



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

ISSN: 1851-6114

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Argentina

Gallegos Barrera, Catherine E.; Chiriboga-Ponce, Rosa F.

Prevalencia del antígeno D “débil” y su clasificación fenotípica en donantes voluntarios de sangre

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 54, núm. 1, 2020, -Marzo, pp. 55-60

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53563408010>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Prevalencia del antígeno D “débil” y su clasificación fenotípica en donantes voluntarios de sangre

► Catherine E. Gallegos Barrera^{1a}, Rosa F. Chiriboga-Ponce^{2a,b*}

¹ Bioquímica Clínica.

² Master en Salud Pública.

^a Facultad de Medicina, carrera de Bioquímica Clínica, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Avenida 12 de Octubre 1976 y Roca. Quito. Ecuador.

^b Centro de Investigación para la Salud en América Latina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Calle San Pedro y Pambahacienda sector San Pedro del Valle-Nayón. Quito. Ecuador.

* Autor para correspondencia.

Resumen

En el campo de la medicina transfusional la correcta identificación de los fenotipos del sistema Rh y en especial del antígeno D debe ser de manera inequívoca por su relevancia clínica. El antígeno D tiene variantes denominadas D parcial, D débil y DEL, las que se producen por mutaciones de los alelos *RHD/RHCE* o por una supresión en la expresión fenotípica. Se trató de un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal en el que se realizó una revisión de registros primarios durante el período 2011-2014 validados de acuerdo con el protocolo de Hernández-Sampieri R. Se utilizó estadística descriptiva mediante la aplicación del *software* informático SPSS versión 22.0 y se estableció la relación entre variables independientes a través del análisis estadístico de *Chi-cuadrado*. Se determinó una prevalencia de donantes RhD negativos de 1,8 a 2,5% y RhD débil de 1,79 a 2,28%. La fenotipificación serológica permitió identificar que los tipos 2 y 5 eran los más frecuentes. También se estableció la existencia de aloinmunización por anti-D, anti-C y anti-E. Se estableció de esta manera la existencia de D débil y una importante aloinmunización en la población de donantes de sangre tipificados como D negativo y D débil, por lo que se recomienda implementar un algoritmo de identificación del antígeno D en servicios de medicina transfusional.

Palabras clave: Antígeno D; Fenotipificación Rh; Prevalencia de antígeno D; Antígeno D débil

Prevalence of “weak” D antigen and its phenotypic classification in voluntary blood donors

Abstract

In the field of transfusion medicine, the correct identification of the phenotypes of the Rh system and especially of the D antigen must be unequivocal for clinical relevance. The D antigen has variants called partial D, weak D and DEL. These are produced by mutations of the RHD/RHCE alleles or a suppression in phenotypic expression. The objective of this study was to establish the frequency of weak D antigen in the population of blood donors from 17 Ecuadorian states and their phenotypic combinations. It was a descriptive, retrospective cross-sectional study performed during the 2011-2014 period and validated with primary records in accordance with the Hernández-Sampieri R protocol. A descriptive statistics through the ap-

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

plication of SPSS computer software version 22.0 was used and the relationship between independent variables through the Chi-square statistic method was established. A prevalence of RhD negative donors from 1.8 to 2.5% and weak D 1.79 to 2.28% was observed. The serological phenotyping made it possible to identify that type 2 and 5 were the most frequent. The presence of alloimmunization by anti-D, anti-C and anti-E was also established. Besides, the presence of weak D types and significant alloimmunization in the donor population of blood typed as D negative and weak was established, so it is recommended to implement an algorithm for the identification of D antigen in transfusional medicine services.

Keywords: *D antigen; Rh phenotyping; Prevalence of D antigen; Weak D antigen*

Prevalência do antígeno D “fraco” e sua classificação fenotípica em doadores voluntários de sangue

Resumo

No campo da medicina transfusional, a correta identificação dos fenótipos do sistema Rh e especialmente do antígeno D deve ser inequívoca devido a sua relevância clínica. O antígeno D tem variantes chamadas de D parcial, D fraca e DEL, as quais são produzidos por mutações dos alelos RHD/RHCE ou por uma supressão na expressão fenotípica. O objetivo deste estudo foi estabelecer a frequência do antígeno D fraco em uma população de doadores de sangue de 17 províncias equatorianas e suas combinações fenotípicas. Foi um estudo descritivo, retrospectivo de corte transversal em que se realizou uma revisão dos registros primários validados de acordo com o Protocolo Hernández-Sampieri R durante o período 2011-2014. Utilizou-se estatísticas descritivas através da aplicação do software informático SPSS versão 22.0 e a relação entre variáveis independentes através da análise estatística de qui-quadrado. Foi determinada uma prevalência de doadores RhD negativos de 1,8 a 2,5% e RhD fraco de 1,79 a 2,28%. A genotipagem serológica permitiu identificar que os tipos 2 e 5 são os mais frequentes. A existência de alo imunização por anti-D, anti-C e anti-E também foi estabelecida. A existência de D fraco e uma alo imunização significativa na população de doadores de sangue tipificados como D negativo e fraco, por isso é recomendado implementar um algoritmo de identificação do antígeno D em serviços de medicina transfusional

Palavras-chave: *Antígeno D; Fenotipagem Rh; Prevalência de antígeno D; Antígeno D fraco*

Introducción

En los servicios de medicina transfusional, la identificación de los fenotipos del antígeno D es parte de la seguridad en las transfusiones de sangre. Una de las técnicas de tipificación es el uso de antisueros monoclonales anti-D que permite determinar la expresión de este antígeno en la superficie de los eritrocitos (1). Existen variantes del antígeno D categorizadas como fenotipos D débil, D parcial y DEL (2). La variante D débil se produce por una mutación puntual en la región intracelular del gen *RHD* y macroscópicamente se refleja en cantidades reducidas en relación con el antígeno D normal (1). En Estados Unidos, un fenotipo D débil es identificado cuando se produce una reactividad de aglutinación $\leq 2(+)$ con un antisuero anti-D, pero al ser enfrentado con antiglobulina humana se produce una fuerte reacción que confirma la existencia de una variante D conocida como D débil (3). En Europa la definición de D débil es sinónimo de que no se ha identificado aún la

variante del antígeno, en contraste con el Reino Unido e Irlanda donde utilizan reactivos monoclonales anti-D y cualquier reacción $\leq 2+$ es remitida al laboratorio de referencia para ser ensayados en un panel de 12 reactivos anti-D IgG para la identificación de fenotipos serológicos D débiles (3). Por lo tanto, la prevalencia de variantes de antígenos D puede aumentar o disminuir de acuerdo con el tipo de reactivo utilizado.

Los donantes de sangre tipificados como D débil son tratados como RhD positivos y los receptores y mujeres embarazadas son manejados como RhD negativos (3). La tipificación molecular ha permitido determinar inequívocamente los tipos del antígeno D y de esa manera clasificarlos de forma inequívoca como RhD positivo. Así se elimina el uso de inmunoglobulinas Rh y se evita el desabastecimiento de los bancos de sangre por la limitación del uso de sangre RhD negativa (1). Sin embargo, los costos de la biología molecular impiden su inclusión en el algoritmo, por lo que la fenotipificación serológica puede ser una de las mejores opcio-

nes para los bancos de sangre. Hasta la fecha se han descrito más de 80 tipos de D débil; su identificación es necesaria para evitar eventos de inmunización y una mejor planificación del *stock* de sangre en los servicios de medicina transfusional (4).

El objetivo de este estudio fue establecer la frecuencia del antígeno D débil y sus combinaciones fenotípicas en una población de donantes de sangre provenientes de 17 provincias ecuatorianas.

Materiales y Métodos

Tipo de estudio

Se trató de un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal para determinar la frecuencia de antígeno D débil y sus fenotipos. Para esto se revisó un total de 461.176 registros de cuatro años (2011-2014). De éstos se eligieron todos aquellos documentos que correspondían a donantes de sangre tipificados inicialmente como RhD negativos con los que se estableció un total de 9.411 registros completos.

Aspectos éticos

Se solicitaron las autorizaciones al director del Hemocentro y se procedió a la revisión de las fichas del donante en el sistema Delfin, previo a la firma de un acuerdo de anonimización de datos.

Validación de los registros

Se realizó de acuerdo al protocolo de validación de registros según Hernández Sampieri, *et al.* (5) tanto físico como digital clasificándolos por mes, año y código alfanumérico. Verificación de los datos tanto en el sistema digital como en el físico constatándose la concordancia existente entre grupo sanguíneo ABO, factor Rh, fenotipos, prueba para confirmar la existencia de D débil e investigación de aloanticuerpos. Se eliminaron aquellos registros con datos incongruentes o ilegibles.

Pruebas de laboratorio

De acuerdo con el protocolo establecido en el Hemocentro se realizó la prueba en tubo o en gel de antioglobulina humana (Coombs), a donantes de sangre con resultado negativo en la determinación del antígeno D por cualquier técnica (tubo o gel); además, se realizó la identificación de los antígenos C, c, E, e, en metodología gel. Los resultados obtenidos fueron utilizados en esta investigación para determinar los tipos de D débil de acuerdo a la clasificación serológica sugerida por Eduardo Muñoz-Díaz, *et al.* (6).

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS V0.22 y se aplicó una estadística descriptiva, para la relación de las variables se utilizó la prueba estadística del *Chi* cuadrado (χ^2).

Resultados

Tipificación del antígeno D

Se determinó una prevalencia anual que fluctuaba entre 1,8 y 2,5% de donantes tipificados como RhD negativo (Tabla I) de los cuales, 191 fueron confirmados posteriormente como RhD débil (2,02%). De igual manera, la frecuencia de D débil en los cuatro años de análisis fluctuaba entre 1,79 y 2,28% (Tabla II). Se vio una distribución heterogénea del antígeno D débil en las 17 provincias ecuatorianas; las de mayor prevalencia fueron Pichincha 36,92% y Guayas 18,46% (Tabla III).

Tabla I. Prevalencia del antígeno D negativo en donantes de sangre.

Año	Total de donantes de sangre	D negativo	Porcentaje
2011	70.625	1.742	2,5
2012	100.132	1.952	1,9
2013	136.972	2.909	2,1
2014	153.447	2.808	1,8

Tabla II. Prevalencia del antígeno D débil en donantes de sangre tipificados como D negativo.

Año	D negativo	D débil	Porcentaje
2011	1.742	35	2,01
2012	1.952	40	2,05
2013	2.909	52	1,79
2014	2.808	64	2,28

Identificación de fenotipos Rh

A través del análisis de datos se determinó que el antígeno D débil estaba relacionado con los fenotipos C-c+E+e+ R2/R0-R2/r (39%) y C+c+E-e+ R1/R0 -R1/r (37,58%) (Tabla IV), en forma estadísticamente significativa $p < 0,05$.

Fenotipo serológico de D débil

Se identificó que en los donantes de sangre ecuatorianos los tipos 2 y 5 son los de mayor frecuencia (40%), seguido del RhD débil tipo 1 y 3 (37,3%) y los tipos 4,1-4,2 con una frecuencia menor (16,3%) (Tabla IV).

Existencia de aloinmunización

Se identificó en una donante tipificada como D débil la existencia de aloanticuerpos de tipo anti-D y anti-C y en 156 donantes RhD negativos la presencia del anticuerpo anti-D; en 24 donantes se identificó una doble aloinmunización por anticuerpo anti-D/anti-C; un donante presentó aloanticuerpo anti-D/anti-E y en tres donantes se estableció la presencia de un anticuerpo anti-E (Tabla V).

Discusión y Conclusiones

La tipificación correcta del factor Rh tiene una gran importancia en medicina transfusional y obstétrica por

sus implicaciones postransfusionales y enfermedad hemolítica del recién nacido (7). En el presente estudio se analizó la frecuencia del antígeno D negativo y débil en la población ecuatoriana y se determinó una prevalencia entre el 1,79 y 2,28%. Esta prevalencia es mayor a la observada en la población caucásica que es de 0,2-1,0%, y así se resalta el patrón específico del antígeno D débil en cada población (8). Aproximadamente del 0,2% al 1% de los individuos blancos son portadores de la expresión reducida del antígeno D débil en la membrana de sus glóbulos rojos (9).

Los estudios de reacciones postransfusionales han cuestionado la inmunogenicidad del antígeno D débil. Sin embargo, se ha documentado que receptores D negativos han sido inmunizados al recibir unidades entre

Tabla III. Distribución de donantes de sangre RhD débil de acuerdo con la procedencia.

Provincia	Años							
	2011	%	2012	%	2013	%	2014	%
Azuay - Cuenca	0	0	2	5	0	0	2	3,06
Bolívar	1	2,94	0	0	0	0	0	0
Carchi	2	5,88	1	2,5	1	1,92	1	1,54
Chimborazo	1	2,94	0	0	1	1,92	2	3,08
Cotopaxi	0	0	1	2,5	1	1,92	3	4,62
El Oro	1	2,94	2	5	1	1,92	2	3,08
Esmeraldas	3	8,82	1	2,5	2	3,85	2	3,08
Guayas - Guayaquil	1	2,95	5	12,5	12	23,08	12	18,46
Imbabura	1	2,94	2	5	0	0	3	4,62
Loja	4	11,76	5	12,5	3	5,78	6	9,23
Los Ríos	0	0	3	7,5	5	9,62	3	4,62
Manabí	4	11,77	2	5	1	1,92	4	6,15
Morona Santiago	0	0	1	2,5	0	0	0	0
Pichincha	13	38,24	13	32,5	23	44,23	24	36,92
Santo Domingo de los Tsachilas	1	2,94	2	5	1	1,92	0	0
Sucumbíos	1	2,94	0	0	0	0	0	0
Tungurahua	1	2,94	0	0	1	1,92	1	1,54
Total	34	100	40	100	52	100	65	100

Tabla IV. Frecuencia de tipos de D débil.

Tipificación		Tipo de D débil	Heterocigota	Homocigota	Fenotipo	Total	Porcentaje	p
C+c+E+e+	CcEe	Tipo 1 y 3	CcEe		CDE/cDe	12	6,32	0,02
C+c+E-e+	Ccee	Tipo 1 y 3	C	e	CDe/cDe	60	37,58	0,01
C+c-E-e+	CCee	Tipo 1 y 3		C-e	CDe/CDe	11	5,79	0,03
C-c+E+e+	ccEe	Tipo 2 y 5	Ee	c	cDE/cDe	75	39,47	0,01
C-c+E+e-	ccEE	Tipo 2 y 5		c-E	cDE/cDE	1	0,53	0,01
C-c+E-e+	ccee	Tipo 4,1-4,2		c-e	cDe/cDe	31	16,32	0,01

Tabla V. Presencia de aloinmunización en donantes tipificados como D negativos y D débil.

Donantes RhD negativos	
Aloanticuerpos	Nº de donantes
anti-D	184
anti-D + anti-C	24
anti-D + anti-E	3
Donantes RhD débil	
Aloanticuerpos	Nº de donantes
anti-D + anti-C	1

800-1.500 antígeno/células de sangre tipificada como D débil (10). El tipo 2 D débil es capaz de estimular una aloinmunización al recibir únicamente 450 antígeno/células (11). También se ha informado que unidades de sangre con una densidad de 70 antígenos/célula (D débil 26) provocan un evento de aloinmunización anti-D (12). Estos datos demuestran la importancia de identificar a los individuos portadores de antígeno D débil. En este estudio se determinó la existencia de aloinmunización doble, hallazgo de suma importancia para el futuro manejo de donantes tipificados como D negativo o con reacciones débiles de aglutinación con el antisero anti-D, resultados que deben ser confirmados y fenotipificados (13). Inicialmente en la práctica transfusional se realizaba una prueba denominada Du para la identificación del antígeno D débil; ésta se ha mantenido durante 50 años protegiendo de esta manera a los receptores que requieren de sangre D negativa y evitando que tengan una exposición inadvertida a sangre con fenotipo D diferente (3). En esta investigación se determinó la presencia del antígeno D débil en donantes luego de ser considerados inicialmente como D negativo. Se corroboró así la necesidad de investigar la existencia de D débil en todas las tipificaciones con resultados D negativo o reacciones de aglutinación débiles con reactivos anti-D monoclonales. En contraste, para los receptores de transfusiones se ha considerado opcional la tipificación del fenotipo D débil y deben ser considerados como D negativos para, de esa manera, protegerlos de recibir sangre incompatible (14).

Por otro lado, la determinación serológica de la expresión fenotípica de los antígenos CcEe como estrategia para identificar los tipos de D débil circulantes en la población es una opción cuando la introducción de técnicas moleculares no es factible. En el presente estudio se estableció que los tipos más comunes fueron el 2 y el 5, seguidos del 1 y del 3. En la población europea en general el tipo 1 es el más frecuente, mientras que en la Península Ibérica es el 2, en contraste con la población africana donde los tipos 4 y 2 son los más frecuentes (15). En la población brasileña existe una prevalencia del 0,8% de

antígeno D débil mientras que existe una gran variedad de tipos debido probablemente al elevado mestizaje de esta población. El tipo más frecuente es el 4,2 (0,25%) conocido como DAR (13). La variabilidad que presente una población de tipos de D débil constituye un alto riesgo de aloinmunización en pacientes y mujeres embarazadas. Es por esta razón que es necesario realizar estudios de prevalencia en la población de donantes que permitan crear nuevas estrategias en tipificación sanguínea de acuerdo con cada región. Los tipos D débil 1, 2 y 3 no están asociados al desarrollo de aloanticuerpos; sin embargo, se ha reportado la producción de anticuerpos en portadores de tipos débiles 4,2. También se ha relacionado la variabilidad étnica a la presencia de tipos D parcial y D débil (16). En este estudio se encontró una asociación entre D débiles y fenotipos DCE/dce. Así, el tipo 1 está relacionado con fenotipos C+c+E-e+y y el tipo 2 con C-c+E+e+.

La fenotipificación serológica del sistema Rh, o sea la determinación de la presencia de antígenos C, E, c y e, a través del uso de reactivos monoclonales, puede predecir la presencia de antígeno D débil o D parcial. Así, los D débil de tipo 1 y 3 se asocian al haplotipo CDe (R1) y el cDE (R2) se asocia con el fenotipo D débil 2 y 5. Por último, el fenotipo cDe (Ro) se asocia con los tipos 4,1 y 4,2 conocido como (DAR) (17). La determinación de los antígenos C y E tiene importancia en la presencia del antígeno D débil, pues se ha identificado que la expresión del antígeno D es menor en presencia del C. Esto fue determinado a través de citometría de flujo que identificó que la expresión de este antígeno decrecía ante la expresión de C, c, E y e de la siguiente manera: R2R2 (DcE/DcE) > R1R2 (DCe/DcE) > R1R1(DCe/DCe) > R2r(DcE/ce) > R1r(DCe/ce) (17).

El antígeno D posee en cada hematíe entre 10.000 a 30.000 sitios antigénicos característico de su inmunogenicidad, mientras que los pacientes que poseen un antígeno D débil tienen menos de mil y hasta 30 sitios D por cada hematíe. Es por tal motivo que un paciente RhD negativo que sea transfundido con sangre D débil puede generar anticuerpos anti-D y por consiguiente una reacción transfusional (18). La aloinmunización por el antígeno D no solamente es debida a la transfusión de concentrado de glóbulos rojos sino también a concentrados plaquetarios, según el estudio de Joan Cid, *et al.* (19) que identificó una prevalencia de aloinmunización del 1,44%. Estos autores mencionaron tres teorías que la ocasionan: la primera debida al paso de pequeña cantidad de glóbulos rojos (D+) a receptores RhD negativos; la segunda, enfocada a la capacidad de respuesta inmune de estos pacientes que desarrollaban aloinmunización en el 80% de los casos y la última, debida a que las técnicas y algoritmos de detección son variadas en cada centro de tipificación (19). Por esto es necesaria la estandarización de la tipificación del antígeno D y su identificación en la población ecuatoriana.

Agradecimientos

Las autoras agradecen al Centro de Investigación para la Salud en América Latina y al Hemocentro de la Cruz Roja Ecuatoriana por facilitar los datos y registros para este estudio.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Correspondencia

Master ROSA F. CHIRIBOGA-PONCE
Avenida de la Prensa 48-100 y Río Topo
QUITO - Ecuador
Teléfono: 593-22991680
593-969011129
Fax: 593-22991689
Correo electrónico: rosychiriboga@puce.edu.ec

Referencias bibliográficas

- Ojok P, Oyet C, Webbo F, Mwambi B, Taremwa IM. Prevalence of RhD variants among blood donors at Gulu Regional Blood Bank, Gulu, Northern Uganda. *J Blood Med* 2017 Sep; 8: 151-4.
- Pham BN, Roussel M, Gien D, Ripaux M, Carine C, Le Pennec PY, *et al.* Molecular analysis of patients with weak D and serologic analysis of those with anti-D (excluding type 1 and type 2). *Immunohematology* 2013; 29 (2): 55-62.
- Sandler SG, Chen LN, Flegel WA. Serological weak D phenotypes: a review and guidance for interpreting the RhD blood type using the *RHD* genotype. *Br J Haematol* 2017; 179 (1): 10-9.
- Orzińska A, Guz K, Polin H, Pelc-Kłopotowska P, Bednarz J, Gieleżyńska A, *et al.* *RHD* variants in Polish blood donors routinely typed as D. *Transfus* 2013; 53 (11 Suppl 2): 2.945-53.
- Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la Investigación. México D.F: Mc Graw Hill. 2010.
- Muñiz-Díaz E, Cotorruelo C, Nogués N. Sistema Rh. En: A. Cortes Buelvas, E. Muñiz Díaz & G. León de González (editores). *Inmunohematología básica y aplicada*: Santiago de Cali: Feriva; 2014; (5): 103-6.
- Xhetani M, Seferi I, Férec C, Zoraqi G, Fichou Y. Distribution of *Rhesus* blood group antigens and weak D alleles in the population of Albania. *Blood Transfusion* 2014; 12 (4): 565-9.
- Garratty G. Do we need to be more concerned about weak D antigens? *Transfus* 2005; 45 (10): 1.547-51.
- Wagner FF, Frohmajer A, Ladewig B, Eicher NI, Lonicer CB, Müller TH, *et al.* Weak D alleles express distinct phenotypes. *Blood* 2000; 95 (8): 2.699-708.
- Wagner FF. RHD PCR of D-negative blood donors. *Transfusion Med Hemother* 2013 Jun; 40 (3): 172-81.
- Flegel WA, Khull SR, Wagner FF. Primary anti-D immunization by weak D type 2 RBCs. *Transfusion* 2000; 40 (4): 428-34.
- Gassner C, Doescher A, Drnovsek TD, Rozman P, Eicher NI, Legler TJ, *et al.* Presence of *RHD* in serologically D-, C/E+ individuals: a European multicenter study. *Transfusion* 2005; 45 (4): 527-38.
- Cruz BR, Chiba AK, Moritz E, Bordin JO. RHD alleles in Brazilian blood donors with weak D or D-negative phenotypes. *Transfus Med* 2012; 22 (2): 84-9.
- American Association of Blood Banks. Standards for blood banks and transfusion services. 30. Bethesda. 2012. ISBN-13: 978-1563959271.
- Muñiz Días E, Canals Suris C, Montero Tejedor R, Nogués Galves N. Importancia Clínica de las variantes *RH(D)* en pacientes, donantes y gestantes. XXI Congreso Nacional de la SETS-Programa Educativo. 2010; 23-7.
- Ouchari M, Romdhane H, Chakroun T, Abdelkefi S, Houissa B, Hmida S, *et al.* Weak D in the Tunisian population. *Blood Transfus* 2015; 13 (2): 295-301.
- Cortés Buelvas A, Muñiz-Díaz E, León de González G. *Inmunología básica y aplicada*. Santiago de Cali - Colombia: Feriva SA, 2014.
- Van Sandt VS, Gassner C, Emonds MP, Legler TJ, Mahieu S, Körmöcz GF. RHD variants in Flanders, Belgium *Transfusion* 2015; 55 (6 Pt 2): 1.411-7.
- Cid J, Lozano M, Ziman A, West KA, O'Brien KL, Murphy MF, *et al.* Biomedical excellence for safer transfusion collaborative. Low frequency of anti-D alloimmunization following D+ platelet transfusion: the anti-D alloimmunization after D-incompatible platelet transfusions (ADAPT) study. *Br J Haematol* 2015; 168 (4): 598-603.

Recibido: 2 de julio de 2019

Aceptado: 15 de octubre de 2019