
GCIAMT

Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional



**COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUADA
COORDINADORA: DRA CELINA MONTEMAYOR**

**PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO
COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ**

UN VISTAZO POR EL SISTEMA SANGUÍNEO ABO

PROFESORES INVITADOS:

GUILLERMO ESCAMILLA, Químico Farmacobiólogo, Maestro en Ciencias (Biología Experimental) de la Universidad Autónoma Metropolitana y Maestro en Administración de Sistemas de Producción y Calidad de la Universidad Simón Bolívar – México. Se desempeña como Gerente de Laboratorio de Innovación Molecular y Genética. Profesor en Banco de Sangre. Instituto LICON. México

guillermo.escamilla@limogen.com.mx

MA DEL ROCÍO CASTILLO, Química Farmacobióloga de la Universidad Autónoma Metropolitana con Diplomado en Inmunohematología en el Instituto Mexicano de los Seguros Sociales. Se desempeña como Subdirectora de Línea Banco de Sangre y Profesora de Inmunohematología. Instituto LICON. México rocio.castillo@licon.com.mx

HISTORIA^{1,2}

Según el Génesis Dios, formó al hombre del polvo, insufló en su nariz aliento de vida y le otorgó de esta manera el espíritu divino, llamado también “espíritu vital o alma”. El Génesis, el Levítico, el Deuteronomio y el Talmud babilónico, insisten en la similitud entre el alma y la sangre. El Deuteronomio afirma sin rodeos que la sangre es la vida. En China 1000 años a.C. durante la dinastía Nei Jing se decía que «la sangre encierra el alma». Este concepto mágico religioso invade nuestro planeta, en las diversas etnias y ubicaciones donde estuviese el hombre. Estos conceptos fueron mutando y evolucionando hasta que en el año 1628, Harvey postula que la sangre fluye por las venas recorriendo todo el cuerpo y debido a ello se pensó en la posibilidad de administrar medicamentos directamente por vía sanguínea, así mismo la posibilidad de las transfusiones de sangre.

Bajo el influjo de las creencias místicas, se practicaron transfusiones de sangre procedentes de las arterias de un cordero o de la arteria humeral de otro hombre, a animales y hombres. La historia de la transfusión de sangre es un relato fascinante y conmovedor, ha tenido períodos de aceptación diversa, alternando con épocas de gran entusiasmo, con el olvido y la reprobación, en palabras de Paracelso traduciríamos la misma como el que "había mucho... escrito en contra de la razón".

El uso de la sangre como energía vital ambivalente que genera una transmutación de la vida misma se consideraba como un elemento común e igual en todos, no se colocaba ninguna barrera para su uso mediante la transfusión, y no es, sino hasta el descubrimiento de los grupos sanguíneos en que se establece un parteaguas.... ¡La sangre es diferente! y por ende existen riesgos asociados a la transfusión.

Adolf Creite (1869), publica las primeras descripciones de una reacción transfusional (“aglutinación” y “lisis”) al combinar *in vivo* eritrocitos de conejo con suero obtenido de diferentes especies. En sus observaciones describe la presencia de orina colorida (hemoglobinuria), asociando este resultado a un daño renal e incremento en la presión arterial. Este autor postula que es el suero el que contiene propiedades químicas que pueden afectar los eritrocitos del sujeto en cuestión. Continuando en esta línea, elabora un segundo experimento: el suero es calentado generando la precipitación de las proteínas. Toma el sobrenadante obtenido del suero de cada uno de estos animales y los inyecta a un conejo. Los resultados fueron asombrosos, los eritrocitos del conejo no reaccionaron con ninguno de ellos. Con base en estos resultados se comprueba la posibilidad de que existe una interacción química entre las proteínas del suero y los eritrocitos del conejo. Estos modelos experimentales se basaron en las observaciones realizadas por Claude Bernard.³

Años más tarde Leonard Landois en 1875 corrobora este fenómeno, y es mediante el empleo de experimentos más controlados y de sus observaciones, que acuña el término de “aglutinación” al que Creite denominaba “acumulación” y Landois “grumos pegajosos”. Para el de “lisis” ambos empleaban el término de “disolver”.

Con estos antecedentes Karl Landsteiner^{4,5} establece su modelo experimental, con algunas variaciones, entre ellas el empleo de hombres como la especie única para su estudio.

Primera fase: empleó sangre de 6 mujeres post parturientas y mezcló el suero obtenido de cada una de ellas con una dilución de eritrocitos en solución salina. Los resultados mostraron variaciones individuales; no estableció conclusiones aduciendo para ello el estado fisiológico de las pacientes.⁶

Segunda fase: empleó muestras de sus compañeros y la de él (mezcló eritrocitos de cada uno de ellos con cada uno de los sueros), las conclusiones fueron:⁷

- Autotolerancia: al cruzar eritrocitos y suero del mismo sujeto y no observar reacción.
- Presencia de dos grupos (A y B) con sus respectivos anticuerpos, anti-A y anti-B (el suero del Dr. Pletschnig reaccionó con los eritrocitos del Dr. Sturli y el suero de Sturli reaccionó con los eritrocitos de Pletschnig).
- Presencia de un tercer grupo definido como C (con anticuerpos Anti-A y Anti-B, no tiene los antígenos A y B), (muestras del Dr. Landsteiner y del Dr. Stein).

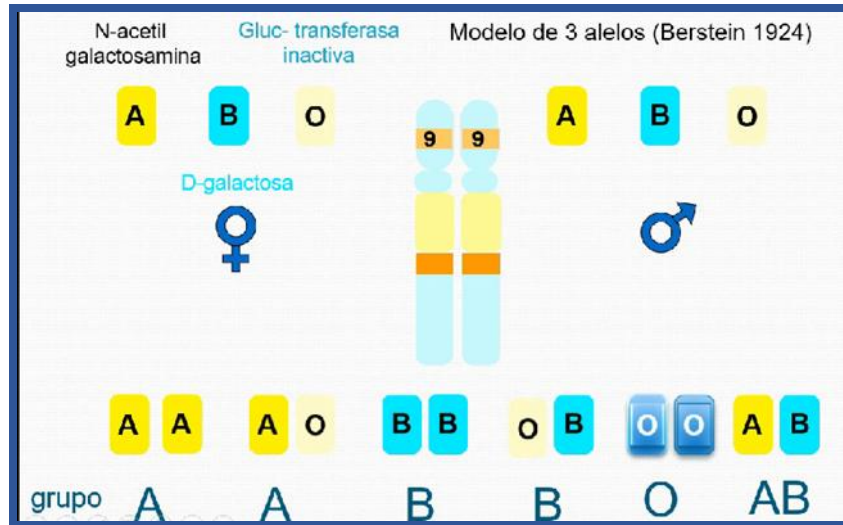
En 1901, publica el artículo en el que postula la existencia de tres grupos sanguíneos que denominó como A, B y C (premio Nobel en Medicina 1930). Se establece la regla de Landsteiner: "los antígenos y anticuerpos correspondientes no pueden fisiológicamente coexistir en el mismo individuo". Coincidentemente el mismo año se redescubren las leyes de Mendel.⁸

Un año después se modifica la nomenclatura descrita por Landsteiner del grupo "C" como grupo "O", y fueron von Dungern y Hirsfeld en 1911, los primeros en utilizar la letra O (del alemán ohne que significa sin)⁹ para designar al tercer grupo en el cual no existían los antígenos A y B. En el mismo año en 1902 Sturli y von Decastello descubren un cuarto grupo, el "AB".

En 1907 en Polonia, Jansky en la Clínica Sbornik en Praga propone una clasificación usando numerales romanos: I, II, III y IV; en tanto que en 1910 en Estados Unidos, Moss en el "Bulletin of the Johns Hopkins Hospital", propone una clasificación donde el I del sistema de Moss correspondía al IV de Jansky.

En 1921 en reunión anual de la Asociación de Inmunólogos, la Asociación Americana de Bacteriólogos y la Asociación de Patólogos, se propone que la clasificación de Jansky sea adoptada a nivel mundial...no llegaron a ningún acuerdo. Con la entrega del premio Nobel a Landstainer, la "League of Nations" adopta su nomenclatura.¹⁰

Epstein y Ottenberg sugieren la posibilidad de que los grupos sanguíneos sean heredados. En 1910 Emil von Dungern y Ludwing Hirsfeld postulan la hipótesis de que los aglutinógenos A y B de las células presentan un patrón de herencia mendeliano.¹¹ Berstein, establece que A, B y O son formas alternativas de un solo *locus* genético, donde el producto recibe uno de tres alelos de cada padre, con la posibilidad de 6 genotipos y expresión de 4 fenotipos¹².



Desde 1911 se tenía conocimiento de la presencia de grupos débiles (subgrupos de A) y es en 1930 que Thomsen incluye en el modelo de Berstein dos alelos A1 y A2 en lugar de A y establece la teoría de los cuatro alelos (A1, A2, B y O) tratando de explicar el por qué algunas personas de grupo A producen aglutininas contra eritrocitos de personas del mismo grupo (subgrupos de A).¹³

En estos tiempos se contaba con anticuerpos de origen humano y lectinas con “afinidad” por antígenos A o B. Mediante técnicas de inmunohistoquímica se confirma la expresión de estos en diversas células y en secreciones, comprobándose también su presencia en bacterias y plantas...sin embargo su naturaleza química era elusiva.

Tratando de desentrañar este misterio, en la década de los 30's Landsteiner¹⁴ propone que están conformadas por un complejo aminoácido-carbohidratos. Para los 50's los trabajos de Watkins, Morgan y Kabat¹⁵ demuestran que azúcares sencillos inhiben la aglutinación de eritrocitos por lectinas, por ende, se sugiere un vínculo entre estos azúcares y la especificidad de los grupos sanguíneos. Por otro lado, Watkins y Morgan también utilizaron un extracto obtenido de bacterias y moluscos que actuaba como glicosidasa sobre los eritrocitos.^{16,17} Poco tiempo después se estableció la asociación entre:

- N-acetil-galactosamina con el grupo “A”;
- D-galactosa con grupo “B”, y
- L-fucosa con el “H”.

Los carbohidratos obtenidos a partir del fluido quístico de ovario se utilizaron para inhibir los anticuerpos Anti-A y Anti-B, y con estos datos concluyen que la naturaleza y estructura de los antígenos ABH es de oligosacáridos; posteriormente se demostró su presencia en la membrana de los eritrocitos.

Su expresión contradecía el dogma central de la biología molecular: “un gen una proteína”, así que Watkins, Morgan y Ceppellini proponen que los alelos A y B codifican dos glicosiltransferasas que son enzimas que permiten la transferencia del azúcar

inmunodominante específico (N-acetil-galactosamina y D-galactosa) a la sustancia precursora mediante un enlace glicosídico α 1-3.¹⁸ Este proceso se lleva a cabo en el paso que va del retículo endoplásmico rugoso al sistema de Golgi, como parte integral del mecanismo postraducción; cuando la transferencia es completa se genera un determinante antigénico.¹⁹

Desde 1907 Hektoen puntualizaba el posible daño de las isohemolisinas durante la transfusión de sangre, el cual puede ser evitado mediante la selección del donador aplicando la regla de Landsteiner, esto es, que sea del mismo grupo que el receptor. Esfuerzos similares son iniciados por Reuben Ottenberg a fin de establecer la prueba de compatibilidad pretransfusional. En 1954 la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) establece como obligatoria la prueba pretransfusional.²⁰

ESTRUCTURA QUÍMICA

Los antígenos de los grupos sanguíneos se localizan en diversas células, así como en secreciones y fluidos. Algunos de ellos se encuentran sólo en humanos y otros en diversas especies.

La especificidad del grupo sanguíneo de cualquier eritrocito se establece por la estructura química de sus determinantes antigénicos localizados en la superficie de la membrana. Para el Sistema ABO sus antígenos corresponden a biomoléculas que se conocen como sacáridos, glucanos o carbohidratos²¹.

Los azúcares que intervienen en la formación del grupo sanguíneo son la:

- Fucosa (Fuc),
- Galactosa (Gal),
- N-acetilgalactosamina (GalNac).

El azúcar inmunodominante específico para cada una de estas sustancias se une a la glucoproteína precursora del antígeno ABO estableciendo enlaces²² entre los azúcares:

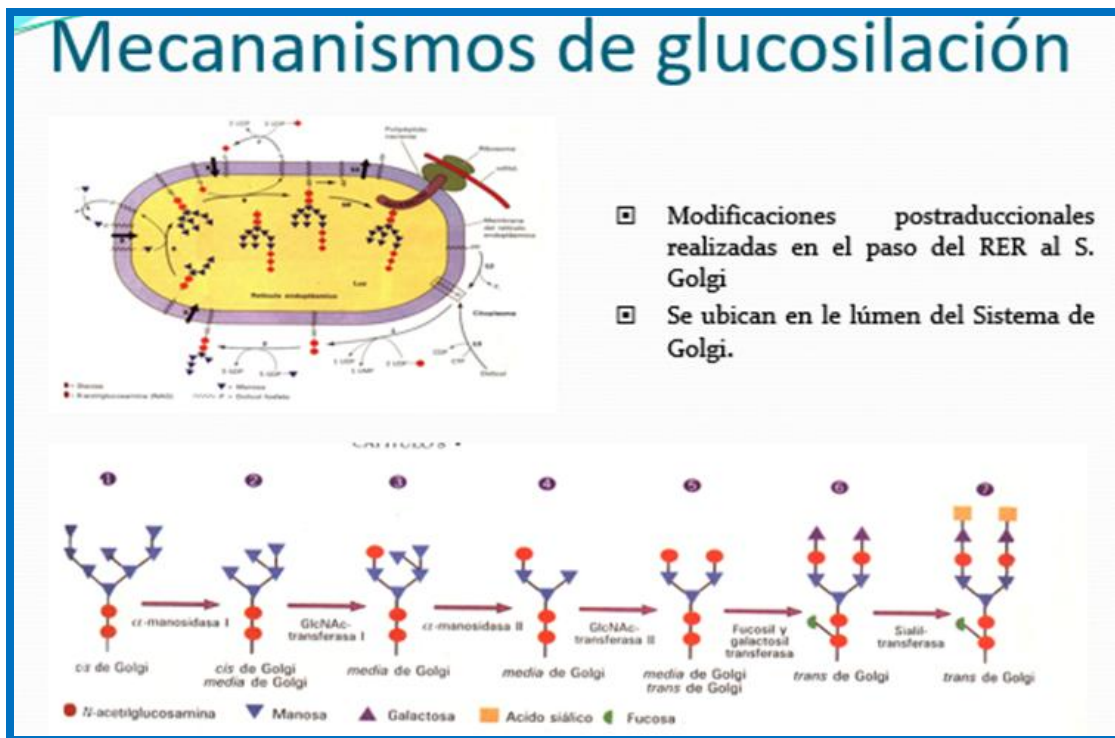
- β -D-galactosa (tipo 1) o
- N-Acetil glucosamina (tipo 2).

Los antígenos presentes en la superficie del eritrocito están formados por cadenas de tipo 2 ubicándose en proteínas integrales tipo Banda 3 y Banda 4.5; los oligosacáridos del tipo 1 están presentes en el plasma y tejidos de origen endodérmico: células epiteliales, linfocitos, plaquetas, diferentes órganos y secreciones.

Mecanismos de glicosilación ²³

Los patrones de glicosilación se definen por las glicosiltransferasas asignadas, su ubicación en la membrana del retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi, así como las glicosilaciones en las regiones de enlace -N sobre las proteínas nacientes y las glicosilaciones en las regiones de enlace -O inician en la cisterna CIS Golgi para terminar en la cisterna TRANS Golgi.²⁴

En el retículo endoplásmico rugoso se ensambla sobre una molécula de dolicol fosfato como intermediaria, un complejo formado por N-acetilglucosamina, manosa y glucosa. Mediante la acción de las glicosiltransferasas unidas a membrana se generan dos pentasacáridos conocidos como antígeno A y antígeno B.



Las glicosiltransferasas A y B son proteínas de membrana de tipo II ubicadas en el lumen del retículo endoplásmico y el compartimiento Golgi, aunque las formas solubles se encuentran en plasma y otros fluidos corporales. Su función es transferir un azúcar de un sustrato “donador” a uno “aceptor”. La enzima consiste en un dominio transmembranal corto, una región de tallo y un dominio catalítico que se extiende en el lumen Golgi. Por lo tanto, la síntesis de antígenos A y B se produce durante la glicosilación normal de proteínas y lípidos en el compartimiento Golgi. La sustancia precursora H es sintetizada por una de las dos fucosiltransferasas dependiendo del sustrato aceptor utilizado. El gen *FUT1* que codifica la fucosiltransferasa 1, es el principal responsable de la síntesis del antígeno H en los precursores de carbohidratos que se encuentran en el eritrocito. El gen *FUT2* estrechamente relacionado, codifica una fucosiltransferasa 2 que se expresa en células epiteliales.

DISTRIBUCIÓN SOBRE LA MEMBRANA

Los azúcares ABH se encuentran en lípidos (aproximadamente 10%) y proteínas (aproximadamente el 90%) en la superficie del eritrocito, así como en muchos tejidos y tipos celulares diferentes, incluyendo células epiteliales que recubren el lumen de las vías gastrointestinales, respiratorias y reproductivas, así como en las glándulas salivales y la piel. Esta amplia distribución es una característica común para muchos de los grupos sanguíneos de carbohidratos, que ha dado lugar al término grupo “histo-sangre” que a menudo se utiliza para reflejar esta amplia distribución. En consecuencia, se ha sugerido que estos antígenos, como los otros glucoconjugados, son importantes mediadores de la adhesión intercelular y de la señalización de membranas.

GENES ABO²⁵

El *locus* ABO se localiza en el brazo largo del cromosoma 9 en la región definida como 9q34.2.²⁶ La secuencia de nucleótidos que codifica a las transferasas A y B se extiende sobre 7 exones: 28 nucleótidos en el exón 1, 70 en el exón 2, 57 en el exón 3, 48 en el exón 4, 36 en el exón 5, 135 en el exón 6 y 691 (incluido el codón de terminación) en el exón 7²⁷ y genera un transcrito de 1062 pares de bases que se traduce en una proteína de 354 aminoácidos y 41 kD (kilodaltones), que varían entre sí en cuatro posiciones: 176, 235, 266 y 268. Arginina, glicina, leucina y glicina para la transferasa A y glicina, serina, metionina y alanina para la transferasa B.

El alelo O contiene la delección de un solo nucleótido en la posición 261 de una glicina, esto provoca una corrida en el marco de lectura y por ende una proteína sin actividad enzimática.^{28,29}

Los genes de A, B y O se localizan en forma alterna, la combinación heredada implicará la presencia de este *locus* en cada par de cromosomas heredados. Presentan un mecanismo de herencia mendeliano, en tanto los alelos A y B son codominantes, el alelo O presenta un rasgo recesivo en su transmisión.

La expresión del gen depende del mecanismo de regulación transcripcional que incluye elementos de activación-cis y activación-trans. La región activa se localiza a 4 kb del codón de inicio y contiene de 4 a 5 VNTR (*variable number of tandem repeats*), grupos de repetición de número variable de 43 pb que incluye una secuencia de unión al factor transcripcional CBF/NF-Y.³⁰ En 1990 Yamamoto describe las mutaciones que explican las diferencias en la especificidad del sustrato entre las transferasas para A y B, así como la inactividad para O.

Los dos exones principales, 6 y 7, contienen la mayor parte de la secuencia de codificación. La delección de nucleótidos únicos, que es la responsable de la pérdida de la actividad de la enzima en los alelos O, se encuentra en el exón 6. La primera de las siete sustituciones de nucleótidos, que distinguen a las transferasas A y B, reside en la codificación del exón 6. El exón 7 contiene seis sustituciones de nucleótidos, lo que resulta en cuatro sustituciones de aminoácidos que diferencian las transferasas A y B.

El intrón 6 presenta mutaciones alelo específicas. Con la aplicación de enzimas de restricción se han mostrado nuevas mutaciones grupo específico expresadas en la región externa del gen ABO. La descripción de alelos ABO híbridos ha permitido explicar la presencia de fenotipos inesperados, pero también ha complicado la visión que tenemos de este gen.

Los subgrupos ABO se distinguen por la disminución de las cantidades de antígenos en el eritrocito, por lo que el eritrocito del subgrupo A₂ tiene menos antígenos que el subgrupo A₁ (y así sucesivamente para los otros subgrupos A y B). Es importante señalar que la cantidad de antígenos depende de la actividad de la glicosiltransferasa.

Grupo ABO	No. de sitios antigénicos	
	Adulto	Recién nacido
A ₁	810,000-1,170,000	250,000-370,000
A ₂	240,000-290,000	140,000
A ₁ B	460,000-850,000	220,000
A ₂ B	140,000	
A ₃	35,000	
A _x	4,800	
A _{end}	3,500	
A _m	700	
A _{el}	100-1,400	
B	750,000	200,000-320,000
A ₁ B	430,000	
Sitios de H		
O	1,700,000	325,000
A, B, AB	70,000	

Tabla modificada de Dr. Mollison³¹ y Dr. Linares³²

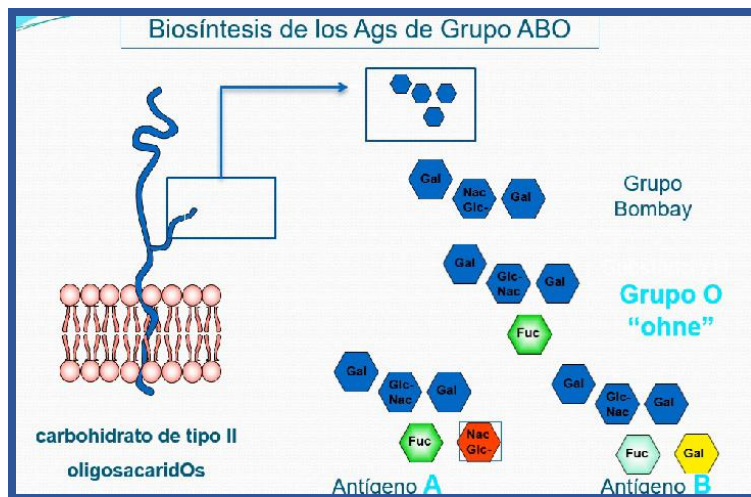
La sustancia H representa el precursor que bajo la influencia del gen A y B se convierte en el grupo A o B respectivamente y grupo AB.

El locus *Hh* se localiza en el brazo largo del cromosoma 19 en la posición 19q13.33; se ha denominado como *FUT1* que tiene una región codificable de aproximadamente 1200 pares de bases que se traduce en una proteína de 365 aminoácidos con un peso molecular de 35 a 60 kD; su forma inactiva homocigota es el fenotipo *hh*. La capacidad de secreción de las sustancias ABH para presentarse en diversos fluidos está controlada por los loci *Se* y *se* que son genéticamente independientes tanto de ABO como de *Hh*. Los individuos que tienen el alelo *Se* (rasgo dominante) en una o dos dosis se definen como secretores ABH; aquellos que son homocigotos para el alelo *se*, se definen como no secretores ABH; el gen *SE* (*FUT2*) está ubicado en el cromosoma 19 en estrecha cercanía con el locus *FUT1*.³³

GRUPO BOMBAY

El grupo sanguíneo *h/h*, también conocido como Oh (Bombay), es un tipo de sangre excepcional. Este fenotipo fue detectado por primera vez en Bombay, India por el Dr. Y. M. Bhende en 1952.³⁴ En el laboratorio, la sangre de este paciente frente a otras sangres reaccionó en forma fascinante de una manera nunca vista, el suero presentaba anticuerpos que reaccionaron con todos los eritrocitos de fenotipos ABO normales, en tanto que los eritrocitos parecían carecer de todos los antígenos del grupo sanguíneo ABO y no tener un antígeno suplementario, los individuos con el fenotipo Bombay (*hh*) no expresan antígeno H (presente en el grupo sanguíneo O). Es un fenotipo autosómico recesivo que se encuentra en 1 de cada 10,000 personas en India y 1 en un millón de personas en Europa. Las personas con este tipo de sangre solo pueden recibir sangre de otros donantes que también tienen deficiencia de H. Una transfusión de sangre del grupo O desencadenaría una reacción transfusional grave. Debido a que el antígeno H es el precursor de los antígenos del grupo sanguíneo ABO, si no se produce, los antígenos del grupo sanguíneo ABO tampoco se producen.

La lectina utilizada en la identificación de este raro grupo sanguíneo se extrae de la planta *Ulex europaeus*, la cual reacciona como un anti-H. El fenotipo Bombay resulta negativo con esta lectina.



DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

“Todos los seres humanos tenemos en los mismos *loci*, genes que codifican para la misma función. Esto indica que todos hemos evolucionado de un ancestro común y que una "raza" es sólo una población variable, en contraposición a la creencia tipológica y estática que la consideraba como un grupo homogéneo integrado por individuos con idénticas características. Los marcadores genéticos pueden corresponder a antígenos eritrocitarios (grupos sanguíneos), tales como el sistema ABO, dentro del cual destaca el hecho de que casi el 100% de los amerindios pertenecen al grupo O, pudiéndose calcular el grado de hibridación por la proporción de los genes A y B" (Dr. Salamanca, 1993).³⁵

Grupo	MESTIZOS VALLE DE MEXICO (CDMEX)			
	SIGLO XXI ³⁶	I.N.P. ³⁷	INCAN ³⁸	CNTS ³⁹
O	72.2	70.66	71.78	70.58
A	19.75	19.55	20.21	20.92
B	7.01	6.59	6.87	7.01
AB	1.22	1.19	1.24	1.18

SIGLO XXI: Banco de sangre. Centro Médico Nacional Siglo XXI; I.N.P.: Banco de Sangre del Instituto Nacional de Pediatría; INCAN: Banco de Sangre del Instituto Nacional de Cancerología; CNTS: Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea

Grupo	CUBA ⁴⁰	CAUCÁSICOS	AFRO-AMERICANOS	LATINOS	ASIÁTICOS
O	48.8	44	49	79	41
A	35.2	42	27	16	28
B	12.2	10	20	4	26
AB	3.6	4	4	<1	5

Tabla reformada de libro Medicina Transfusional⁴¹

DESARROLLO DE ANTÍGENOS

Los antígenos se expresan de manera desigual entre y dentro de las diferentes células y tejidos y en diferentes especies. A excepción de los humanos, solo los simios antropoides, el orangután y el gorila tienen antígenos ABO en sus glóbulos rojos, lo que sugiere que los glóbulos rojos son las últimas células durante la evolución en obtener los antígenos ABO.

En el ser humano el desarrollo de los antígenos A y B, se inicia en etapas tempranas de la vida fetal, aproximadamente a las 6 semanas de vida intrauterina y se va incrementando lentamente hasta alcanzar al nacimiento el 50% de sitios antigénicos que presenta un adulto. La expresión máxima se alcanza a los 3 años de vida. El adulto normal tiene aproximadamente 810,000-1,170,000 copias del antígeno A en la superficie del eritrocito y aproximadamente 750,000 copias del antígeno B.

En los grupos AB se hereda tanto el gen A como el B y el número de sitios antigénicos en el eritrocito para A es de 600,000 y para B de 700,000, debido a que la transferasa B es más eficiente que la A en la conversión de la sustancia H cuando ambas transferasas se encuentran juntas; esto se explica por el efecto del mayor impedimento estérico en el accionar de la transferasa A que en el de la B. El gen O es amorfo y no provoca la conversión de la sustancia H, por lo tanto, hay una concentración elevada de antígeno H.

Al igual que en otros sistemas de grupos sanguíneos, en el sistema ABO se presenta una expresión diferencial de la cantidad de antígeno sobre la membrana del eritrocito de un individuo, lo que da origen a los denominados fenotipos "débiles".

En la mayoría de los casos el nivel de antígeno ABO se define por el genotipo ABO (se clasifican como subgrupos ABO: A₂, A₃, A_m, A_x, A_{el}, etc.), pero en otros la cantidad de antígeno presente puede estar asociada a factores no genéticos en combinación con factores ambientales (fenotipos débiles ABO: A_{weak}).

Cabe mencionar que a pesar de las características específicas para algunos fenotipos no es posible distinguir serológicamente el fenotipo débil ABO de subgrupos de A, B y AB.

Hay una variedad de mecanismos conocidos y especulativos que pueden resultar en estos subgrupos /fenotipos débiles.⁴²

Mutaciones en el dominio catalítico de la glicosiltransferasa.⁴³

- Concentraciones normales de la proteína, dominio catalítico y función afectada.
 - Ejemplo: genotipo cisAB, que tiene una codificación de alelo tanto para la actividad A- como B-glicosiltransferasa.
 - Ejemplo: en subgrupos A₃, A_x y A_{el} muestran una disminución en la expresión de N-acetilgalactosamina que oscila entre el 36-86%.
- Mutaciones de la glicosiltransferasa fuera del dominio catalítico:⁴⁴
- Concentración y dominio catalítico normal de la proteína, pero con función alterada
 - Ejemplo: se construyó un sistema en células HeLa con la coexpresión de transferasas A y B con mutaciones fuera del dominio mostrando que pueden causar subgrupos débiles.
- Glicosiltransferasa insuficiente
- Transcripción normal del gen, pero mutación en gen regulador. Se genera proteína con función normal en baja concentración.
- Precursor insuficiente⁴⁵
- La concentración del antígeno H disponible es demasiado baja.
 - Los fenotipos parciales de H (para-Bombay), con mutaciones puntuales sin inactivación en el gen *FUT1*.
- Estructura precursora:
- En sangre de cordón umbilical la expresión débil de los antígenos A y B como consecuencia de la linealidad del antígeno I.

- Antígenos adquiridos⁴⁶
 - Algunos individuos con deficiencia de H pueden adquirir un fenotipo ABO débil del plasma, si son secretores de ABH (también conocidos como para-Bombay).
 - La transfusión de plasma puede dar lugar a un fenotipo ABO adquirido si el plasma era de un secretor ABO.

- Interrupción de la biosíntesis
 - Los pacientes LAD-II carecen de antígenos H, Le^a y Le^b. Al afectarse este transportador causa un defecto en el metabolismo de la fucosa que resulta en la falta de estructuras H (fenotipo Bombay)⁴⁷

- Glicosiltransferasas no ABO que fabrican antígenos ABO
 - La mayoría de las glicosiltransferasas muestran redundancia y degeneración:
 - Redundancia: más de una glicosiltransferasa puede tener la posibilidad de catalizar la transferencia de la misma molécula de carbohidratos al mismo receptor.
 - Degeneración: una enzima podría catalizar la transferencia a dos receptores diferentes y crear diferentes tipos de epítipo.

- Glicosiltransferasas ABO produciendo antígenos ABO incorrectos (degeneración)
 - Fenotipo B(A)⁴⁸ generado por una B-transferasa altamente eficaz que puede catalizar la transferencia de GalNAc(N-acetilgalactosamina) al receptor, generando determinantes A que son susceptibles de causar aglutinación con algunos reactivos anti-A.

- Quimera/Trasplante/Transfusión:
 - Trasplantes ABO incompatibles, poblaciones diferentes con una reacción de campo mixto.

- Infección⁴⁹
 - B-like

- Fisiología:
 - Durante el embarazo con recuperación espontánea al término del mismo.
 - Cáncer

- Manipulación artificial *in vitro*⁵⁰
 - Transfección de células precursoras

Como observamos los mecanismos que dan lugar a subgrupos débiles incluyen mutaciones sobre y fuera del dominio de la glicosiltransferasa, en tanto que los mecanismos que dan como resultado fenotipos débiles pueden incluir glicosiltransferasa o precursores insuficientes, adquisición secundaria de antígenos, interrupción en la biosíntesis, redundancia o degeneración de la glicosiltransferasa, quimera/trasplante/transfusión, infección o cambios fisiológicos y manipulación artificial.

SUBGRUPOS

La ISBT ha descrito diferentes fenotipos para los grupos A y B:⁵¹

- A₁, A₂, A₃, A_{weak}, A_x/A_{weak}, A_{finn}/A_{weak}, A_{bantu}/A_{weak}, A_m y A_{el}
- B: B, B₃, B_x/B_{weak}, B_{weak}, B_{el}

El orden en concentración decreciente del antígeno H en la superficie del eritrocito es: O>A₂>B>A₂B>A₁>A₁B.⁵²

En muchos bancos de sangre y/o laboratorios de inmunohematología además de la clasificación general y obligatoria del sistema ABO se utilizan lectinas para determinar los subtipos de A (su uso es opcional) y aunque también existen subtipos de B estos regularmente no se determinan. Actualmente es motivo de controversia porque existen posiciones diferentes en torno a esta subclasificación. Hay vasta bibliografía que apoya la idea de la poca utilidad o poco valor del uso de las lectinas, afirmando que solo resultarían útiles para la resolución de un caso con presencia de un anti-A1 y especialmente en aquellos pacientes con un anti-A1 activo a 37°C o simplemente consideran su uso completamente innecesario; pero también existe la contraparte que apoya el uso de estas lectinas para evitar una aloinmunización innecesaria.⁵³ Además entre los profesionales que laboran en los bancos de sangre y específicamente entre aquellos que trabajan en el laboratorio de inmunohematología, por un lado hay quienes afirman que el uso de lectinas para subclasificar a los individuos de grupo A es obsoleto y carece de importancia ya que dan poco aporte al proceso transfusional y por otro lado quienes las ocupan apoyan el uso de las mismas argumentando entre otras cuestiones:

- a) Con la subclasificación de A al transfundir sangre de grupo A₂ a individuos A₂ se evita o disminuye la sensibilización del paciente (aunque sabemos que los anti-A1 en su mayoría son anticuerpos naturales) y
- b) Se evita una reacción transfusional de individuos A₂ que han desarrollado un anti-A₁ activo a 37°C, no detectado en las pruebas pretransfusionales.

A decir verdad, al final lo importante es la seguridad del paciente y en nuestros centros de trabajo incluir o excluir la clasificación de los subgrupos de A dependerá en gran medida, por un lado, de la utilidad de la prueba, pero también de qué tan dispuestos estemos nosotros para robustecer nuestros protocolos de trabajo a fin de que aseguremos que si hacemos algún cambio sea en pro de fortalecer la seguridad transfusional.⁵⁴

Actualmente como lo hemos mencionado, la ISBT ha descrito hasta 9 diferentes fenotipos para el grupo A, sin embargo, en la rutina de trabajo, los bancos de sangre que usan lectinas solo clasifican como A₁ y A₂, la diferencia entre estos no solo es cuantitativa, también existen diferencias cualitativas y dentro del subtipo A₂ se engloban

a los grupos débiles. Para hacer esta clasificación se usan 2 diferentes lectinas; la lectina anti-A₁ que se extrae de las semillas *Dolichos biflorus* que aglutina a los eritrocitos A₁, cuya especificidad fue demostrada por Bird desde 1952 y la lectina anti-H que se extrae de *Ulex europaeus* que aglutina a los eritrocitos A₂.

ANTICUERPOS

Con el fin de explicar la presencia de los anticuerpos relacionados al sistema ABO, se generan 2 teorías. La primera enunciada en 1927 por Furuhashi⁵⁵ establecía que el anticuerpo al igual que el antígeno se expresaba bajo un estricto control genético y que estos se heredaban a la par, en tanto que, la segunda (en 1934) consideraba que los anticuerpos se generaban por inmunización de factores exógenos presentes en el ambiente,⁵⁶ esto es, las configuraciones que dan especificidades A y B en las moléculas de la membrana eritrocitaria son mimetizadas por otras entidades biológicas, por ejemplo: bacterias, polen etc., en tal forma que continuamente nos estaremos sensibilizando. Las pruebas experimentales al respecto fueron aportadas después de casi 25 años. Investigaciones de Springer⁵⁷ demuestran la presencia de estructuras en plantas y en varias cepas de bacterias Gram negativas⁵⁸ que mimetizan la actividad de los antígenos eritrocitarios. Con un toque de maestría, Springer⁵⁹ estableció un modelo experimental con pollos, los cuales se caracterizan por presentar isoaglutininas en forma natural. Los dividió en dos grupos de estudio, al primero se le aisló durante su desarrollo del medio ambiente, a diferencia del segundo que se le permitió estar en contacto con el medio. Posteriormente fueron sangrados y el suero obtenido se enfrentó a células de fenotipo conocido para probar la existencia o ausencia de aglutininas. Todos los animales experimentales del primer grupo fueron no productores, en tanto que los del segundo grupo fueron productores de isoaglutininas. Trabajos similares demostraron que en humanos opera el mismo mecanismo.

Debido a la presencia de estos anticuerpos, el sistema ABO es el más importante en medicina transfusional, ya que de manera regular están presentes anticuerpos dirigidos contra aquellos antígenos de los que carece un individuo, son activos a 37°C, característica que los hace adquirir una gran relevancia clínica.

GRUPO	AZÚCAR DOMINANTE	ANTICUERPO
A	N-acetilgalactosamina	Anti-B
B	D-Galactosa	Anti-A, Anti-A1
AB	N-acetilgalactosamina, D- Galactosa	---
O	Fucosa	Anti-A, Anti-B, Anti-A,B y Anti-A1

La naturaleza del anticuerpo presente suele ser de clase IgM, aunque también en menor proporción se detectan anticuerpos de tipo IgG e IgA,⁶⁰ el título varía dependiendo del grupo étnico, del suero, células empleadas y técnicas aplicadas.

Los anticuerpos presentan características comunes como son:

- Altamente hemolíticos (tanto las IgM como las IgG)
- Aglutinan eritrocitos en suspensión con solución salina a temperatura ambiente.

La naturaleza predominante del anticuerpo presente varía en función de su origen.⁶¹

Tanto los IgM, como los IgG del sistema ABO reaccionan con sus correspondientes antígenos a temperatura ambiente (20-24°C) o menores y ambos pueden activar el complemento a 37°C causando hemólisis. Se han documentado incompatibilidades menores entre anticuerpos transfundidos por plasma y eritrocitos del receptor, aunque la frecuencia es muy baja debido a la dilución de los anticuerpos transfundidos; es de importancia cuando se transfunden grandes cantidades de sangre total o plasma del grupo O a receptores de grupo A, AB, o B y en pacientes pediátricos. Los problemas más severos se presentan por plasmas que contienen anti-A₁.⁶²

Se considera que los anticuerpos del tipo IgM son los únicos sintetizados en el feto, detectándose en concentraciones que oscilan de 1/10 a 1/20 de la concentración normal, datos soportados en 3 series de fetos bajo estudio; los casos seleccionados se caracterizaron porque el producto tenía un grupo diferente al de la madre. Se obtuvieron los siguientes resultados.⁶³

- Serie de Thomaidis (1967) de 192 casos, 8 tenían aglutininas en el suero de cordón que no podían ser de origen materno.
- Serie Chatteraj 1968: de 33 casos, en 7 se detectaron anticuerpos de origen no materno.
- Serie Toivanen & Hirvonen: (1969): de 44 casos, 8 con anticuerpos de origen no materno.

Se establece que los recién nacidos no son capaces de sintetizar IgG, solo producen pequeñas cantidades de IgM. El Anti-A y el Anti-B que se encuentra en cordón de tipo IgG es adquirida de forma pasiva de la madre, ya que los recién nacidos tardan de 3 a 6 meses en generar estas isoaglutininas⁶⁴ y alcanzan su máxima concentración entre los 5 y 10 años. Algunos autores consideran que la concentración es superior en niñas que en niños; datos de laboratorio presentan títulos "normales" que oscilan entre 8-2048 para el anti-A y de 8-256 para el anti-B.

Curiosamente si consideramos al envejecimiento no como una vía programada, sino como un proceso estocástico resultante de la acumulación de daño somático que implica una pérdida sistémica de fidelidad molecular y por ende, las limitadas inversiones en mantenimiento y reparación que se seleccionan de manera evolutiva para asegurar la reproducción y el cuidado parental llevado a un control mínimo de la inflamación y el estrés oxidativo, esperaríamos una disminución en la producción y concentración de algunos anticuerpos. En contraposición de lo que generalmente se ha pensado, los adultos mayores presentan una disminución de anticuerpos de tipo IgM, no así los de tipo IgG.

Anti-A₁

El Anti-A₁ está presente como un aloanticuerpo en el suero del 1% al 8% de los individuos A₂ y en el 22% al 25% de los A₂B y a veces en individuos con otros subgrupos débiles de A.^{65, 66}

El Anti-A₁ regularmente tiene actividad a temperaturas bajas menores de 25°C y carece de importancia clínica, sin embargo, de forma eventual también se llegan a presentar anticuerpos Anti-A₁ de tipo IgG, activos a 37°C. La aparición de estos anticuerpos es tan ocasional que Peter D. Issitt y David J. Anstee afirman en su libro "APPLIED BLOOD GROUP SEROLOGY" que es muy probable que en su vida laboral muchos profesionales jamás se encuentren con un anti-A₁ activo a 37°C.⁶⁷

El hecho de que los anti-A₁ activos a 37°C se lleguen a encontrar de forma muy esporádica en los individuos A₂ o A₂B no les resta importancia clínica, son capaces de destruir de forma masiva la célula A₁. Existen varios casos reportados en los que el anti-A₁ ha sido claramente activo a 37°C y se ha registrado una destrucción extensa de las células A₁ *in vivo*.

El anti-A₁ transferido pasivamente a receptores A₂ o A₂B por la transfusión de sangre del grupo O puede causar la destrucción de glóbulos rojos A₁ o A₁B transfundidos posteriormente.⁶³

En el laboratorio de inmunohematología estos anticuerpos tienen que ser detectados por los tecnólogos mediante las pruebas de compatibilidad y en el caso de existir, el paciente deberá ser transfundido con eritrocitos de grupo A₂ u O.

En 2011 el departamento de Patología Melbourne, en Australia describen el caso de una mujer de 67 años, con diagnóstico de mieloma, post trasplante autólogo, grupo AB, que se transfunde con una unidad de aféresis plaquetaria B y un pool de plaquetas de grupo A, 11 días post trasplante su Hb es de 8.2g/dl, se transfunde concentrado eritrocitario A, a los 55 minutos y 60 ml transfundidos, presenta reacción transfusional. Se suspende transfusión. Se descarta error clerical en asignación de productos. En el laboratorio se obtienen los siguientes resultados: Coombs directo positivo, se eluye un anti-A₁. Rastreo de anticuerpos irregulares, negativo. Se establece grupo del paciente como A₂B. Estudios posteriores establecen adquisición del Anti-A₁ en forma pasiva asociado a la transfusión de aféresis plaquetaria B.⁶⁸ En este caso la paciente se recuperó.

En 2013 en Noruega se describe otro caso de reacción transfusional severa asociada a un anti-A₁ posterior a un trasplante alogénico de células madre con incompatibilidad menor: masculino de 53 años, grupo A Rh(D) positivo. Diagnóstico: síndrome mielodisplásico. Se transfunde con dos unidades O positivo y dos unidades A₁ positivo 4 y 2 semanas respectivamente antes del trasplante. No muestra actividad Anti-A₁. Doce días después del trasplante se detecta actividad Anti-A₁ y no es corroborado en posteriores estudios. El rastreo de anticuerpos irregulares es negativo. Coombs directo negativo en varias ocasiones. El donador es tipificado como O negativo, se establece la incompatibilidad menor, los títulos de Anti-A son IgM: 32; IgG: 128; en tanto los títulos de Anti-A₁ son IgM: 64 e IgG: 256. El paciente recibe terapia mieloablata y terapia

profiláctica para evitar enfermedad injerto vs huésped. El día 16 requiere transfusión, se infunde un concentrado de eritrocitos completo grupo A₁ positivo asignado mediante prueba cruzada electrónica. Presenta falla respiratoria, cardíaca y fallece. Se demuestra la presencia de un anticuerpo A₁ activo a 37°C.⁶⁹

En mayo del 2018 se publicó un caso en Ámsterdam: paciente femenino de 96 años con antecedentes de fibrilación auricular y fractura reciente que ingresa al hospital para tratamiento de anemia (Hb 6.4 g/dL) con grupo A₂ Rh(D) positivo. Se le da tratamiento con hierro intravenoso y transfusión de 2 concentrados eritrocitarios grupo A Rh(D) positivo. Anteriormente ya se había detectado la presencia de un anti-A₁ en esta paciente, pero no se investigó el rango térmico. La paciente falleció a causa de una reacción hemolítica transfusional severa debido a que ella tenía un anti-A₁ de tipo IgM de amplio rango térmico que no fue detectado en las recientes pruebas pretransfusionales de rutina (grupo sanguíneo y detección de anticuerpos).⁷⁰

ENFERMEDAD

Sin duda alguna el sistema ABO y sus anticuerpos asociados tienen alguna relación con microorganismos e infección. A la fecha no se ha demostrado una ventaja competitiva de algún fenotipo, excepto los antígenos asociados al sistema Duffy y su relación con la resistencia a la malaria.

La razón biológica del polimorfismo ABO continúa siendo desconocida, algunos investigadores proponen que sólo es un fenómeno evolutivo de equilibrio para mantener la ventaja de heterocigocidad para la supervivencia. A pesar de ello sigue siendo el grupo sanguíneo con más significancia clínica en humanos.

ASOCIACIÓN CON SALUD

Hay una gran cantidad de datos clínicos que documentan la participación de los grupos sanguíneos ABO en el desarrollo de diversos trastornos humanos, así como también la alteración del grupo ABO debido a ciertas patologías.

Una expresión débil de antígenos del sistema ABO se asocia a:

- Alteraciones en el cromosoma 9
- Síndromes preleucémicos
- Leucemias crónicas
- Síndromes mielodisplásicos
- Hematopoyesis por stress (Talasemia / Diamond-Blackfan)
- Edad

Sin embargo, los datos más consistentes provienen de estudios que analizan la asociación con neoplasias malignas y enfermedades cardiovasculares. Algunas causas son:

- Asociación a la hematopoyesis por estrés que induce una ramificación reducida de las cadenas de carbohidratos, y por lo tanto menos antígenos A, B, H y I.
- A menudo se observan cambios en las cadenas de azúcares durante la carcinogénesis, por lo que los antígenos ABH alterados pueden considerarse marcadores tumorales.
- La pérdida de antígenos A y B se han descrito en varios tumores sólidos.
- El antígeno B adquirido es una consecuencia de la infección microbiana en la que el GalNAc terminal del antígeno A es desacetilado por enzimas bacterianas, y por lo tanto se hace más similar a la Gal del grupo B.
- También existe una fuerte correlación entre la susceptibilidad a ciertas infecciones como son las formas más graves de la malaria (por *Plasmodium falciparum*)^{71,72} y el grupo ABO.
 - Los primeros reportes de la relación entre ABO y la malaria surgen hace más de 50 años⁷³.
 - El Dr. Carlson en 1994 postula que los efectos de ABO sobre la frecuencia, el tamaño y la fuerza de la formación de rosetas in vitro fue mayor con los glóbulos rojos del grupo A / AB, menor con los eritrocitos O e intermedia con los eritrocitos B^{74, 75}.
 - La formación de rosetas se caracteriza por la conexión de eritrocitos infectados por *P. falciparum* a eritrocitos no infectados formando un "aglomerado", que provoca la obstrucción de los vasos, impidiendo la corriente sanguínea.
 - Diversos autores consideran que la adherencia de los glóbulos rojos parasitados a otras células es fundamental para la fisiopatología de los síndromes graves de malaria (malaria cerebral, la insuficiencia respiratoria, la insuficiencia multiorgánica) y la muerte^{76, 77, 78, 79}.
 - Los glóbulos rojos parasitados se adhieren a la vasculatura a través de un proceso denominado "secuestro",^{80, 81, 82}
 - Se ha mostrado que el *P. falciparum* es único entre las especies de malaria en que los eritrocitos infectados expresan un determinante adhesivo, denominado proteína de membrana de eritrocitos *P. falciparum* (PfEMP-1)⁸³, está codificado por el genoma del parásito y se expresa en la superficie externa de los glóbulos rojos infectados y es a través de uno de sus dos componentes, el DBL-1α que tiene propiedades similares a la lectina, lo que le permite que se una principalmente a las células que portan oligosacáridos del grupo sanguíneo A y B⁸⁴, en tal forma que las rosetas formadas con los grupos sanguíneos A, B y AB son más grandes y más resistentes que las formadas por el grupo sanguíneo O.
- Cáncer: Fenotipos ABO se asocian con la susceptibilidad a numerosas enfermedades incluyendo cáncer, trombosis, y sangrado. Varios estudios han buscado la asociación entre el grupo sanguíneo ABO y el cáncer, sin embargo,

sólo hay evidencias en cáncer de páncreas y gástrico. La asociación con el cáncer de páncreas se remonta al estudio de 1960 de Aird,⁸⁵ en este se establece que el cáncer de páncreas es más común en personas del grupo A que en personas de los grupos B y O. En un estudio escandinavo,⁸⁶ en el que participaron más de un millón de donantes, a los que se les siguió hasta 35 años, demostró una magnitud similar de asociación con el grupo sanguíneo A, se hace evidente el efecto de protección del grupo O y la asociación con el alelo A₁. La evidencia sugiere que el aumento de la actividad de la glicosiltransferasa de A₁, confiere un mayor riesgo de cáncer de páncreas que el alelo A₂, esto se centra en el papel biológico de los glicanos, como mecanismo potencial para explicar la asociación entre la adhesión intercelular y la señalización de membrana, que son críticos para la progresión y propagación de células malignas. Curiosamente, los autores también encontraron que los sujetos con grupo A son más propensos a la infección por *H. pylori* que individuos de otro tipo de sangre ABO. Se realizó genotipificación a controles, y se informó que existe una asociación significativa para rs505922, un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) que se asigna al primer intrón del gen *ABO*. Wolpin⁸⁷ y su grupo concluyeron que el alelo A₁ confiere mayor riesgo que el alelo A₂, así como un efecto protector en el alelo O en relación con la propensión de desarrollar cáncer de páncreas. Por último, los datos de grandes estudios prospectivos de cohortes indican que el grupo sanguíneo ABO está asociado con el riesgo de desarrollar cáncer de piel, ovario y pulmón, mientras que no se encontró ninguna asociación con cáncer colorrectal y de mama.

- Factor de von Willebrand (FvW): Tradicionalmente a las estructuras asociadas al sistema ABO se les considera antígenos eritrocitarios, y como lo mencionamos en el apartado de “Distribución sobre la membrana” estos se expresan en una variedad de tejidos humanos que incluyen a epitelios, neuronas sensoriales, plaquetas y endotelio vascular.

Teóricamente, el grupo sanguíneo ABO puede alterar la tasa de síntesis o secreción de FvW por las células endoteliales y concomitante a ello, también los niveles del Factor VIII en plasma (dada la función protectora de este último); así mismo puede afectar las tasas de aclaramiento plasmático de FvW. En algunos estudios se establece que los niveles de FvW son aproximadamente 25% a 30% más altos en individuos que tienen un grupo sanguíneo distinto de O. Esto podría depender de las enzimas endoteliales A, B glicosiltransferasas, que añaden antígenos A y B a la cadena de glicano unida a N (Asn) del FvW en el compartimiento post-Golgi de las células endoteliales de diferentes lechos vasculares. Esta adición a la molécula de FvW podría, a su vez, influir en su nivel sanguíneo. Sigue sin estar claro si estas estructuras de carbohidratos son responsables de mediar el efecto del grupo sanguíneo ABO en los niveles de vWF plasmáticos. Se considera que los individuos con grupo sanguíneo O sintetizan FvW con menor tasa de glicosilación que hace más susceptible a la molécula a la acción de la enzima proteolítica ADAMTS-13, disminuyendo sus niveles en plasma. En tal forma que las personas con grupo sanguíneo tipo O, tienen una menor concentración de FvW seguidos por los grupos A y B, finalmente las personas tipo AB son quienes presentan mayor concentración. El 66% de las

variaciones en los niveles plasmáticos de FvW se asocian con mutaciones y el 30% con el efecto del grupo sanguíneo ABO.

- Defecto en el gen *GFTP*: Mutación puntual en el gen que codifica al transportador de fucosa-GDP ubicada en aparato de Golgi. Las estructuras hipofucosiladas incluyen ligandos para las moléculas de la adhesión de la familia de las selectinas que propicia la presencia de un defecto de adhesión de leucocitos (LAD II) que causa una inmunodeficiencia, además estos pacientes muestran retraso mental y defectos en el crecimiento lo que sugieren un papel de la fucosa en el desarrollo.⁸⁸

LABORATORIO^{89,90}

Para asignar la sangre y sus componentes para ser distribuidos y transfundidos en los pacientes es obligatoria una batería de pruebas para asegurar la compatibilidad inmunológica entre el donador y el receptor. A esta serie de estudios se les conoce como protocolo de pruebas pretransfusionales, se conforman por:

- Grupo ABO (prueba directa e inversa)
- Grupo Rh
- Rastreo de anticuerpos
- Prueba cruzada (serológico/computadora)

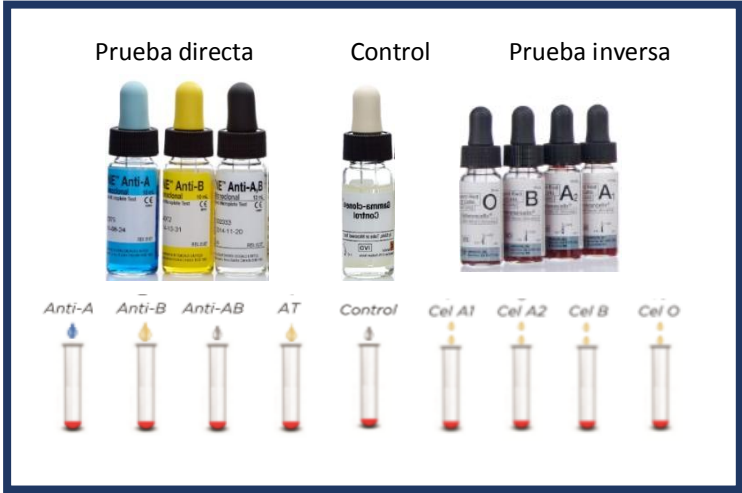
Se presentan diversas similitudes y diferencias entre los procedimientos aplicados en adultos y aquellos diseñados para pacientes pediátricos, uno de los más importantes es la cantidad de muestra permisible de tomar para su envío a laboratorio

La tipificación del grupo sanguíneo ABO⁹¹ se puede realizar en tubo, microplaca o en columnas de gel, no se recomienda emplear placa (portaobjetos).

La determinación del grupo sanguíneo se realiza en dos etapas:⁹²

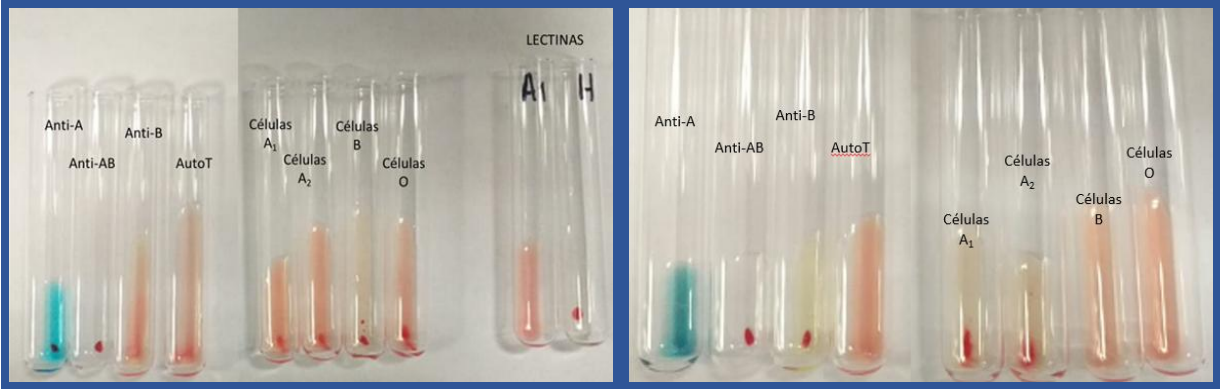
- Prueba directa o celular: Con ella se determina la presencia de antígenos en la superficie del eritrocito, utilizando reactivos de diversos orígenes como anticuerpos policlonales de origen humano que cada día están más en desuso o sueros comerciales con antisueros monoclonales que actualmente tienen mucho auge y comúnmente se usan en banco de sangre.
- Prueba inversa o sérica: consiste en desafiar los anticuerpos ABO circulantes en el plasma o suero contra eritrocitos de fenotipo conocido (A₁, A₂, B y O).

Deben realizarse ambas pruebas; la prueba directa o celular y la prueba inversa o sérica, sin olvidar incluir un autotestigo (ver imágenes).



Grupo A

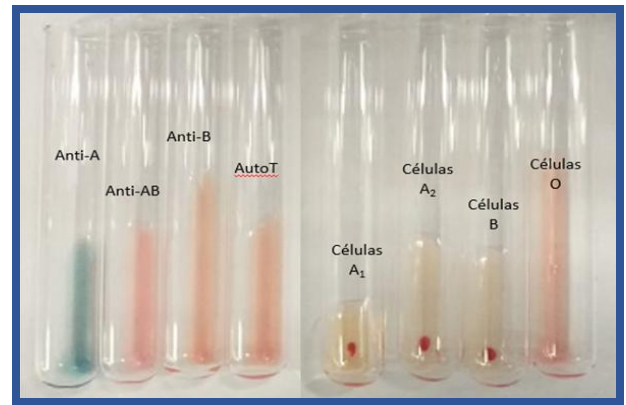
Grupo B



Grupo AB



Grupo O



Determinación de subgrupos

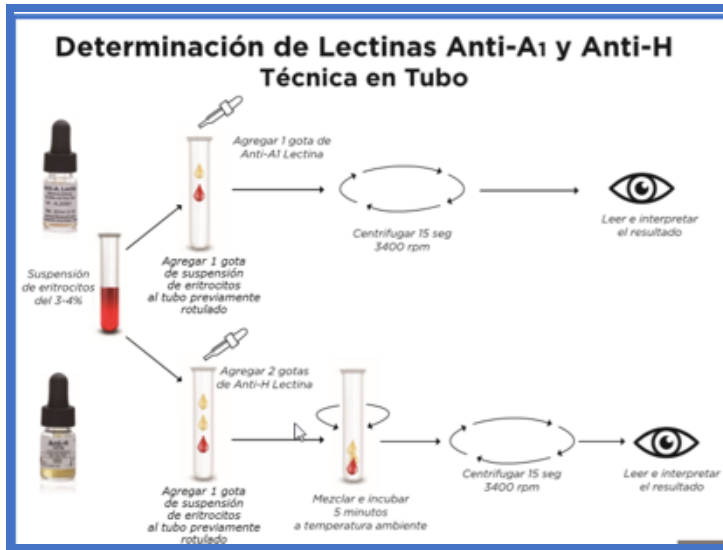
Las lectinas son proteínas de origen no inmune que tienen la característica de unirse a moléculas de carbohidratos, se encuentran en todos los tipos de organismos tales como plantas, hongos, animales, bacterias y virus⁹³ y tienen múltiples aplicaciones. Renkonen en 1948 demostró que la lectina extraída de la semilla *Vicia cracca* aglutinaba a los eritrocitos A más que los de B u O. Es en los años 50's cuando se publica que los extractos de las plantas pueden poseer especificidad de grupo sanguíneo (Bird 1959 y Boyd 1963).⁹⁴

Es en 1888 que Stillmark describe el fenómeno de hemaglutinación empleando extractos de semilla de castor (*Ricinus communis*).

En 1954, Boyd y Shapleigh⁹⁵ llamaron a estas proteínas "lectinas" de la palabra latina *legere* que significa "elegir" o "seleccionar". Hay aproximadamente 500 especies de plantas, donde las lectinas hemaglutinantes han sido documentadas.

Para la década de 1940's Boyd y Reguera trabajan con semillas que contenían aglutininas específicas para antígenos eritrocitarios. Con estos antecedentes en 1980 Goldstein⁹⁶ define a estas sustancias como proteínas o glicoproteínas fijadoras de carbohidratos que pueden ser obtenidas de semillas de plantas (cotiledones y endospermos).⁹⁷

De manera general con el uso de las lectinas subclasificamos a los individuos de grupo A o AB como A₁ y A₂ o A₁B y A₂B.



Resolución de discrepancias

Para que podamos considerar valido un resultado en la determinación de grupo ABO es necesario que exista una concordancia entre los resultados de la prueba directa y la prueba inversa.

Interpretación de Grupo ABO

Grupo Directo			Grupo Inverso				Control o Testigo	Interpretación Grupo
Anti-A	Anti-B	Anti-AB	A1	A2	B	O		
								A
								B
								AB
								O

Cualquier resultado diferente al esperado tiene que ser estudiado con el fin de aclarar cuál es el grupo ABO de la muestra analizada. Existen diferentes técnicas o herramientas que podemos usar en el laboratorio y que nos pueden ayudar o dar guía para tener un resultado certero, de manera muy general los mencionaremos y estos pueden ser:

- Repetir la prueba lavando con solución salina los eritrocitos problema.
- Incubar los tubos a temperatura ambiente y si la discrepancia no se resuelve, incubarlos a 4°C.
- Tratar los eritrocitos con enzimas.
- Realizar procedimientos de adsorción y de elución.
- Si los eritrocitos tienen un Coombs directo positivo fuerte, puede existir discrepancia que se resolverá removiendo la inmunoglobulina pegada al eritrocito mediante:
 - Lavado de eritrocitos con solución salina a 37°C
 - Tratar las células con difosfato de cloroquina.
 - Hacer una elución ácida modificada para no dañar el eritrocito.

Cuando el individuo que presenta la discrepancia es secretor, se pueden investigar las sustancias ABH en saliva mediante la siguiente técnica:



Debasish y colaboradores⁸¹ en un estudio realizado en 25,559 muestras de sangre de pacientes, dividieron las discrepancias encontradas en cuatro categorías principales:

- I, reacción inesperada en grupo inverso debido a una reacción débil o a la falta de anticuerpos

- II, reacción inesperada en grupo directo debido a baja expresión o ausencia de antígenos.
- III reacción inesperada asociada a proteínas plasmáticas que, entre otras reacciones pueden causar rouleaux.
- IV reacción inesperada asociada a autoanticuerpos fríos o isoaglutinas

Los autores enfatizan que la historia y el diagnóstico del paciente juegan un papel importante en la agrupación de ABO porque la enfermedad puede causar discrepancias de agrupación. Anemia hemolítica autoinmune (AHAI) (15.78%), LES (8.77%), anemia (10.52%) y tuberculosis (1.75%), neumonía (1.75%) se asociaron con autoanticuerpos fríos que causaron discrepancias en los grupos sanguíneos tanto en las pruebas de suero como en las pruebas de glóbulos rojos. El mieloma múltiple (1.75%) causa la formación de rouleaux que interfiere con la tipificación tanto directa como inversa. Entre los casos de aloanticuerpos fríos, las discrepancias se notaron en 5.26% de pacientes con enfermedad de células falciformes y 3.5% de pacientes con talasemia. En el grupo inverso se encontraron discrepancias en el carcinoma de vesícula biliar, linfoma e hipoproteinemia con una frecuencia de 1.75%, 3.5% y 1.75% respectivamente.

Cuando las discrepancias se deben a errores técnicos las fuentes comunes de estos errores se deben a una identificación incorrecta; muestra inadecuada, la confusión de muestras, la falta de adición de reactivos, reactivos contaminados, material sucio, equipos faltos de mantenimiento o no calibrados, etc.

El uso de técnicas moleculares es también una metodología a la que podemos recurrir en caso de una discrepancia o de la necesidad de corroborar un resultado, si bien el estudio del gen ABO no es una opción a la que todos los laboratorios tienen acceso ya que el costo sería muy elevado, es posible recurrir a centros de referencia que montan este tipo de pruebas y que cuando en la mesa de trabajo de un laboratorio no logramos darle solución a un problema de ABO podemos optar por la genotipificación.

CONCLUSIONES

A través de los procesos visibles de la naturaleza, tales como día y noche, verano e invierno, vida y muerte, los mexicas, igual que todos los pueblos mesoamericanos, concibieron el universo como cargado de energía.

La energía cósmica se vuelve peligrosa cuando entra en desequilibrio. La energía vital se concentra en ciertas partes del cuerpo, entre ellas la sangre, el corazón y la cabeza.

Siendo el sacrificio humano un deber sagrado contraído con el sol, una necesidad para el bien mismo de los hombres, y una transmutación por la cual de la muerte sale la vida, "Nada nace, nada vive si no es por la sangre de los sacrificados." ...SANGRE DE MI SANGRE. La sangre era alimento exclusivo de los dioses.

La sangre, con el sentido mágico religioso o carente de él, al emplearse desde baños terapéuticos hasta otros usos, siempre ha implicado un riesgo que el hombre ha

intentado abatir. Ejemplo de ello es la implementación de GRUPOS SANGUÍNEOS iniciando la era de la Bioseguridad con el Sistema ABO, igualmente la conjugación de diversos actores y acciones como son el aporte de la Genética clásica al identificar la segregación de los genes y la asociación con sus fenotipos correspondientes, o la Bioquímica tratando de relacionar las actividades de las proteínas con su estructura tridimensional y secuencia, así como los intentos de la Biología para asignarle a estas un espacio dentro de las funciones celulares. Y no menos importante es el impresionante desarrollo tecnológico a partir de la década de los 70's a nuestros días que ha permitido el análisis y la manipulación de genes y proteínas, dejando su impacto en la medicina moderna y en especial en banco de sangre.

Pareciera que el conocimiento del sistema ABO nos lleva a comprometernos y porque no decirlo, a enamorarnos del mundo de la medicina transfusional. Las reacciones transfusionales provocadas por los anticuerpos de este sistema fueron una de las razones más poderosas para que las pruebas pretransfusionales se consideraran obligatorias y para ese entonces nuestros conocimientos sobre sistemas sanguíneos estaba en realidad en sus inicios. Ahora con todo el desarrollo de las pruebas moleculares, pero sobre todo con la experiencia de muchos años, estamos entrando a una nueva época donde, en nuestros laboratorios de banco de sangre se implementarán nuevas pruebas y se eliminarán o sustituirán algunas otras, lo importante es insistir en minimizar el riesgo transfusional por pequeño que parezca. Nuestro gran compromiso como profesionales de la medicina transfusional es fortalecer la seguridad transfusional en favor de la vida de nuestros pacientes y el bienestar de nuestros donadores.

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Zmijewski CM. The ABO blood group system. En: Immunohematology. 2' ed. New York: Meredth Corporation.; 1986.p.56-84.
 - ² Schenkel Brunner H. "Intrduction" En: Human Blood Groups, Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity. New York: Springer-Verlag Wien 1995: p. 1-8.
 - ³ Hughnes-Jones NC, Gardner B. Red Cell Agglutination: The First Description by Creite (1869) and Further observations made by Landois (1875) and Landsteiner (1901). British Journal of Haem.2002;119:889-893.
 - ⁴ Gottlieb A.M. Karl Landsteiner, the Melancholy Genius: His Time and His Colleagues, 1868-1943. Trans Med Rev ,12(1),1998:18-27

-
- ⁵ Gröger H. Karl Landsteiner and Medical Science in Vienna Around 1900. The Significance of Laboratory Medicine for Clinical Medicine. *Vox Sang.*2000;78(s2):003-006.
- ⁶ Kyle RA, Shampo M. Stamp Vignette on medical science: Karl Landsteiner. *Mayo Clinic Proc.*2001;76:8.
- ⁷ Schwarz HP, Dorner F. Karl Landsteiner an his major contribution to haematology. *British Journal of Haem.*2003;121:556-565
- ⁸ Dunn PM. Gregor Mendel, OSA (1822-1884), founder of scientific genetics. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* 2003;88:F537- F539
- ⁹ Prof. Dr. Jorge Decaro, Dr. Felipe Lemos, Dr. Martín Magri. *Historia de la Medicina Transfusional*; 2010. Medilibros.com.
- ¹⁰ Giandgrande PLE. The History Of Blood Transfusion. *British Journal of Haem.*2000;110:758-767
- ¹¹ Owen Ray. Kart Landsteiner and the First Human Marker Locus. *Genetics.*2000;155:995-998.
- ¹² Crow J.F. Felix Bernstein and the First Human Marker Locus. *Genetics*1993;133:4-7
- ¹³ Watkins WM. The ABO blood group system: historical background. *Transf Med.*2001;11:243-265.
- ¹⁴ Landsteiner K, van der Scheer J. On the antigens of red blood corpuscles. The question of lipid antigens. *J Exp Med.*1924;38:427-437
- ¹⁵ Feizi T, Lloyd KO. An appreciation of Elvin A. Kabat (1914-2000): scientist, educator, and a founder of modern carbohydrate biology. *Glycobiology.*2001;11:15G-20G.
- ¹⁶ Watkins WM, Morgan WTJ. Specific inhibition studies relating to the Lewis blood group system. *Nature.*1957;180:1038-1040.
- ¹⁷ Watkins WM. A Tribute to Walter T. J. Morgan. *Trans Med.*2001;11:239-241.
- ¹⁸ Tilly CA, Crookston MC, Crookston JH, Shindman J, Schachter H. Human blood-group A- and H- specified glycosyltransferase levels in the sera of newborn infants and their mothers. *Vox Sang* 1978;34:8-13
- ¹⁹ Schenkel Brunner H. Biosynthesis of Glycocon u gates. En *Human blood groups. Chemical and biochemical' basis of antigen specificity.* New York: Springer-Verlag Wien; 1995.p. 16-27.
- ²⁰ Oberman HA. The Crossmatch. A Brief Historical Perspective. *Transfusion* 1981;21(6): 645-51.
- ²¹ Van Holde Mathews. Hidratos de carbono en *BIOQUIMICA*: Ed McGraw Hill Interamericana (2ª Edición, México) CAP 9 pp306-348.

-
- ²² Anstee, DJ. Blood group active surface molecules of the human red blood cell. *Vox Sang* 1990;58:1-20
- ²³ Stryer L; Berg J.M. Tymoczko J.L. Carbohidratos. En *Bioquímica*. 5ª Ed. Ed- Reverte México 2002
- ²⁴ Shenkel Brunner H. HUMAN BLOOD GROUPS. CAP 3: BIOSYNTHESIS OF GLYCOCONJUGATES .pp16-27
- ²⁵ Yamamoto F. Cloning and regulation of the ABO genes. *Trans Med*.2001;11:281-294.
- ²⁶ https://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Table_of_blood_group_systems_v6.0_6th_August_2019.pdf
- ²⁷ Miyako Yamamoto, Emili Cid and Fumiichiro Yamamoto. ABO blood group A transferases catalyze the biosynthesis of FORS blood group FORS1 antigen upon deletion of exon 3 or 4. *BLOOD ADVANCES*. 26 December 2017, volume 1, number 27
- ²⁸ Yamamoto F. Molecular Genetics of the ABO histo-blood group system. *Vox Sang* 1995;69:1-7.
- ²⁹ Bennett EP, Steffensen R, Clausen H, Weghuis DO., Vankessel AG. Genomic cloning of the human histo-blood group ABO locus. *Biochem Biophys Res Com* 1995;69:1-7.
- ³⁰ Kominato Y, Tsuchiya T, Hata N, Takizawa H, Yamamoto F. Transcription of Human ABO histo-blood group genes is dependent upon binding of transcription factor CBF/NF-Y to minisatellite sequence. *J Biol Chem*.1997;272:25890-25898
- ³¹ Kein HG; Anstee DJ.(2005). ABO, Lewis and P groups and Ii antigens. In *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine*. United Kindom. 11th ed. Cap 4:114-162
- ³² Linares G.J.(1986) Sistema ABO. En *Inmunoematología y transfusión*. Caracas, Venezuela. Ed Cromotip C.A, Cap 5:64-90
- ³³ Costache M, Cailleau A, Fernandez-Mateos P, Oriol R, Mollicone R. Advances in molecular genetics of (-2 and (.3/4fucosyltransferases. *Transfus Clin Biol* 1997;4:367-82
- ³⁴ Bhende YM, Deshpande CK, Bhatia HM, et al. A "new" blood group carácter related to the ABO system. *Lancet*.1952;1(6714):903-904.
- ³⁵ Salamanca FG. Citogenética de la población. En: *Citogenética humana*. México: Editorial Médica Panamericana; 1993.p.201-10.
- ³⁶ Quintanar GE. Uso del panel de eritrocitos de fenotipo conocido, experiencia nacional. En *Memorias de las jornadas científicas del Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional SXXI*, del 12-14 Junio de 1997.p.25-48.
- ³⁷ Guzmán RFJ; Aguilar EDV; Escamilla GG; Ramírez QV; Breton DME; Vianney NL. Prevalencia de fenotipo RH y SABO en donantes del Banco de Sangre del Instituto Nacional de Pediatría. *Rev Mex Med Tran*. Vol 3, Supl. 1 pp S101. Mayo-Agosto 2010

-
- ³⁸ Ramírez ER; Guzmán VE; Juárez SV; Rivas GR. Estudio retrospectivo de enero a diciembre de 1998 de grupos sanguíneos ABO y Rh (D) en donadores de Sangre del Instituto Nacional de Cancerología. Memorias. III Congreso Iberoamericano de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre. Manzanillo Colima México. 1999
- ³⁹ De la OBM; Castro PMI Estudio retrospectivo de la frecuencia de sistema ABO y Rh (D) en donadores deL CNTS en el período de enero de 1997 /agosto de 1999. Memorias. III Congreso Iberoamericano de Medicina Transfusional y Bancos de Sangre. Manzanillo Colima México. 1999
- ⁴⁰ González SR, Bencomo HB, Valdes YA, Martínez SM, Rivero JR.Fenotipos Débiles del antígeno A (sistema ABO de grupos sanguíneos) en donantes de sangre. Rev Cubana Hematol Hemoter.1998;14:97-100.
- ⁴¹ Escamilla GG; Contreras TEL; Radillo GA. "Sistema ABO" en Medicina transfusional.(2006). 2ª Ed. Editorial Prado. México. Cap 6:95-126.
- ⁴² Seltsam A, Blasczyk R: Missense mutations outside the catalytic domain of the ABO glycosyltransferase can cause weak blood group A and B phenotypes. Transfusion. 2005;45: 1663-9.
- ⁴³ Mifsud NA, Watt JM, Condon JA, Haddad AP, Sparrow RL: A novel cis-AB variant allele arising from a nucleotide substitution A796C in the B transferase gene. Transfusion. 2000;40: 1276-7
- ⁴⁴ Mollicone R, Reguigne I, Kelly RJ, Fletcher A, Watt J, Chatfield S, Aziz A, Cameron HS, Weston BW, Lowe JB: Molecular basis for Lewis alpha(1,3/1,4)-fucosyltransferase gene deficiency (FUT3) found in Lewis-negative Indonesian pedigrees. J Biol Chem.1994/;269: 20987-94.
- ⁴⁵ Fernandez-Mateos P, Cailleau A, Henry S, Costache M, Elmgren A, Svensson L, Larson G, Samuelsson BE, Oriol R, Mollicone R: Point mutations and deletion responsible for the Bombay H null and the Reunion H weak blood groups. Vox Sang. 1998;75: 37-46.
- ⁴⁶ Hult AK, Olsson ML: Many genetically defined ABO subgroups exhibit characteristic flow cytometric patterns. Transfusion. 2010;50: 308-23.
- ⁴⁷ van de Vijver E1, Maddalena A, Sanal Ö, Holland SM, Uzel G, Madkaikar M, de Boer M, van Leeuwen K, Köker MY, Parvaneh N, Fischer A, Law SK, Klein N, Tezcan FI, Unal E, Patiroglu T, Belohradsky BH, Schwartz K, Somech R, Kuijpers TW, Roos D. Hematologically important mutations: leukocyte adhesion deficiency (first update). Blood Cells Mol Dis. 2012 Jan 15;48(1):53-61.
- ⁴⁸ Daniels G: " ABO, H and Lewis systems" en Human blood groups. 3ra edn. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd; 2013 pp 11-94
- ⁴⁹ Cameron C, Graham F, Dunsford I, Sickles G, Macpherson CR, Cahan A, Sanger R, Race RR: Acquisition of a B-like antigen by red blood cells. Br Med J. 1959;2: 29-32.
- ⁵⁰ Frame T, Carroll T, Korchagina E, Bovin N, Henry S: Synthetic glycolipid modification of red blood cell membranes. Transfusion. 2007;47: 876-82

-
- ⁵¹ https://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Working_parties/WP_on_Red_Cell_Immunogenetics_and/001_ABO_Alleles_v1.2.pdf revisado 19/04/2020
- ⁵² Race RR, Sanger R. The ABO blood groups. En: Blood groups in man. Oxford, (Blackwell Scientific Publications; 16th ed. 1975.p.891.
- ⁵³ Frecuencia de subgrupos del antígeno A en donantes voluntarios de sangre Katherine Parra-Jaramillo y Rosa F. Chiriboga-Ponce DOI://dx.doi.org/10.24875/GMM.17002739
- ⁵⁴ Catillo T.R. ¿Es importante la determinación de los subtipos de grupo A?. Rev Mex Med Tran, Vol. 11, Supl. 1, pp S35-S60 • Mayo - Agosto, 2018
- ⁵⁵ Watkins, WM. The ABO blood group system: historical background. Trans Med, 2001,11;243-265
- ⁵⁶ Dupon, M. Contribution á l'étude des antigens des globules rouges. Archives of int. med. Exp.1934,9.133-167.
- ⁵⁷ Springer, G F. Relation of blood group active plant substances to human blood groups. Acta Haematologica, 1958:20;147-155
- ⁵⁸ Spinger, GF, Williamson, P, Brands, WC. Blood group activity of Gram-negative bacteria. Journal Exp Med, 1961;113:1077-1093
- ⁵⁹ Spinger, GF, Horton RE, Forbes M. Origin of anti-human blood group B agglutinins in white leghorn chicks. Journal Exp Med, 1958;113:221-244
- ⁶⁰ Mollison's. Blood Transfusion in Clinical Medicine. Harvey G. Klein, David J. Anstee, 11a edición 2005, pp124
- ⁶¹ Turgeon M L. The ABO Blood Group System. En Fundamental of immunohematology. Theory and Technique. 2nd ed Ed. Williams & Wilkins. Cap.4. pp87-109
- ⁶² Bravo Lindoro AG. Reacción hemolítica aguda. Rev Mex Med Tran, Vol. 3, Núm. 1, pp 18-21. Enero - Abril, 2010
- ⁶³ Mollison PI. Grupos ABO, LEWIS, li y P. en Transfusión de sangre en medicina clínica.7ª edición.(editorial REVERTE), cap.7,pp327-394
- ⁶⁴ Michel AS. The ABO Blood Group System. En: Quinley, ED, editor. Philadelphia USA: Immunohematology J.B. Lippincott Company, Philadelphia USA. 1998.p.91-107
- ⁶⁵ Klein HG, Anstee J. "ABO, Lewis and P groups and li Antigens" in Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine. Blackwell Publishing. 11a edición 2005 p126-127
- ⁶⁶ Reid ME, Lomas-Francis C, Olsson ML. "ABO Blood Group System" in The blood group Antigen. Facts Book. Academic Press , London England. 3th Ed. 2012. pp48-49

-
- ⁶⁷ Issitt PD; Anstee DJ(1998). The ABO and H Blood Group Systems in APPLIED BLOOD GROUP SEROLOGY . 4 ed. Durham, North Carolina USA. Cap 8:175-234
- ⁶⁸ Preece J, Magrin G, Webb A, Akers C, Davis A. A bloody mistake: unrecognized warm reactive anti-A1 resulting in acute hemolytic transfusion reaction. *Trans.* vol 55, may 2011
- ⁶⁹ Akalin, Ca, Haugaa, H, Galgerud A, Brinch L. Severe hemolytic transfusion reaction due to antiA1 following allogeneic stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. *Trans and Apheresis Science* 48(2013)63-66
- ⁷⁰ Floris Helmich, Inge Baas, Peter Ligthart, Milou Bosch, Femke Jonkers, Masja de Haas and Fedde van der Graaf. Acute hemolytic transfusion reaction due to a warm reactive anti-A₁. *Transfusion* vol 58, May 2018
- ⁷¹ Manchado P; Estólio dRV; Mendes C; Arez AP. La contribución de los polimorfismos humanos del eritrocito en la protección contra la malaria. *Rev Pan-Amaz Saude* 2010; 1(4):85-96
- ⁷² Cserti CM, Dzik WH. The ABO blood group system and Plasmodium falciparum malaria. *Blood.* 2007;110(7):2250-2258
- ⁷³ Athreya BH, Coriell LL. Relation of blood groups to infection. I. A survey and review of data suggesting possible relationship between malaria and blood groups. *Am J Epidemiol.* 1967;86(2):292-304.
- ⁷⁴ Carlson J, Wahlgren M. Plasmodium falciparum erythrocyte rosetting is mediated by promiscuous lectin-like interactions. *J Exp Med.* 1992;176(5):1311-1317.
- ⁷⁵ Barragan A, Kremsner PG, Wahlgren M, Carlson J. Blood group A antigen is a coreceptor in Plasmodium falciparum rosetting. *Infect Immun.* 2000May;68(5):2971-2975.
- ⁷⁶ Chotivanich KT, Udomsangpetch R, Pipitaporn B, et al. Rosetting characteristics of uninfected erythrocytes from healthy individuals and malaria patients. *Ann Trop Med Parasitol.* 1998;92(1):45-56
- ⁷⁷ Pain A, Ferguson DJ, Kai O, et al. Platelet-mediated clumping of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes is a common adhesive phenotype and is associated with severe malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(4):1805-1810
- ⁷⁸ Kirchgatter K, Del Portillo HA. Clinical and molecular aspects of severe malaria. *Anais da Academia Brasileira de Ciências.* 2005;77(3):455-475
- ⁷⁹ Miller LH, Baruch DI, Marsh K, Doumbo OK. The pathogenic basis of malaria. *Nature.* 2002; 415(6872):673-679
- ⁸⁰ Ho M, Hickey MJ, Murray AG, Andonegui G, Kubes P. Visualization of Plasmodium falciparum-endothelium interactions in human microvasculature: mimicry of leukocyte recruitment. *J Exp Med.* 2000;192(8):1205-1211.

-
- ⁸¹ Fernandez V, Treutiger CJ, Nash GB, Wahlgren M. Multiple adhesive phenotypes linked to rosetting binding of erythrocytes in *Plasmodium falciparum* malaria [published correction appears in *Infect Immun* 2000 Apr;68(4):2391]. *Infect Immun*. 1998;66(6):2969-2975.
- ⁸² Serghides L, Smith TG, Patel SN, Kain KC. CD36 and malaria: friends or foes?. *Trends Parasitol*. 2003;19(10):461-469.
- ⁸³ Smith JD, Gamain B, Baruch DI, Kyes S. Decoding the language of var genes and *Plasmodium falciparum* sequestration. *Trends Parasitol*. 2001;17(11):538-545.
- ⁸⁴ Chen Q, Heddi A, Barragan A, Fernandez V, Pearce SF, Wahlgren M. The semiconserved head structure of *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 mediates binding to multiple independent host receptors. *J Exp Med*. 2000;192(1):1-10.
- ⁸⁵ Aird, I, Derek R, Lee R, Fraser RA. ABO Blood Groups and Cancer Oesophagus, Cancer of Pancreas, and Pituitary Adenoma. *Br. Med. J*. 1960 Apr 16;1(5180):1163-1166
- ⁸⁶ Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2010;172(11):1280-1285.
- ⁸⁷ Wolpin BM, Kraft P, Xu M, Steplowski E, Olsson ML, Arslan AA, Bueno-de-Mesquita HB, Gross M, Helzlsouer K, Jacobs EJ, LaCroix A, Petersen G, Stolzenberg-Solomon RZ, Zheng W, Albanes D, Allen NE, Amundadottir L, Austin MA, Boutron-Ruault MC, Buring JE, Canzian F, Chanock SJ, Gaziano JM, Giovannucci EL, Hallmans G, Hankinson SE, Hoover RN, Hunter DJ, Hutchinson A, Jacobs KB, et al: Variant ABO blood group alleles, secretor status, and risk of pancreatic cancer: results from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010, 19:3140–3149
- ⁸⁸ Wild M.K; Lühn K; Marquardt T.; Vestweber D: Leukocyte Adhesion Deficiency II: Therapy and Genetic Defect. *Cells Tissues Organs* 2002;172:161–173
- ⁸⁹ Fung, MK; Grossman BJ, Hillyer CD; Westhoff CM.(2014) *Manual Técnico AABB*. Traductor Sosa D;Blumetti. 18 ed, AAHITC. Buenos Aires, Argentina
- ⁹⁰ Gorostieta, HAL; Tavira MML; Portillo LL; Castillo TR. (2015) *Manual de Técnicas de Inmunohematología*.
- ⁹¹ Sandler SG, Langeberg A, Avery N, Mintz PD. A fully automated blood typing system for hospital transfusion services. *Transfusion*.2000;40:201-207.
- ⁹² Schenkel Brunner Helmut. ABO(H). En: *Human Blood Groups. Chemical and biochemical basis of antigen specificity*. New York: Springer-Verlag Wien:1995.p.47-145.
- ⁹³ Ingale AG, Hivrale AU. Plant as a plentiful reserve of lectin. *Plant Signal Behav*.2013;8:e26595. [PMCID: PMC4091380] [PubMed: 24084524]
- ⁹⁴ Mollison's. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*. Harvey G. Klein & David J. Anstee. 2011. 11th edition

-
- ⁹⁵ Boyd WC, Shapleigh E. Specific precipitating activity of plant agglutinins (Lectins) Science. 1954;119:419. [PubMed: 17842730]
- ⁹⁶ Goldstein IJ. What should be called lectin. Nature, 1980;285:66-68.
- 97 Hernández DP, Martín GO, Rodríguez PVY, Ganem BFA. Aplicaciones de las lectinas. Rev Cubana Hematol Hemoter. 1999;15:91-95.