungern y Hirsfeld.

El segundo sistema de grupo sanguíneo de gran significado clínico, el sistema rhesus (Rh). No fue descubierto hasta 40 años después de las observaciones que hicieron época de Landsteiner pero, en los años intermedios, los sistemas Mn y P fueron reconocidos. El descubrimiento del Rh y, particularmente, el reconocimiento del anticuerpo bloqueador del Rh atrajo nuevo interés en la serología y genética de los grupos sanguíneos y resultó en una serie continua de investigaciones importantes.

LOS GRUPOS ABO Y Rh. La clasificación ABO está basada en dos antígenos de los eritrocitos (aglutinógenos), A y B, y dos anticuerpos correspondientes (isoaglutininas) a éstos, anti-A (alfa) y anti-B (beta) (Cuadro 1).

Fenotipo (grupo)	Genotipo	Aglutinógenos en Eritrocitos	Isoaglutininas en Suero
O	OO	Ninguno	Anti-A (alfa) Anti-B (beta) Anti-C
A	AA AO	A	Anti-B (beta)
B	BB BO	B	Anti-A (alfa)
AB	AB	A y B	Ninguno

Excepto en algunos casos de enfermedad asociada con disgamaglobulinemia, estos anticuerpos están siempre presentes en el suero o plasma cuando el antígeno correspondiente está ausente del eritrocito. La hipótesis de Bernstein ampliamente aceptada, estaba basada en el postulado de que hay tres genes alélicos, A, B y O, cualquiera de los cuales puede ocupar una posición dada en un cromosoma. Se ha asumido que el gen O es recesivo y consecuentemente los genotipos AO y BO son expresados como A y B, respectivamente. El reconocimiento de los subgrupos A₁ y A₂, mencionados abajo, llevó al concepto de que hay cuatro alelos, A₁, A₂, B y O. Por lo tanto seis fenotipos podrían ser distinguidos.

Algunas inconsistencias observadas cuando se practican las absorciones y titulaciones en el suero del grupo O

con células del grupo A o del grupo B, y otras observaciones llevaron a Wiener y Ward a concluir que hay 3 isoaglutininas mayores, definiendo tres especificidades (factores sanguíneos), como se muestra en la tabla. Ellos encontraron que el suero del grupo O contiene, como reglas, anti-A y anti-B y una tercera isoglobulina, anti-C, definiendo una especificidad serológica (factor sanguíneo) dada por los eritrocitos de los grupos A, B, y AB pero que falta en las células del grupo O. El anti-C parece ser el anticuerpo más frecuentemente responsable de la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad de grupo. Este anticuerpo también hace posible el reconocimiento de algunos individuos raros que en pruebas ordinarias con sueros anti-A y anti-B podrían ser clasificados como grupo O, pero cuyos eritrocitos, sin embargo, son aglutinados por la mayoría de sueros del grupo O.

La designación O fue dada por Landsteiner en un sentido negativo para indicar la ausencia de los antígenos A y B. Que el O puede tener un carácter positivo fue sugerido por el descubrimiento de aglutininas en ciertos sueros de ganados los cuales reaccionaban preferencialmente con células del grupo O, así como también por estudios de los subgrupos de A.

Casi todos los antisueros están compuestos de fracciones cualitativamente diferentes; nombrándolas, anti-A propiamente (alfa) el cual reacciona con los aglutinógenos A₁ y A₂, aunque usualmente más fuertemente con A₁, y anti-A₁ (alfa₁) el cual reacciona únicamente con el aglutinógeno A₁. Las aglutininas anti-A están presentes en los sueros B y O pero las cantidades de alfa y alfa₁ varían. El raro suero de individuos A₁ y A₁B (1 de cada 250) contiene aglutininas (alfa₂) que reacciona con sangre A₂. Estas aglu-

tininas, sin embargo, no son específicas para células A_2 ya que reaccionan con todas las células del grupo O más intensamente que con las células del grupo A_2 . Consecuentemente han sido también llamadas aglutininas anti-O. Otro aglutinógeno, A_3 , se piensa que es una forma más débil de A_2 y aún formas más débiles (A_x , A_4 , A_5 , A_0) han sido reportadas. Estas han sido divididas en dos clases principales, A_x y A_m . Su relación con el factor sanguíneo C, mencionado arriba, merece más estudios.

En contraste con A, únicamente raramente se tiene una muestra de sangre de un adulto del grupo B o AB que tenga un antígeno B que sea distintivamente más débil que el promedio. Sin embargo, han habido reportes de un antígeno semejante al B adquirido en asociación con enfermedades. Así el simplemente concebido sistema de grupo sanguíneo ABO está emergido como una serie compleja de múltiples alelos con genes modificantes.

Por su ocurrencia universal bajo circunstancias apropiadas, los anticuerpos ABO fueron una vez considerados que ocurren naturalmente. Ahora se cree, sin embargo que son producidos durante la vida temprana en respuesta a la exposición repetida a sustancias parecidas a ABO presentes en comidas y otras varias fuentes exógenas. Estas sustancias de grupo sanguíneo están ampliamente distribuidas en los tejidos humanos y, como mucopolisacáridos solubles en agua, están presentes en abundancia particular en la saliva y jugo gástrico de individuos conocidos como ABH secretores (ver abajo). La forma en los eritrocitos es un lipopolisacárido y es soluble en alcohol. La presencia en grandes cantidades de sustancias de grupo sanguíneo en el líquido del quiste del ovario ha proveído una fuente excelente de material para estudio, los antígenos con al menos algu-

nas de las propiedades serológicas de A y B son encontrados en los eritrocitos y tejidos de un amplio rango de animales. Se han descubierto semillas que tienen aglutininas (lectinas) para los antígenos de los grupos sanguíneos humanos.

Con raras excepciones las sustancias A y B no son encontradas en secreciones a menos que el antígeno correspondiente esté presente en la superficie de los eritrocitos. Aún, cerca del 20% de individuos con antígenos A o B en sus eritrocitos fallan para secretar las sustancias correspondientes. Esto llevó a la sugestión de que la secreción de sustancias A o B están controladas por un par de genes alélicos Se y se , los cuales son heredados independientemente de los genes ABO y no influyen la expresión de aquellos genes en el eritrocito. El gen Se en una o doble dosis resulta en secreción; el se en doble dosis resulta en no-secreción.

Fue observado que las secreciones del grupo O de los genotipos $SeSe$ o $Sese$ neutralizan las aglutininas de las células del grupo O; aún la saliva de secretores del grupo A, B o AB también lo hace. Ya que individuos del genotipo AB no pueden tener un gen O, estas observaciones fuertemente indican que la sustancia en las células del grupo O, y en las secreciones del grupo, detectada por reagentes "anti-C" no es un producto directo del gen-O; esta sustancia fue por lo tanto renombrada sustancia H. Ha sido encontrado que el antígeno H está presente en casi todos los eritrocitos humanos pero varía en cantidad de acuerdo con el grupo ABO. La reactividad de los varios grupos con el suero anti-H es más grande con el grupo O y menor con el grupo A_1B en el siguiente orden: O mayor que A_2 mayor que A_2B mayor que B mayor que A_1 mayor que A_1B . La formación -

de sustancia H, se cree ahora, es controlada por un par de genes alélicos. H y h los cuales corresponden a los genes Xx descrito por Levine, et. al. El x gen H en una o doble dosis da origen al carácter H el muy raro alelo h, cuando está presente en doble dosis, resulta en la ausencia de este carácter, el llamado fenotipo "Bombay". Este fenotipo está caracterizado por la ausencia de sustancias ABH de las células y secreciones.

El antígeno H se piensa que sirve como un material - substrato para la producción de antígenos A y B bajo el control de los genes A y B. La presencia de grandes cantidades de sustancia H en individuos del grupo O es atribuida a la ausencia de los genes A y B.

EL SISTEMA Rh.

Rh se refiere a un factor presente en los eritrocitos humanos que fue descubierto en 1940 por Landsteiner y Wiener a través del uso de suero preparado por la inyección de los corpúsculos rojos de los monos Rhesus en conejos y cerdos de guinea. Se encontró que los eritrocitos de cerca del 85% de las personas blancas eran aglutinados por el suero anti-Rh (anti-Rhesus), mientras que el resto fallaron para reaccionar de este modo. Los primeros fueron referidos como Rh positivos, y los últimos Rh negativos.

La importancia de esta observación llegó a ser aparente cuando fue demostrado que el anti-Rh podría ser una causa de reacciones hemolíticas transfusionables y que la incompatibilidad Rh entre madre e hijo representa un 1/3 de la causa de eritroblastosis fetal, ya que la incompatibilidad de grupo llega a ser el 2/3% y otros grupos suman el 2% del total de casos de eritroblastosis fetal.

La complejidad en el campo comenzó a desarrollarse - cuando fue descubierto que, mientras las aglutininas animales anti-Rhesus eran todas de la misma especificidad, las aglutininas anti-Rh del suero humano tenían diferentes especificidades. Agregando aún más complejidad fue el descubrimiento en el suero de la madre Rh positivo de un infante eritroblastótico, de una aglutinina que actuaba sobre todas las sangres Rh negativo así como también sobre algunas sangres Rh positivo. Esto indicó que la sangre Rh negativo, mientras le falta el aglutinógeno que caracteriza a las sangres "positivas", lleva en sí algún factor (Hr) y ayudó a clarificar la ocurrencia oscura de sensibilización intra grupo en individuos Rh positivo. Subsecuentemente tres antisueros Rh (anti-Rh₀, anti-rh' y anti-rh") y dos sueros anti Hr (anti-hr', y anti-hr") fueron descubiertos.

Ulteriores complejidades fueron agregadas por el descubrimiento de otros antisueros que identificaron antígenos adicionales. Desafortunadamente, la complejidad ha aumentado por el desacuerdo con respecto a la nomenclatura y por diferentes interpretaciones de las observaciones registradas.

Hay dos principales escuelas de pensamiento, Wiener postula que los genes responsables de los varios antígenos - ocupan un locus simple en un cromosoma, habiendo una serie de alelos múltiples. Además, él distingue entre "atributos intrínsecos" de los eritrocitos, tales como aglutinógenos, y atributos extrínsecos, tales como factores sanguíneos, los primeros se refieren a la estructura molecular del grupo de terminante mientras que los últimos hacen referencia a una especificidad serológica de la cual la presencia de una molécula de aglutinógeno correspondiente en la superficie del eritrocito es inferida. En su punto de vista, un gen simple

puede gobernar la formación de un aglutinógeno pero un aglutinógeno puede ser caracterizado por más de un factor sanguíneo. Esta es una característica importante del concepto de Wiener y explica observaciones que de otro modo serían difíciles de comprender.

Conforme más y más antisueros han sido descubiertos, Wiener ha ampliado su esquema. En la base de 7 de los más de 25 antisueros identificables (anti-Rh₀, anti-rh', anti-rh^w, anti-rh", anti-hr', anti-hr" y anti-hr") él postuló 10 genes alélicos gobernando cada uno un aglutinógeno, pero caracterizado por un número de factores sanguíneos. Investigaciones familiares y análisis de frecuencia de genes apoyan esta vista.

Fisher, al contrario, basándose en el trabajo de Race y sus asociados, postuló tres pares de genes unidos, C, c, D, d, E, e, cada uno determinando un antígeno sencillo. En su punto de vista, cada cromosoma lleva tres genes los cuales pueden ser CDE, CDe, cDE u otras combinaciones. Ya que cada persona lleva un cromosoma de cada padre, varias combinaciones (genotipos) de estos podrían ser encontradas, tales como CDe/cde, CDe/Cde, cde/cde, Cde/cDe y cDe/cde.

Con el descubrimiento de anti-f (anti-ce —?) un cuarto sitio en el cromosoma Rh fue postulado. Sin embargo, el anti-f el cual podría ser requerido en la base de este postulado no ha sido identificado. El anti-d también no ha sido encontrado, contrario a algunos reportes tempranos.

La teoría de Fisher también asume que el entrecruzamiento de genes unidos puede tomar lugar. Algunos trabajadores dudan que esto ocurra. Además, formas intermedias y

otras variantes han sido descubiertas. Algunas de estas tales como C^w, C^x, y C^u son bastante comunes. C^u puede tener muchas variedades. Variantes de D han sido descritas, tales como D^b, D^w y D^u y variedades de D^u han sido reconocidas. Además, existe gente rara que tiene antígeno D en sus eritrocitos y anti-D en su suero. E^u es mucho menos raro. El descubrimiento del anticuerpo Rh, anti-V originó la posibilidad de la existencia de otro par de antígenos Rh, V, Vv; o la posibilidad de que V sea un alelo de f o que sea el producto de la interacción entre C y e.

Complejidades anteriores fueron agregadas por el descubrimiento de un antígeno G asociado con D, así como también por el reconocimiento de fenotipos de destrucción de Rh; esto es, células sanguíneas que tienen el antígeno D pero que les falta representación de cualquiera de las series C o E. En adición a esto, la ausencia total de antígenos Rh (Rh_{nulo}) ha sido encontrada.

Ha sido sugerido que la aparición de muchos anticuerpos Rh irregulares puede depender del efecto fenotípico de locus estrechamente unidos; esto es, en si existen en el mismo o en el cromosoma opuesto (las llamadas posiciones cis y trans). De nuevo, la presencia de una serie de alelos en el locus D, interacción de genes afinidad de antígeno alterada por anticuerpos debido a cambios cualitativos en el antígeno D (Rh₀), o fenómeno en la superficie de los eritrocitos que interfiera con la aglutinación célula-a-célula, pueden explicar las variedades de D^u que han sido reportadas.

Race y Sanger creen que la existencia de al menos tres sitios en un cromosoma en donde sustitución mendeliana puede ocurrir es insensayable y señalan que para argumentar

si los tres sitios están colocados dentro o sin la unión de un gen es particularmente improbable cuando uno no parece - conocer cuales son las uniones de un gen. Además, en las bases del trabajo de los geneticistas bacterianos en la fina estructura de los genes, creen que es improbable que haya un sitio mutacional, o tres, sino que probablemente hayan - cientos. Casi 30 diferentes especificidades de antisuero Rh H_r han sido documentados en la literatura.

Se espera que las diferencias entre las escuelas de - Fisher-Race y la de Wiener se resuelvan con el tiempo. La nomenclatura de Fisher en un tiempo fue recomendada por su simplicidad pero ahora es restrictiva.

El esquema de control genético de los antígenos A, B y H que se origina del trabajo de Morgan y Watkins y de Cappelini, discutidos antes, e ilustrados diagramáticamente en la figura 1, hace posible visualizar que gran variedad de patrones estructurales puede ser formada con un número relativamente limitado de unidades, presumiblemente unidades de azúcar, si el papel de muchos de los genes de grupo sanguíneo es para controlar la disposición de esos carbohidratos para formar bloques. El trabajo de estos investigadores ha proveído las bases para un concepto del sistema Rh. Este modelo asume que las sustancias Rh de la sangre, igual que A, B y H son complejos de polipéptidos-carbohidratos y propone que una sustancia precursora es activada por tres genes, D, C y E, cada uno controlando la especificidad de una enzima sencilla. Las enzimas especificadas por los genes en el cromosoma están dispuestas especialmente adyacentes en el tejido eritropoyético y actúan tanto que la sustancia precursora es pasada a la enzima D y convertida en la sustancia D. Esta es entonces pasada a la enzima C adyacente y luego a la enzima E. El producto de una enzima

llega a ser el sustrato de la adyacente. Esta hipótesis podría explicar algunas de las complejidades del sistema Rh las cuales han sido discutidas arriba y es consistente con la observación de que un aumento en etapas aumenta en la - complejidad de los antígenos Rh que ha ocurrido en el curso de la evolución del mono rhesus. El desarrollo de "nuevos" genes puede ser el resultado de duplicaciones y triplificaciones de genes.

Desafortunadamente la naturaleza de las estructuras se - rológicamente activas en antígenos en el sistema Rh es aún incierta y hallazgos conflictivos han sido registrados. A diferencia del sistema ABO, la distribución de antígenos Rh en tejidos humanos es completamente restringida. La mayoría, pero no todos, los trabajadores han sido incapaces de demostrar la presencia de sustancia específica Rh en jugo gástrico, líquido amniótico, leucocitos, plaquetas o células epiteliales.

C) OTROS SISTEMAS SANGUINEOS:

SISTEMA LEWIS: Descubierto por Mourant (1946) y por Andresen (1948), está estrechamente relacionado al sistema ABO. Es definido por dos antígenos, Le^a, y Le^b, y los anticuerpos, anti-Le^a y anti-Le^b. La presencia de Le^a en la saliva se cree que es controlada por dos genes alélicos (Le y le) dominantes en efecto e independientes de los genes - ABO y de los genes secretores, pero con una interacción - marcadamente compleja con estos sistemas. Los cambios producidos por el gen Le ocurren en las mismas macromoléculas en donde actúan los genes H_r y ABO. Unas pocas ins - tancias de reacción hemolítica causadas por anti-Le^a han sido reportadas.

Muchas de las observaciones confusas hechas desde el descubrimiento de Landsteiner pueden ahora ser apreciadas en lo cierto por el reconocimiento de los cuatro sistemas - de genes estrechamente interrelacionados discutidos arriba; nombrándolos, ABO, Hr, Le^a y Sese. Cinco especificidades de grupo sanguíneo, A, B, H, Le^a y Le^b son detectables en las secreciones humanas y combinaciones de los cuatro sistemas de genes. Este sujeto es hábilmente discutido por Watkins.

Considerable progreso también ha sido hecho en el estudio de la química y estructura de las sustancias A, B, H y de Lewis. Mientras estos han sido llevados a cabo principalmente en material obtenido de líquido de quiste del ovario, es probable que sean aplicables a las sustancias encontradas en los eritrocitos.

Las sustancias de grupo sanguíneo purificadas derivadas de secreciones son glucoproteínas que contienen cerca del 85% de carbohidratos y 15% de aminoácidos. Cualitativamente las sustancias son las mismas. Dependiendo de la especificidad, contienen varias combinaciones de cinco azúcares: Una hexosa, D-galactosa; una metil-pentosa, L-fucosa; dos amino-azúcares; N-acetil-D-glucosamina y N-acetil-D-galactosamina; y el azúcar de 9 carbonos, el ácido N-acetilneuramínico (ácido siálico). El componente péptido de todas las sustancias de grupo sanguíneo está formado hasta de los mismos 15 aminoácidos. Cuatro de éstos, treonina, serina, prolina y alanina, juntos hacen cerca de dos tercios de los aminoácidos presentes. Los aminoácidos que contienen azufre están virtualmente ausentes y los aminoácidos aromáticos están presentes en únicamente muy pequeñas cantidades. El papel del componente péptido parece ser el de mantener el espacio y orientación correctos de

las cadenas de carbohidratos.

La síntesis de las sustancias de grupo sanguíneo de los sistemas ABH y de Lewis parecen ser el resultado de la acción secuencial de los productos de diferentes genes de grupo sanguíneo sobre una glucoproteína precursora común, la cual lleva a un patrón tridimensional de residuos de azúcar el cual es responsable de su especificidad serológica. Bastante más que controlar cada uno la síntesis completa de las macromoléculas, los genes Le, H, A y B se piensa que controlan la formación o funcionamiento de las enzimas glucosil-transferasa específicas que agregan unidades de azúcar de un substrato donador a las cadenas de carbohidratos en una molécula preformada de glucoproteína. La adición de un residuo de azúcar al final de, o como una rama en una cadena de carbohidratos produce una nueva especificidad serológica primariamente determinada por el azúcar agregado pero también dependiendo de la naturaleza, secuencia y unión de los azúcares ya presentes en la cadena. Así, parece que la diferencia en la especificidad de A y B la cual es de tan gran importancia clínica depende últimamente de una variación estructural relativamente pequeña. Fórmulas y diagramas estructurales han sido publicados.

Los anticuerpos que ocurren naturalmente están casi siempre compuestos de globulina M (γ_1M , β_2M , γ_1S) mientras que los anticuerpos isoimmune incompletos de grupo sanguíneo son usualmente Gamma globulina G (γ_2S), pero pueden ser Gamma globulina M.

SISTEMA MNSs: Los aglutinógenos M y N fueron descubiertos por Landsteiner y Levine en 1927 por medio de experimentos de inmunización en los cuales sangre humana era inyectada en conejos. Tres grupos sanguíneos fueron identi-

ficados, M, N y MN. Veinte años después el anticuerpo anti-S fue descubierto y, en 1951, el anti-s. Fue demostrado que están estrechamente asociados con M y N, existiendo probablemente un locus estrechamente unido en un cromosoma sencillo. El anticuerpo "anti-U" descubierto como resultado de una fatal reacción por transfusión en una mujer negra, posiblemente es el resultado de un tercer alelo en el locus Ss, S^U; o en la vista de Wiener, el sistema MNSs puede ser el producto de genes alélicos múltiples (-L^S, L^S, L^U, I^S, I^U, con L correspondiendo a M y I a N.)

Está llegando a ser aparente que una multiplicidad de factores sanguíneos (especificidades serológicas) caracteriza los aglutinógenos. Esto es cierto para el aglutinógeno M en particular pero también implica otros componentes del sistema MNSs. Los reportados incluyen los siguientes: M₁, M₂, M^e, N₂, M^g, Mⁱ^a, M^t^a, Hu, He, Ny^a, Ri^a, St^a, S₂, Tm, Vw, y Vr.

Desde un punto de vista clínico estos antígenos son importantes si los anticuerpos se originan como respuestas inmunes en el hombre. Anti-N, Anti-Hu y Anti-He raramente han sido encontrados bajo tales circunstancias.

La isosensibilización al aglutinógeno M ha causado enfermedad hemolítica del recién nacido, como tienen anti-S, anti-s y anti-U, y éstos así como también anti-Mi^a y anti-Vw han sido encontrados un número de veces como respuestas inmunes en transfusión o en embarazo.

Estudios químicos indican que residuos del ácido M-acetilneuramínico terminal no reductor tiene una parte importante de las estructuras serológicas determinantes, del sistema MNy que, como para A, B, H, y Lewis, las estructu

ras de carbohidratos son responsables de las especificidades de los grupos sanguíneos.

SISTEMA P: Landsteiner y Levine en 1927 demostraron otro sistema más, P+ y P- por experimento de inmunización en conejos. Subsecuentemente el antígeno Tj^a fue encontrado y después fue demostrado que forma parte del sistema P. Contrario a vistas más tempranas, Race y Sanger miraron este como un sistema fuerte con anticuerpos que ocurren regularmente, semejantes al anti-A y anti-B en el sistema AB O pero más violentos que estos en poder hemolítica. Se creyó que habían tres alelos en el locus P, P¹, P² y un gen muy raro, p. La hemocigosidad para P (genotipo PP) da origen al fenotipo P en el que a los eritrocitos les falta los antígenos P₁ y P₂; este puede ser reconocido por el factor de que los eritrocitos no son aglutinados por anti-"P+P₁" (anti-Tj^a) y el suero contiene anticuerpo anti-"P+P₁".

El sistema P ha sido comparado con el grupo ABO. Así, el recientemente descubierto, antígeno P^k, está asociado con el sistema P pero es genéticamente independiente de los genes P¹ y P². Ha sido postulado que P^k, semejante al antígeno Bombay en el sistema ABO, resultado de la ausencia de un gen muy frecuente de carácter dominante. Se ha postulado que una sustancia precursora hipotética P es activada sucesivamente por los genes Z, Y y P¹. Los alelos z, y y P² pueden ser genes supresores recesivos o amorfos.

La actividad del antígeno P₁ se piensa que está asociada con una estructura de carbohidratos, y la D-galactosa en una alfa-unión es probablemente la parte más importante de la determinación serológica del grupo.

SISTEMA LUTHERAN: Es determinado por la presencia de un gen Lu^a cuya frecuencia en caucásicos es baja (2.11 á 9.09%) y aumenta conforme una avanza hacia el norte de

Europa, siendo más alta en Dinamarca y Noruega. Es encontrada en negros pero parece ser muy rara en otras razas. El alelo de este gen, Lu^b , es más antigénico que Lu^a y el anti- Lu^b ha causado reacciones transfusionales hemolíticas medianas y enfermedad hemolítica mediana en el recién nacido. El fenotipo doble menos, $Lu(a-b)$ ha sido encontrado.

SISTEMA ANTI-K (Kell): Fue encontrado en el suero de la madre de un niño con probable eritroblastosis. Por medio del anticuerpo encontrado en el suero de la madre (Sra. Ce Llano) de otro niño que sufría de este desorden, otro aglutinígeno fue encontrado el cual es muy común (99.8%) y es alélico con K. Este fue designado por lo tanto k. El sistema Kk permaneció simple por 7 años, cuando dos nuevos anticuerpos fueron encontrados, anti- Kp^a y anti- Kp^b los cuales parecen ser alelos relacionados a K y a k igual que E y e en la familia Rh están relacionadas a C y c. El fenotipo $K-, k-, Kp(a-b-)$ ha sido reconocido. El antígeno K es predominantemente un carácter caucásico.

El anticuerpo Kell no es usualmente detectado por las técnicas de compatibilidad de rutina pero puede ser demostrado por medio de la prueba de Coombs indirecta. El anti-K es una causa potente de enfermedad hemolítica del recién nacido y puede ser la causa de reacción por transfusión, aún con falla renal aguda.

Sutter, definido por el antígeno de grupo sanguíneo, J_s^a , y encontrado en 20% de los negros, parece pertenecer al sistema de grupo sanguíneo Kell.

El anti- J_s^a no ha sido asociado con efectos adversos serios.

SISTEMA DUFFY: Consiste de los alelos Fy^a , Fy^b , Fy y posiblemente también Fy^x . De todos los genes de grupos sanguíneos conocidos, se piensa que el Fy hace la distancia más grande entre negros y blancos, su frecuencia es del 83% en New York (negros), 90% en los africanos occidentales y 3% en europeos.

SISTEMA KIDD: (Jk^a , Jk^b) fue descubierto por el estudio del suero de una madre cuyo niño tuvo enfermedad hemolítica del recién nacido. Con no menor sorpresa el fenotipo menos-menos $Jk(a-b)$ ha sido descrito. Jk^a es un antígeno bastante débil pero varias instancias de isoimmunización han sido reportadas. Las pruebas para Kidd son difíciles de aplicar rutinariamente, por lo tanto limitan su potencia antropológica de otro modo importante.

El antígeno Di^a (Diego) define otro locus que controla antígenos de los eritrocitos y saliva. Este antígeno no es encontrado, excepto como una rareza extrema, en la sangre de europeos y africanos occidentales, pero es encontrado en la sangre de indios sudamericanos, japoneses y chinos y es generalmente presumido que es un carácter mongólico. Su total ausencia en los esquimales es intrigante. Igual que otros antígenos de grupos sanguíneos, es heredado con un carácter dominante.

Auberger es un grupo sanguíneo que es encontrado en 82% de los caucásicos y probablemente en la misma proporción en los negros. Su independencia de otros sistemas no está completamente establecida.

En adición a los sistemas de grupos sanguíneos descritos arriba, un número de antígenos muy infrecuentes (privados) y algunos comunes (públicos) han sido identificados.

Los antígenos "privados" incluyen Levay, Wr^a , Be^a , By, Rm y otros. Han sido descubiertos cuando han estimulado la producción de un anticuerpo por transfusión o cuando fueron las causas de enfermedad hemolítica del recién nacido. Estos raros antígenos a veces prueban ser el anuncio de un nuevo sistema de grupos sanguíneos, como en el caso de Wright (Wr^a) o como miembros raros de sistemas establecidos.

Los antígenos públicos son aquellos que son poseídos por la vasta mayoría de gente. Estos incluyen Vel, Yt^a , I, Sm, Cs y otros. Vel es de interés porque debe ser tenido en mente al examinar un paciente que es difícil de compatibilizar. La sensibilización al Vel se sabe produce reacciones por transfusión medianas a severas pero enfermedad hemolítica del recién nacido no ha sido reportada.

Todas las sangres humanas han sido encontrado que poseen algo de I y algo de i, las cantidades de los dos antígenos son recíprocamente relacionadas. Todos los infantes al nacimiento tienen el fenotipo i el cual normalmente cambia a I en 18 meses del nacimiento. En pacientes con una variedad de desórdenes hematológicos la actividad de i de la membrana de los eritrocitos puede aumentar sin una disminución correspondientemente demostrable en la actividad de I o un aumento en la hemoglobina fetal. Parece que en situaciones de stress de la médula ósea, cuando la producción de eritrocitos es inadecuada para llenar la demanda normal o aumentada, hay una descarga prematura de eritrocitos desarrollándose en la circulación estas células podrían normalmente permanecer allí hasta que estas (y otras) propiedades desaparezcan.

Nuevos grupos sanguíneos continúan siendo reportados

(Bu, Do, Kamhuber, etc.) Podría ser difícil considerar que el fin de la lista está a la vista. El más interesante de la cosecha más reciente es el Xg, ya que es portado en el cromosoma X; todos los otros genes de grupos sanguíneos conocidos son llevados en los autosomas. Esto está dado a ser un arma de valor en el estudio de la genética humana.

D) GRUPOS SANGUINEOS Y GENETICA HUMANA: Referencia a la herencia de los grupos sanguíneos ha sido hecha en las páginas precedentes. Dado que potentes antisueros son usados y que meticulosa técnica es empleada su valor para estudios de genética humana es aparente. Como característica "fijas" fácilmente distinguibles de un individuo, sirven como marcas importantes de cromosomas y son útiles en el estudio de stirpe, el fenómeno por el que los caracteres representan genes llevados en el mismo cromosoma viajando juntos en la herencia. La unión autosómica de grupos descubierta en el hombre implica todos los grupos sanguíneos (Iu y Se, Rh y células evales, etc.)

Muchos estudios de unión autosómica se están efectuando. El sistema de grupo sanguíneo legado al sexo, Xg, mencionado arriba, fue encontrado en una familia en asociación con el gen de la hemofilia B y con el de la ceguera para los colores. Tal hallazgo permite la investigación en orden lineal en lo que estos tres locus están dispuestos en el cromosoma sexual.

Los grupos sanguíneos también permiten el reconocimiento del mosaicismo y de las quimeras sanguíneas. Estas han sido observadas por el estudio de la sangre en gemelos no idénticos. En algunas instancias se ha demostrado que en los eritrocitos estaban presentes únicamente algunos de aquellos ancestros los cuales habían sido heredados directa

mente, el resto habían sido adquiridos como injertos in útero de células embrionarias emigrantes del gemelo o puesto. El trasplante de leucocitos también toma lugar.

E) DISTRIBUCION ETNOLOGICA DE LOS GRUPOS SANGUINEOS:

Los grupos sanguíneos están especialmente ligados a los orígenes tanto remotos como recientes del hombre. Mourant y Boyd, en particular, han dirigido su atención hacia este tópico. La utilidad de los grupos sanguíneos ha sido limitada grandemente por el carácter esporádico de muchas investigaciones y, en particular, por la escasez de estudios que impliquen un país entero, tal como el que se hizo en Suiza. El valor del carácter de los grupos sanguíneos es revelado, sin embargo, por los hallazgos en un continente, el cual en una larga extensión permanece aislado del resto de la humanidad hasta recientemente, nombrándolo, Africa. Un número de caracteres de grupo sanguíneo es peculiar, o casi peculiar, a los africanos; nombrándolos, Dce (R^0) y V del sistema Rh, He, Hu y S^U del sistema MNSs, el Fy del sistema Duffy y J_s^a (Sutter). Como se mencionó previamente, el antígeno Diego es encontrado casi exclusivamente en gentes mongoloides. Selección natural más que juego genético se piensa que es el mecanismo principal responsable de tales diferencias.

Hay una diferencia marcada, generalmente en frecuencias de grupos sanguíneos entre las gentes del este de Asia y las gentes aborígenes de América. Se admite que los polinesios semejan más estrechamente a los indios americanos y esquimales. Difieren en la alta frecuencia de M en los indios americanos y esquimales, una característica que se encontró más tarde en los Lamuts de la parte norte del centro

de Asia.

Definiendo las razas como una población que difiere significativamente de otras poblaciones humanas con respecto a la frecuencia de uno o más de los genes que posee, Boyd divide las razas humanas en cinco categorías principales, europea, africana, asiática, americana y pacífica. El grupo europeo es subdividido en cinco grupos; nombrándolos (1) europeo temprano, poseyendo, en particular, la incidencia más alta de genes Rh negativos y no B; (2) Lapón, con la incidencia más alta de N en Europa, alto Fy^a , muy bajo B, muy alto A, ce infrecuente Rh negativo; (3) europeos del Noroeste; (4) europeos del centro y del este; y (5) mediterráneos, variaciones que van desde los hallazgos característicos de los lapones a la sorprendentemente diferente frecuencia del gen Rh negativo en los vascos. Entre la raza asiática una distinción es hecha de los indo-dravidianos. Entre los Vaddahs, los habitantes aborígenes de Ceylán, hay una alta frecuencia de B y frecuencia muy baja de los genes A, y otras diferencias interesantes en hemoglobinas anormales existe. El grupo B es alto en los chinos e indios asiáticos; el A es alto entre los esquimales. Entre la población blanca de los Estados Unidos. El grupo A es casi tan común como el O. En negros, el A es menos frecuente que el O. La frecuencia de cDE (R^2) es más alta entre los indios americanos que en cualquier otra parte del mundo; el gen Rh negativo está completamente ausente. Referencia ha sido hecha ya a la alta incidencia entre ellos de M y del factor Diego el cual está casi o completamente ausente en los europeos. Vale la pena mencionar que los indios de latinoamérica son casi todos del grupo D (Rh positivo); los de los Estados Unidos y Canadá son de grupo A y O, y casi completamente falta el B. Entre las gentes del Pacífico, los polinesios difieren de los indonesios y melanesianos en que

la incidencia de M es más alta. Los aborígenes australianos son caracterizados por altas frecuencias de A, una total ausencia de B, de Rh negativo y de Lu.

Con el interés intenso que sobre este tópico existe actualmente y la disponibilidad de otros marcadores genéticos, el conocimiento y comprensión crecerán. Ninguna computadora ha sido inventada tan pronto.

F) GRUPOS SANGUINEOS Y LA ENFERMEDAD HUMANA:

La sensibilización de grupos sanguíneos ha sido claramente demostrado que es la causa de enfermedad hemolítica del recién nacido. Raramente ha sido encontrado que la sensibilización, con el desarrollo de anemia hemolítica, ocurra contra un antígeno llevado en las propias células rojas del paciente. Este anticuerpo "específico" en varias instancias era anti-e (anti-hr") pero reacciones similares han sido probadas que son debidas a anti-c (anti-hr'), anti-D (anti-Rh₀), anti-E (anti-rh"), anti-Jk^a, etc.

Los grupos ABO se ha sospechado que contribuyen a la infertilidad y abortos. Así, se ha reportado que, comparado con otros grupos, una proporción relativamente más grande de abortos ocurre en los matrimonios B-incompatibles. Esta tesis ha encontrado apoyo pero la queja no es aceptada sin algunas reservas.

Lejanía significativa del grupo sanguíneo ABO de la frecuencia de la población general ha sido observada en pacientes con desórdenes que implican el estómago y duodeno. Así, una incidencia aumentada del grupo A fue observada entre los pacientes con carcinoma gástrico y posi-

blemente también aquellos con anemia perniciosa; y de grupo sanguíneo O en pacientes con úlcera péptica, especialmente duodenal. La ulceración duodenal fue encontrada - más comúnmente en los no secretores que en los secretores de antígenos de grupo sanguíneo y la ulceración gástrica y duodenal fue reportado que está relacionado con el sistema Rh, así como también con el sistema ABO. Hay menos evidencia de correlación de grupos sanguíneos con otras formas de malignidad pero hay reportes de correlaciones de fiebre reumática y el genotipo NN y de varios grupos sanguíneos con otras enfermedades.

Para explicar las relaciones reportadas de grupo sanguíneos y enfermedad un efecto pleiomórfico de los genes de grupos sanguíneos ha sido invocado. Los genes en *Drosophila* tienen múltiples efectos y ha sido postulado que los genes humanos pueden también tener otros efectos más que el detectado en los eritrocitos. Este es un concepto interesante pero el sujeto está mezclado con fallas y debe ser interpretado con precaución.

MÉTODOS DE TIPIFICACION SANGUINEA

En el estilo atractivo en el cual su monógrafo está escrito, Race y Sanger señalan, "Las pruebas de grupos sanguíneos necesitan alguna delicadeza de manos y un gran trato de concentración de mente. La importancia de colocar el suero correcto y las células correctas en el tubo correcto y de registrar correctamente los resultados es también obvio de mencionar. Para lograr certeza un largo aprendizaje en error parece necesario. Una atmósfera amigable pero silenciosa es esencial. Dado el silencio, hay aun el peligro de extraviar la mente; no se debe permitir hacer, aunque las pruebas pueden ser de rutina, aunque el camino alterno sea florido". Uno se admira de cómo frecuentemente el fallo para atender esto ha resultado en la muerte del recipiente de una transfusión sanguínea.

La tipificación y la compatibilidad sanguínea requieren corpúsculos rojos, suero o plasma y suero de prueba de alto título. La suspensión de los corpúsculos rojos puede ser obtenida colocando una gota de sangre del dedo en 3 ml de solución fisiológica de cloruro de sodio o haciendo tal dilución en una pipeta de contar leucocitos; o mejor aún, sangre venosa es obtenida, 0.5 ml de sangre es expelida en un tubo de prueba que contiene cerca de 10 c.c. de solución fisiológica de cloruro de sodio, el tubo es gentilmente movido para lavar las células, el líquido sobrenadante es descartado después de la centrifugación y solución salina fresca es agregada para hacer una suspensión al 1 ó 2%.

La concentración de glóbulos rojos mayor de 1 ó 2% - debe ser evitada; de otro modo las células pueden absorber todas las aglutininas presentes en un suero débil o diluido y puede no aglutinar en tal suero. Si la aglutinación ocurre, puede ser más débil o puede desarrollarse más lentamente que la usual. Hasta que la prueba es llevada a cabo, sin embargo, los eritrocitos deben ser mantenidos en forma concentrada ya que pueden retener su sensibilidad mejor de este modo.

A menos que el suero de prueba sea de alto título, la reacción puede ser tan lenta o leve como para ser pasada por alto. Las células rojas de infantes son sensibilidad especialmente baja y requieren suero de título alto para evitar agrupación incorrecta. Con suero de prueba inadecuado no es raro confundir sangre A_2B con el grupo B, o A_2 con el grupo O. Esto es debido al factor que un suero puede contener mucha aglutinina alfa₁ (anti- A_1) y poca alfa (anti- A); la última es necesaria para la demostración del aglutinógeno A_2 . La importancia de este es evidente cuando sucede que un quinto de todas las personas del grupo A son A_2 y un tercio del grupo AB son en la actualidad A_2B . Es esencial por lo tanto, que todo el suero B usado para propósitos de tipificación sea titulado contra células A_2 conocidas, así como también con células A_1 . Los sueros de tipificación son usualmente obtenidos de donadores deliberadamente inmunizados contra factores de grupos sanguíneos.

El suero de prueba debe ser inactivado o almacenado en un refrigerador por una semana antes de usarlo; cuando son frescos, el complemento está presente y puede ocurrir hemólisis. Entonces los eritrocitos pueden desaparecer antes de que sea observada la aglutinación. Vale la pena también mencionar que el suero de prueba se deteriora y es ne-

cesario, por lo tanto, probar el contenido de cada nuevo frasco contra suspensiones de células conocidas.

La técnica más sencilla de tipificación sanguínea es como sigue: Una gota de suero anti-B es colocada en el lado izquierdo de una laminilla y una gota de suero anti-A en el lado derecho. Una gota de suspensión de células desconocidas es mezclada con cada uno de estos sueros y la laminilla es entonces movida hacia adelante y atrás por 3 á 5 minutos. Las gotas pueden entonces ser cubiertas con cubreobjetos para facilitar el examen bajo el microscopio. El agrupamiento, que es visible aun con el ojo desnudo, ocurre de acuerdo con los tipos de aglutinógenos presentes en la sangre probada (ver abajo).

Un procedimiento más satisfactorio es llevado a cabo en pequeños tubos de prueba (diámetro interno de 7 mm.) - Una gota de suspensión de células desconocidas, salino y suero de prueba son mezcladas en tal tubo. Las suspensiones de sangre de grupos conocidos deben ser colocadas al mismo tiempo y servir como controles. Los tubos son centrifugados a cerca de 2000 r.p.m. por cerca de 1 minuto. Ellos son entonces reemplazados en un agitador, el cual es movido. Cuando no ha ocurrido aglutinación, el sedimento de células rojas empacadas en el fondo del tubo puede ser agitado hasta formar una suspensión de nuevo. Las reacciones positivas son indicadas por la persistencia de aglutinación de eritrocitos el tamaño de la cual depende de la intensidad de la reacción. Es deseable examinar el contenido de cada tubo microscópicamente.

Si ocurre aglutinación únicamente en la suero anti-B - el cual contiene aglutininas beta, los corpúsculos rojos deben contener aglutinógenos B; si el agrupamiento ocurre -

únicamente en el suero anti-A, el cual contiene aglutininas alfa, los corpúsculos rojos deben tener aglutinógenos A; si la aglutinación ocurre en ambos sueros, conteniendo aglutininas alfa y beta, los eritrocitos deben tener aglutinógenos A y B; si no ocurre aglutinación alguna, no deben haber aglutinógenos (grupo O).

De acuerdo con esto, sangre de donadores puede ser dada a miembros de su propio grupo sanguíneo; o a aquellos del grupo AB, quienes no tienen aglutininas; y teóricamente, sangre del grupo O puede ser dada a miembros de todos los grupos (por eso son llamados "donadores universales"), - las aglutininas encontradas en el plasma de la sangre del grupo O son rápidamente diluidas y son inefectivas. Actualmente sin embargo, a menos que algunas precauciones sean tomadas, es imprudente emplear donadores universales.

La tecnología moderna de agrupamiento sanguínea ha desarrollado bastante más los procedimientos sencillos de la laminilla y serológicos descritos arriba. El descubrimiento de nuevos grupos sanguíneos y la probabilidad aumentada de isoimmunización como resultado del uso liberal de la transfusión sanguínea ha llevado a la introducción de varios procedimientos especiales para la detección de isoaglutininas, que serán discutidos abajo. Además, aparatos para la detección automática de reacciones de hemaglutinación, descritas primero por McNeil, han sido desarrollados a tal grado que un gran número de muestras de sangre y una variedad de pruebas pueden ser llevadas a cabo en un corto período de tiempo por un técnico.

ERRORES EN LA TIPIFICACION SANGUINEA Y SU PREVENCIÓN. Las pruebas de aglutinación deben ser llevadas a cabo no únicamente en solución salina para detectar in-

compatibilidad ABO sino por otros métodos también, como será discutido después. En adición a las pruebas en las células rojas del paciente, es bueno también controlar el plasma del paciente o su suero contra células conocidas de los grupos A y B. Determinando así el contenido de isoaglutininas del suero, los resultados de las pruebas en los eritrocitos son controladas y errores técnicos y de registro son descubiertos.

En todas las instancias antes de usar la sangre para transfusión, una compatibilidad debe ser llevada a cabo. Para esta prueba los corpúsculos rojos del donador son mezclados con el suero del recipiente y viceversa. Esto es mejor hecho por el método del tubo de prueba descrito arriba. Si el tiempo lo permite, las mezclas de células y suero, deben ser dejadas una hora a 37 grados C antes de centrifugar. Si no hay aglutinación en ninguna muestra, aun cuando sea examinado a bajo poder del microscopio, el donador puede ser usado para la transfusión.

Es frecuentemente asumido que la prueba simple directa es suficiente para descartar incompatibilidades cuando la sangre que es administrada es homóloga para el grupo ABO y RH. Esto, desafortunadamente, no siempre es suficiente en aquellos que han tenido repetidas transfusiones o embarazos y pueden así haber sido sensibilizados a otros factores sanguíneos.

Confusión en la tipificación y compatibilidad puede ocurrir como resultado de pseudoaglutinación o autoaglutinación. El primer término se refiere a la formación en pila de monedas y aglutinación que ocurre cuando la velocidad de sedimentación de la sangre está acelerada. Esto es más probable que cause confusión cuando el método de tipifica-

ción de la laminilla es empleado y desaparece cuando es ejercida presión sobre el cubre-objetos o cuando se agrega solución salina. Ya que el suero del paciente, y particularmente su plasma, contienen los factores que causan sedimentación rápida de los eritrocitos, la pseudoaglutinación puede causar dificultad cuando el suero del paciente es compatibilizado contra la sangre de los donadores prospectivos. La dilución del suero una o dos veces abole la pseudoaglutinación.

Autoaglutinación se refiere a la aglutinación de los eritrocitos del individuo por su propio suero o plasma. Su forma más problemática es la hemaglutinación fría. Aunque este fenómeno, parecido a la isoaglutinación grupo-específica, persiste a pesar de dilución considerable, ocurre usualmente a bajas temperaturas, mientras que la isoaglutinación específica es poco afectada por cambios de temperatura de 0 a 37 grados C. Consecuentemente, si la prueba es hecha a 37 grados C, particularmente con eritrocitos lavados con solución salina normal a esta temperatura, la autoaglutinación puede ser evitada.

Si en el agrupamiento de sangre una "reacción AB" es obtenida, una prueba control de las células del paciente en su propio suero debe ser hecha. Si la reacción ha sido causada por autoaglutininas. La aglutinación tomará lugar bajo estas circunstancias también.

Las autoaglutininas pueden causar confusión cuando el suero del paciente es compatibilizado contra la sangre de donadores prospectivos. Pueden ser removidos del suero separando el suero de las células a 0 a 5 grados C ya que los corpúsculos rojos las absorben a esta temperatura.

Los eritrocitos de las muestras viejas de sangre pueden a veces ser aglutinados por el suero no importando sus grupos sanguíneos. Este fenómeno de panaglutinación puede, por lo tanto, ser una causa de error en tipificación sanguínea. Ha sido demostrado que este "fenómeno de Huebner Thomsen-Friedenreich" es debido al factor que se filtra de ciertas bacterias que contienen una enzima la que actúa sobre los eritrocitos cambiando un antígeno latente a activo ("antígeno-T"). Un fenómeno similar ha sido descrito que ocurre transitoriamente in vivo.

Isoaglutininas irregulares y atípicas que ocurren naturalmente. Tales como subgrupos de A y los aglutinógenos P y M, generalmente dan reacciones mucho más débiles que las isoaglutininas típicas y únicamente excepcionalmente actúan a 37 grados C. Ya que son observadas usualmente únicamente en el frío, han sido confundidas con las hemaglutininas frías. Otras isoaglutininas irregulares que resultan de isoimmunizaciones, especialmente los anticuerpos Rh Hr, generalmente reaccionan a la temperatura corporal y pueden ser completamente potentes, dando origen a reacciones hemolíticas transfusionales peligrosas. Procedimientos especiales son requeridos para detectar algunas de éstas.

PROCEDIMIENTOS ESPECIALES PARA LA DETECCIÓN DE ISOAGLUTININAS. La experiencia con sensibilización Rh llevó al descubrimiento de "isoanticuerpos bloqueadores a Rh", llamados así porque se combinan específicamente con eritrocitos Rh-positivos sin producción de cualquier reacción visible excepto que los eritrocitos pierden su capacidad de ser aglutinados aun por suero anti-Rh potente. Como resultado, reacciones hemolíticas violentas pueden ocurrir sin aglutininas que sean detectadas por la técnica de salino. Estas pueden ser demostradas, sin embargo, si las célu

las suspendidas en plasma compatible o en albúmina humana o bovina.

Las implicaciones teóricas de estas observaciones no necesitan ser discutidas aquí pero puede ser dicho que han llevado al reconocimiento de al menos dos, y posiblemente tres o aun cuatro formas de aglutininas. La "aglutininas salinas" son aquellas demostrables en diluciones salinas de corpúsculos rojos y son visualizadas como siendo bivalentes y por lo tanto siendo capaces de unirse con el antígeno de dos corpúsculos rojos produciendo por lo tanto aglutinación. Las "aglutininas de albúmina", al contrario, son aquellas que son demostrables únicamente cuando son suspendidas en albúmina al 20% o un medio similar. Son visualizadas como univalentes ("incompletas") y capaces de unirse con el antígeno de únicamente un corpúsculo rojo. Cuando esta unión ha tomado lugar, no es más capaz de aglutinar (por eso el término de "anticuerpo bloqueador") y requiere un factor sérico para mantenerlos unidos. Este factor sérico es únicamente adsorbido en tales corpúsculos específicamente sensibilizado. Aparentemente este factor sérico es fácilmente disociado en dilución con salino y consecuentemente una prueba de aglutinación como es llevada corrientemente a cabo en una suspensión salina de corpúsculos rojos es negativa.

Otro medio, aparte de la albúmina o suero, ha sido en contrado que estimula a los anticuerpos incompletos a aglutinar los eritrocitos. Así, ciertas enzimas proteolíticas, tales como papaína, ficina y bromelina modifican la envoltura del eritrocito y por lo tanto hacen que más anticuerpos se unan a él. El uso de tales agentes ha aumentado grandemente la sensibilidad de las pruebas para anticuerpos incompletos.

La prueba de Coombs o de antiglobulina es un procedimiento útil y sensible para la detección de anticuerpos incompletos. Depende del uso de un suero anti-globulina humana preparado por la inyección de globulina humana en conejos. Este aglutinará los corpúsculos rojos que han sido sensibilizados y así han absorbido anticuerpos de globulina en algunos puntos de su superficie, pero los eritrocitos normales no son aglutinados por este suero.

La prueba "directa" es llevada a cabo con eritrocitos del paciente lavados tres veces (salino) y sirve para detectar anticuerpos incompletos en las células. La prueba "indirecta" es usada para detectar anticuerpos incompletos en el suero del paciente y es por lo tanto útil en el estudio de reacciones hemolíticas intragrupos. El suero sospechado de tener, por ejemplo, anticuerpo incompleto anti-D es incubado con muestras de células normales D (Rh positivo) y dd (Rh negativo) las cuales son también homólogas al grupo ABO. Las células son luego lavadas y suero con globulina anti-humana de conejo es agregado. Si el suero sospechado contiene anti-D, este anticuerpo llegará a unirse a los corpúsculos rojos D y estos serán aglutinados por el suero antiglobulina.

En adición a su utilidad en el estudio de anticuerpos Rh, la prueba de Coombs sirve para demostrar los sistemas Kell, Kidd y Duffy de grupos sanguíneos y es importante en el estudio de las anemias hemolíticas.

Hay fallas, sin embargo, en la prueba de Coombs, como por ejemplo, las variaciones en los reagentes antiglobulina en uso. La falta de conocimiento completo de la reacción y del papel de los varios factores sanguíneos que han sido descubiertos, ampara el establecimiento de un reagen-

te estandard verdadero.

Una variedad de técnicas han sido descritas para probar Rh. Merece especial mención el método de tubo capilar el cual ha sido encontrado muy satisfactorio para la prueba de Rh de rutina. Una prueba simple de laminilla también ha sido ampliamente usada.

MATERIAL Y METODOS

Para la realización del presente trabajo se revisaron los libros de donantes de los archivos de Bancos de Sangre de los Hospitales: "General San Juan de Dios" (1964-1973); Roosevelt (1967-1973); I.G.S.S. (1958-1973); Cruz Roja Guatemalteca (1967-1973); y de un grupo indígena conocido (1970-1973). Totalizaron 96,265 muestras.

De cada donante se investigó los siguientes datos:

- Grupo Rh
- Sexo
- Grupo Etnico.

Quiero dejar constancia que los datos obtenidos de los hospitales General y Roosevelt se obtuvieron de los libros que se tuvieron a la mano. A diferencia de lo sucedido con los datos del I.G.S.S. y Cruz Roja Guatemalteca que incluían los donantes de la fundación de dichos Bancos de Sangre.

RESULTADOS:

De las 96,265 muestras totales, pertenecían 59,487 (61.79%) al I.G.S.S.; 14,929 (15.50%) a la Cruz Roja; 12,307 (12.78%) al Hospital General; 7,100 (7.37%) al Hospital Roosevelt; y 442 (0.46%) al Grupo de Indígenas conocido.

(CUADRO I)

Origen de muestras de donantes de sangre en estudio efectuado de los años de 1958-1973

Origen de Muestras	Total	%
I.G.S.S.	59,487	61.79
Cruz Roja	14,929	15.50
Hospital Gral. San Juan de Dios	12,307	12.78
Hospital Roosevelt	7,100	7.37
Grupo Indígena conocido	442	0.46

Como puede apreciarse en el cuadro anterior. Los mayores porcentajes de muestras de donantes de sangre se obtuvieron de los Bancos de Sangre del I.G.S.S. así como de la Cruz Roja; puesto que como se dijo anteriormente sus datos incluyen todos los donantes que han habido en esos centros desde que iniciaron su actividad. No así los datos de los Hospitales General y Roosevelt. Quienes en el momento del estudio no contaban con los libros de donantes de fechas anteriores a las que aparecen en este estudio.

La clasificación total por grupos. De los 96,265 muestras fue como sigue: Del grupo O positivo se obtuvieron 64,014 muestras (siendo las masculinas 58,365 y las femeninas 5,649) lo que representa un 66.49% del total. Del grupo A positivo se obtuvieron 17,570 muestras (siendo las masculinas 15,188 y las femeninas 2,382) lo que representa un 18.25% del total. Del grupo B positivo se obtuvieron 6,367 muestras (siendo las masculinas 5,431 y las femeninas 936) lo que representa un 6.6% del total. Del grupo AB positivo se obtuvieron 1,575 muestras (siendo las masculinas 1,285 y

las femeninas 290) lo que representa un 1.63% del total. Del grupo O negativo se obtuvieron 2,924 muestras (siendo las masculinas 2,572 y las femeninas 352) lo que representa un 3.03% del total. Del grupo A negativo se obtuvieron 119 muestras (siendo las masculinas 891 y las femeninas 228) lo que representa un 1.16% del total. Del grupo B negativo se obtuvieron 551 muestras (siendo las masculinas 417 y las femeninas 134) lo que representa un 0.57% del total. Del grupo AB negativo se obtuvieron 145 muestras (siendo las masculinas 99 y las femeninas 46) lo que representa un 0.15% del total.

(CUADRO II)

Grupo	Rh	Sexo	Total	%
O	positivo	masculino	58,365	66.49
		femenino	5,649	
A	positivo	masculino	15,188	18.25
		femenino	2,382	
B	positivo	masculino	5,431	6.6
		femenino	936	
O	negativo	masculino	2,572	3.03
		femenino	352	
AB	positivo	masculino	1,285	1.63
		femenino	290	
A	negativo	masculino	891	1.16
		femenino	228	
B	negativo	masculino	417	0.57
		femenino	134	
AB	negativo	masculino	99	0.15
		femenino	46	

(CUADRO IIA)

<u>Sexo</u>	<u>Total</u>	<u>%</u>
masculinos	84,248	88.58
femeninos	10,017	11.42
	96,265	100.00

Como se aprecia en el cuadro IIA. el % de donantes masculinos sobrepasa en nuestro medio al del sexo femenino. Es evidente que es el grupo O positivo el que más predomina en nuestra población, representando el 66.49% del total del presente estudio, luego se suman el grupo A positivo que representa el 18.25% del total; ambos hacen un 84.74% del total del estudio, dejando a los grupos B positivo; O negativo AB positivo y A negativo que juntos representan un 12.42%; el restante % lo suman los grupos B negativo y AB negativo los que son pocos frecuentes en nuestro medio según el trabajo efectuado.

Como se puede apreciar en el cuadro anterior, los grupos sanguíneos con factor Rh positivo representan una mayoría considerable en nuestro medio. Según el presente trabajo el total de muestras con factor Rh positivo fue de 89,526 lo que representa un 95% del total de 96,265. Por consiguiente el factor Rh negativo que reportó un total de muestras de 4,739 que representa el 5% del total, nos demuestra el bajo % de dicho factor en nuestro país.

(CUADRO III)

Prevalencia de factor Rh en la ciudad de Guatemala (Estudio de 96,265 donantes de sangre en los años de 1958-1973.)

<u>Factor</u>	<u>Rh</u>	<u>Totales</u>	<u>%</u>
Rh	positivo	89,525	95
Rh	negativo	4,739	5

Como se dijo en un principio de este estudio; la representación de población indígena no es representativa por las condiciones en que se efectuó el mismo, pero creo necesario dar a conocer los datos que se obtuvieron con respecto. A relación de grupo étnico y grupo sanguíneo en nuestro medio. Se obtuvieron dos cifras de 741 muestras de donantes clasificados como indígenas; 91 representa un 0.77% del total del estudio de los cuales un grupo de 442 fueron considerados el grupo indígena conocido y los restantes 229 se encontraron entre los diversos donantes de Bancos de Sangre. De los 741 donantes se encontraron grupo O positivo 685 muestras que representan un 92.44% del total de muestras indígenas; grupo A positivo 39 muestras que representan un 5.26% del total de muestras indígenas. Grupo B positivo 11 muestras que representan un 1.48% del total de muestras indígenas. Del grupo AB positivo 4 muestras que representan un 0.54% del total indígena, y del grupo O negativo 2 muestras que representan un 0.27% del grupo indígena. Como puede apreciarse el porcentaje de grupo O positivo es también predominante en este grupo étnico; así como le sigue el grupo A positivo. También es de hacer notar que el factor Rh positivo es francamente preponderante en

este grupo.

(CUADRO IV)

Prevalencia de grupo y Rh en 741 donantes clasificados como indígenas que representa el % del total del estudio de 96,265 en los años de 1958-1973.

Grupo	Rh	Total	%
O	positivo	685	92.44
A	positivo	39	5.26
B	positivo	11	1.48
AB	positivo	4	0.54
O	negativo	2	0.27

(CUADRO V)

Prevalencia de Rh en 741 donantes indígenas (estudio 1958-1973).

Factor	Rh	Total	%
Rh	positivo	739	99.73
Rh	negativo	2	0.27

CONCLUSIONES

- 1) Los datos obtenidos en el presente trabajo revelan que hace falta un ordenamiento adecuado en los archivos de los Bancos de Sangre de la Ciudad de Guatemala - (exceptuando en dos de ellos lo que representaron más de la tercera parte de muestras del estudio.)
- 2) El grupo sanguíneo O positivo resulta ser el que más - prevaleció en la Ciudad de Guatemala en un considerable porcentaje.
- 3) El grupo sanguíneo A positivo ocupó el 2do. lugar en prevalencia.
- 4) El grupo sanguíneo B positivo ocupó un tercer lugar en prevalencia.
- 5) El grupo sanguíneo O negativo representa un cuarto lugar en prevalencia.
- 6) Los grupos sanguíneos AB positivo; A negativo; B negativo y AB negativo en mismo orden de colocación representaron su prevalencia en Guatemala.
- 7) El sexo masculino prevaleció en un alto porcentaje - con respecto al femenino en el grupo de donadores de sangre.
- 8) El factor Rh positivo es enormemente prevalente en -

nuestro medio.

- 9) El grupo ladino en la Ciudad de Guatemala es quien - aporta prácticamente en su totalidad las unidades de sangre para el mantenimiento de los Bancos de Sangre.
- 10) El grupo O positivo fue también el más prevalente entre los indígenas.
- 11) El factor Rh positivo entre los indígenas prevalece considerablemente por lo menos en este grupo que fue estudiado.

RECOMENDACIONES

- 1) Las actividades hospitalarias de la Ciudad de Guatemala deben preocuparse por establecer un control estadístico adecuado en los Departamentos de Bancos de Sangre para mejorar su funcionalidad y facilitar la ejecución de trabajos de investigación.
- 2) Efectuar trabajos similares en los diversos Hospitales - de los Departamentos del país.
- 3) Hacer rutinario el conocimiento de grupo y Rh en pacientes que acuden a los hospitales.
- 4) Una invitación a los profesionales de la Medicina, así como de otras carreras universitarias para que efectúen una labor divulgativa con relación a la importancia - del conocimiento del grupo sanguíneo de cada individuo.

BIBLIOGRAFIA

- Aird, I., et al: The Blood Groups, in Relation to Peptic -
Ulceration and Carcinoma of Colon, Rectum, Breast, -
and Bronchus, Brit M. J., 2, 4883, 1954; *ibid*; 1, 1163,
1960.
- Allen Constance M.: Blood Groups and Abortions, J. Chron.
Dis., 17, 619, 1964.
- Allen, F. H., Corcoran, Patricia A., Kenton, H.B. and -
Breare, Nancy: M9, a New Blood Group Antigen in -
the MNS System, Vox Sanguinis, 3, 81, 1958.
- Allen, F. H., Jr., Lewis, Sheila J. and Fudenberg, H.: -
Studies of Anti-Kp^b, a New Antibody in the Kell -
Blood Group System, Vox Sanguinis, 3, 1, 1958; *ibid.*,
6, 555, 1961; Transfusion, 1, 305, 1961.
- Allen, P.Z. and Kabat. E.A. Immunochemical Studies on
Blood Group, J. Immunol., 82, 340, 1959; Nature, 195,
1204, 1962; Biochem. Biophys. Res. Commun., 16, 5,
1964.
- Andresen, P.H.: Relations Between the ABO, Secretor/Non-
Secretor, and Lewis Systems with Particular Reference
to the Lewis Systems Am J. Hum Genet., 13, 396, 1961.
- Andresen, P.H.: The Human Blood Group. Charles C. -
Thomas, Springfield III 1952.

- Ballowitz, Leonore and Matzelt, Ursula: Uber den Nachweis des Rh-Antigens E an Leukozyten und Thrombozyten, *Blut*, 8, 157, 1962.
- Bottcher, B.: The Rh 'Deletion' Phenotypes and Information they Provide about the Rh Genes, *Vox Sang.*, 9, 641, 1964.
- Boyd, W.C.: *Genetics and the Races of Man*, Boston; Little, Brown & Co.; 1950; Boston, Boston, University Press, 1958.
- Boyd, W.C.: Modern Ideas on Race, in the Light of Our Knowledge of Blood Groups and Other Characters with Known Mode of Inheritance, in *Taxonomic Biochemistry and Serology*, edited by C.A. Leone, New York, Ronald Press Co., 1964, pp. 119-169.
- Buchanam, D.I.: Blood Genotypes -D-/-D- and CDe/-D-, *Am. J. Clin. Path.*, 26, 21, 1956.
- Buchanam, D.I. and Dierich, K.P.: The Use of a Proteolytic Enzyme of *Streptomyces Griseus* (Protease G) in Blood Banking, *Transfusion*, 5, 11, 1965.
- Callender, S.T. and Paykoc, Z.V.: Irregular Haemagglutinins After Transfusion; *Brit. M.J.*, 1, 119, 1946.
- Cameron C. et al.: Acquisition of a B-Like Antigen by Red Blood Cells, *Brit. M.J.*, 2, 29, 1969.
- Castle, W.B., Wintrobe, M.M. and Snyder, L.H.: On the Nomenclature of the Anti-Rh Typing Serums: Report of the Advisory Review Board, 107, 27, 1948.

- Catino, Mary Lu, et. al.: Transmission of the Blood Group Genotype PP (Tj^a-Negative) in a Kinship with Multiple Consanguineous Marriages, *Am. J. Hum. Genet.* 17, 36, 1965.
- Chown, B., Lewis, Marion and Kaita, Kiroko: A "New" Kell Blood-Group Phenotype, *Nature*, 180, 711, 1957; *ibid.*, 183, 1586, 1959.
- Clarke, C.A., Evans, D.A.P., McConnell, R.B. and Sheppard, P.M.: Secretion of Blood Group Antigens and Peptic Ulcer, *Brit. M.J.*, 1, 603, 1959.
- Cleghorn, T.E.: Two Human Blood Group Antigens, St^a (Stones) and Ri (Ridley), closely related to the MNSs System, *Nature*, 195, 297, 1962.
- Coombs, R.R.: A., Mourant, A.E. and Race, R.R.: A New Test for the Detection of Weak and "Incomplete" Rh Agglutinins, *Brit. J. Exper. Path.*, 36, 225, 1945; *J. Path. & Bact.*, 59, 105, 1947.
- Croucher, Betty E.E., Scott, J.G. and Crooksten, J.H.: A Further Example of Anti-Lu, *Vox Sang.*, 7, 492, 1962.
- Darnborough, J., et al.: A 'New' Antibody Anti-Lu^aLu^b and two Further Example of the Genotype Lu (a-B-), *Nature*, 198, 796, 1963.
- DeNatale, A., Cahan, A., Jack, J.A., Race, R.R. and Sanger, R.: V, a "New" Rh Antigen, Common in Negroes, Rare in White People, *J.A.M.A.*, 159, 247, 1955.

- Diamond, L.K. and Abelson, N.M.: The Demonstration of -
Anti-Rh Agglutinins, *J. Lab. & Clin. Med.*, 30, 204,
668 and 821, 1945.
- Dunsford, I., Stacey, S.M. and Yokoyama, M.: A Rare -
Variety of the Human Blood Group B, *Nature*, 178, -
1167, 1956.
- Gibblett, Eloise R. and Chase, Jeanne.: Js^a, a 'New' Red-
Cell Antigen Found in Negroes; Evidence for an -
Eleventh Blood Group System, *Brit. J. Haemat.*, 5, 319,
1959.
- Giles, Carolyn M. et al.: A Weak B Antigen, Probably -
Acquired, *Brit. M.J.*, 2, 32, 1959.
- Graham, J.B., et al.: A Human Double Cross-Over, *Nature*,
195, 834, 1962.
- Grove-Rasmussen, M.: Routine Compatibility Testing, -
Transfusion, 4, 200, 1964.
- Grove-Rasmussen, M., Dreisler, N. and Shaw, R.S.: A -
Serologic Study of 8 Examples of Anti-Kell Serum, -
Am. J. Clin. Path., 24, 1211, 1954.
- Grunderfer, J., et al.: Anti-f in the Serum of a CDe/cDE -
Person, *Vox Sang.*, 6, 618, 1961.
- Van Der Hart, Mia., et al.: Vr, an Antigen Belonging to -
the MNSs Blood Group System, *Vox Sanguinis*, 3, 261,
1958.
- Hervey, C.W., Diamond, L.K. and Watson, V.: Geographic

- Blood Group Variability in the United States, J.A.M.A.,
145, 80, 1951.
- Noskins, L.C., et al.: Distribution of ABO Blood Groups in
Patients with Pernicious Anemia, Gastric Carcinoma -
and Gastric Carcinoma Associated with Pernicious -
Anemia, *New England J. Med.*, 273, 633, 1965.
- Jensen, K.G. and Freiesleben, E.: Inherited Positive -
Coombs' Reaction Connected with a Weak N-Receptor
(N2), *Vox Sang.*, 7, 696, 1962.
- Kabat, E.A.: Blood Group Substances. Their Chemistry and
Immunochemistry. Academic Press, Inc. New York -
1955.
- Keith, Priscilla, et al.: A New Antibody; Anti-Rh (27) -
(cE) in the Rh Blood-Group System, *Vox Sang.*, 10, -
528, 1965.
- Kerwick, R.A. and Mollison, P.L.: Blood Group Antibodies
Associated with the 19S and 7S Components of Human
Sera, *Vox Sang.*, 6, 398, 1961; *Proc. 9th Congr. int.*
Soc. Blood Transf., Mexico 1962, P. 558, 1964.
- Konugres, Angelyn A., et al.: The Production of Anti-Mt^a
in Rabbits, *Vox Sang.*, 8, 632, 1963; *ibid.*, 11, 189, -
1966.
- Kortekangas, A.E., et al.: The Red Cell Antigen P^k and its
Relationship to the P Systems, *Vox Sang.*, 10, 385, -
1965.
- Knox, E.G.: A Notional Structure for the Rhesus Antigens,

- Brit. J. Haemat, 12, 105, 1966.
- Landsteiner, K. and Wiener, A.S.: Studies on an -
Agglutinin (Rh) in Human Blood Reacting with Anti-
rhesus Sera and with Human Isoantibodies, J. Exper.
Med., 74, 309, 1941.
- Lawler, Sylvia D. and Shatwell, H.S.: Are Rh Antigens -
Restricted to Red Cells?, Vox Sang., 7, 488, 1962.
- Lytischen und Agglutinierenden Wirkungen des Blusserums
und der Lumphe. Zentralbl Bakt. 27, 357, 1900.
- Levine, P., et al.: A Second Example of -/- or Rh_{null} -
Blood, Transfusion, 5, 492, 1965.
- Levine, P., Katzin, E.M. and Burnham, L.: Isoimmunization
in Pregnancy: Its Possible Bearing on Etiology of -
Erythroblastosis Fetalis, J.A.M.A., 116, 825, 1941.
- Levine, P. et al.: Gene Interaction Resulting in Suppression
of Blood Group Substance B, Blood, 10, 1100, 1955.
- Levine, P., Celane, M.J., Wallace, J. y Sanger, R. (1963).
A Human D-Like Antibody Nature (Londres), 198, 596.
- Madden, Helen J., et al.: A Note on the Relatively High
Frequency of St^a on the Red Blood Cells of Orientals,
and Report of a Third Example of Anti-St^a, Vox Sang.,
9, 502, 1964.
- Masouredis, S.P. and Sturgeon, P.: Quantitative Serologic
and Isotopic, 25, 954, 1965.

- Mainwaring, U.R. and Pickles, M.M. (1948): "A further -
case of anti-Lutheran immunization, with some Studies
on its capacity for Human Sensitization" J. Clin. -
Path; 1992.
- Macpherson, C.R., Teteris, N.J. and Claassen, L.G.: -
Hemorrhagic Due to Anti-Le^a Transfusion, 3, 392, -
1963.
- McNeil, C., Warenski, L.C., Fullmer, C.D. and Trentelman,
E.F.: A Study of Blood Groups in Habitual Abortion, -
Am. J. Clin. Path., 24, 767, 1954; *ibid.*, 28, 469, 1957.
- Mollison, P.L., Mourant, A.E. and Race R.R.: The Rh Blood
Groups and Their Clinical Effects, Medical Research -
Council Memorandum 19, His Majesty's Stationery -
Office, London, 1948.
- Morgan, W.T.J. and Watkins, W.M.: The Detection of the
Blood Group O Gene and the Relationship of the -
So-Called O Substance to the Agglutinogens A and B,
Brit. J. Exper. Path., 29, 159, 1948.
- Mourant, A.E.: The Distribution of the Human Blood Groups,
Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1954.
- Mourant, A.E.: Blood Groups, in Genetical Variation in -
Human Population, Oxford, Pergamon Press, 1961, Pp.
1-15; the Genetics of Migrant and Isolate Populations,
edited by E. Goldschmidt; Baltimore, The Williams &
Wilkins, Co., 1963, pp. 27-32.
- Myhre, B.A., et al.: Two Population of Erythrocytes -
Associated with XX/XY Mosaicism, Transfusion 5, 501,
1965.

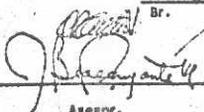
- O'Riordan, J.P., et al.: The Rh Gene Complex cdE^U , *Vox Sang.*, 7, 14, 1962.
- Orjasaeter, H., et al.: A Human Blood Group Antigen, Nya (Nyberg), segregating with the Ns Gene Complex of the MNSs System, *Nature*, 202, 832, 1964.
- Pouls. F.P., Victors, B.B. and Dodson, M.W.: Distribution of Blood Groups among the Eskimes, Indians, and Whites of Western Alaska, *Am. J. Human Genet.*, 5, 252, 1953.
- Plaut, Gertrude, Booth, P.B. Giles, Carolyn M. and Mourant, A.E.: A New Example of the Rh Antibody, Anti- C^X , *Brit. M.J.*, 1, 1215, 1958.
- Race, R.R. and Sanger, R.: *Blood Groups in Man*, Springfield, Ill., Ed. 4, Charles C. Thomas, 1962.
- Race, R.R. and Sanger R.: The Inheritance of Blood Group. *Brit. M. Bull.*, 15:99, 1959.
- Rendel., J.: Recent Studies on Relationships Between Blood Groups and Production Characters in Farm Animals, *Ztschr. f. Tierzucht, ZuchBiol.*, 75, 97, 1961.
- Rosenfield, R.E., et al.: A Review of Rh Serology and Presentation of a New Terminology, *Transfusion*, 2, 287, 1962.
- Salmon, Ch., Salmon, Dense and Reviron, J.: Etude Immunologique et génétique de la Variabilité du Phenotype A_X , *Neuv. Rev. fr. Hemat.*, 5, 275, and 631, 1965.

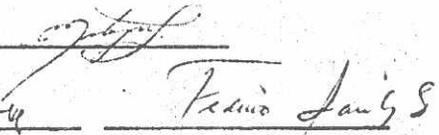
- Sanger, Ruth et al.: An Rh Antibody Specific for V and R^{15} , *Nature*, 186, 171, 1960.
- Sanger, R., Race, R.R., Walsh, R.J. and Montgomery, C.: An Antibody Which Subdivides the Human MN Blood Groups, *Heredity*, 2, 131, 1948; *Am. J. Human Genet.*, 3, 332, 1951; *Nature*, 186, 642, 1960.
- Schiff, F. and Sasaki, H.: Der Ausscheidungstupus ein aufserologischem Wege Nachweisbares Mendelndes Merkmal, *Klin. Wchnschr.*, 34, 1426, 1932.
- Shaw, Margery W. and Gershowits, H.: A Search for Autosomal Linkage in a Trisomic Population: Blood Group Frequencies in Mongols, *Am. J. Hum. Genet.*, 14, 317, 1962.
- Silber, R., et al.: Quantitative Hemagglutination Studies in the Rh Blood Group System. I. The Assay of the Anti-D (Rh_0) Agglutinin, *Blood*, 17, 282, and 291, 1961.
- Solomon, J.M., Waggoner, R. and Leyshon, W.C.: A Quantitative Immunogenetic Study of Gene Suppression Involving A_i and H Antigens of the Erythrocyte without Affecting Secreted Blood Group Substances. The ABH Phenotypes A^{hm} and O^{hm} , *Blood*, 25, 470, 1965.
- Stone, W.H.: The Relation of Human and Cattle Blood Groups, *Transfusion*, 2, 172, 1962.
- Strumia, M.M.: The Preservation of Blood for Transfusion, *Blood*, 9, 1105, 1954; *J. Lab. & Clin. Med.*, 53, 106, 1959.

- Szulman, A.E.: Chemistry, Distribution, and Function of Blood Group Substances, *Ann. Rev. Med.*, 17, 307, 1966.
- Taylor, G.L., Race, R.R., Prior, A.M. and Ikin, E.W.: A Reliable Technique for the Diagnosis of the ABO Blood Groups. *J. Path. & Bact.*, 54, 81, 1942.
- Tippett, Patricia and Sanger, Ruth: Observations on Subdivisions of the Rh Antigen D, *Vox Sang.*, 7, 9, 1962.
- Watkins, Winifred M.: Blood-Group Substances, *Science*, 152, 172, 1966.
- Wickremasinghe, R.L., et al.: The Blood Groups and Haemoglobins of the Veddahs of Ceylon, *J. Roy. Anthropol. Inst.*, 93, 117, 1963.
- Wiener, A.S.: Blood Groups and Transfusion 3rd ed., Springfield, Charles C. Thomas 1943 (Bibliography).
- Wiener, A.S.: Intragroup Incompatibility with Respect to the H_r Blood Factors as a Cause of Minor Hemolytic Transfusion Reactions, *J. Lab. & Clin. Med.*, 33, 985, 1948.
- Wiener, A.S.: The Blood Groups, Three Fundamental Problems—Serology, Genetics and Nomenclature, *Blood*, 27, 110, 1966.
- Wiener, A.S., Gordon, E.B. and Moor Jankowski, J.: The Lewis Blood Groups in Man, *J. Forensic Med.*, 11, 67, 1965; *Am. J. Clin. Path.*, 43, 388, 1965.

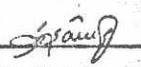
- Wiener, A.S. and Peters, H.R.: Hemolytic Reactions Following Transfusion of Blood of the Homologous Group. *Ann. Int. Med.*, 13, 2306, 1940; *Arch. Path.*, 32, 227, 1941.
- Wiener, A.S., Sonn, E.B. and Belkin, R.B.: Distribution and Heredity of the Human Blood Properties, A, B, M, N, P and Rh, *J. Immunol.*, 50, 341, 1945.
- Wiener, A.S., Unger, L.J. and Gordon, E.B.: Fatal Hemolytic Transfusion Reaction Caused by Sensitization to a New Blood Factor U. *J. A. M. A.*, 153, 1444, 1953.
- Yoell, J.H.: Immune Anti-N Agglutinin in Human Serum, *Transfusion*, 6, 592, 1966.
- Zaine, E.C.: A New Rh Phenotype, R_hrh, G-Negative, *Transfusion*, 5, 320, 1965.

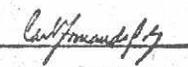



 Asesor.


 Revisor.


 Director de la Fase
 Vo. Bo.


 Secretario.


 Decano.