

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**“TIPIFICACIÓN MOLECULAR DE SISTEMAS
SANGUÍNEOS ERITROCITARIOS DE IMPORTANCIA
CLÍNICA EN DONANTES DE SANGRE CHILENOS DE LAS
ZONAS NORTE, CENTRO Y SUR DEL PAÍS”**

MARÍA ANTONIETA NÚÑEZ AHUMADA

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS BIOMEDICAS

Directoras de Tesis

Dra. Mercedes López Nitsche

Dra. Lilian Jara Soza

2021

FIRMAS COMISIÓN Y DIRECTORAS DE TESIS

DEDICATORIA

A mi familia,

AGRADECIMIENTOS

Primero que todo agradezco a la vida, y su curiosa manera que tiene para encajar los acontecimientos, y que sucedan cuando tienen que ocurrir.

Agradezco a mi familia, en especial, a mis padres Guillermo y Adelina por su amor, y enseñarme el valor de la perseverancia, responsabilidad y compromiso. A mi hija Florencia, por apoyarme en esta aventura, por permitirme estudiar en los tiempos de mamá, por siempre darme aliento, por su compañía, risas, y amor. A mis hijos no humanos, Cotita y Sirius, y a Jack, por la felicidad que me entregan, y por obligarme a desconectarme y jugar. A mi hermana y sobrinas, por su cariño y apoyo.

Agradezco a Edgardo Saa, por su aliento, comprensión y ayuda constante. A la Dra. Sandra Mellado por apoyarme y permitirme acomodar mis tiempos para llevar a cabo mis estudios. A mis colegas Fernando Pontigo y Carlos Arancibia por su colaboración en los análisis de laboratorio.

Ingresé a estudiar el Doctorado que siempre quise hacer, porque disfruto estudiar, investigar y adquirir nuevos conocimientos, sin embargo, y sin que fuese el objetivo, el Doctorado me entregó algo mucho más valioso, amigos, personas increíbles que descubrí en las salas y pasillos de la Universidad.

Agradezco a la Dra. Mercedes López, por creer en mí y aceptar ser mi directora de tesis. Admiro su conocimiento, experiencia, y trayectoria, pero aún más su humildad, humanidad y generosidad.

Agradezco a la Dra. Lilian Jara, un referente para mí, por ser mi tutora, consejera, guía, y finalmente una amiga, le agradezco la confianza, el apoyo, y el cariño que me ha brindado todos estos años

A Sebastián Morales y a Patricia Carvajal, agradezco su amistad, soy privilegiada de haberlos conocido, han sido tremendamente importantes para sobrevivir al Doctorado. A Cecilia Carter le agradezco su cariño, inmensa paciencia y apoyo.

Este proyecto, además me permitió conocer grandes profesionales de las zonas extremas de nuestro país, de Arica y Punta Arenas, quienes soquienes sin conocerme me acogieron en sus tiempos de trabajo y me apoyaron en este

proyecto, estoy muy agradecida de Valeska Abarca, Enrique Torres, Carmen Leiva, Benjamin Subiabre, la Dra. Daniela Cardemil, y todos mis otros colegas de ambas ciudades que con mucha amabilidad me ayudaron con el proyecto.

Agradezco finalmente a los miembros de mi comisión de tesis, a la Dra. Elena Llop, al Dr. Jaime Pereira, al Dr. Milton Larrondo y al Dr. Ricardo Soto, a quienes guardo respeto y admiración, les agradezco sus consejos, correcciones y su tiempo.

No conocía la Universidad de Chile, y me sorprendió gratamente todo lo que viví, disfruté cada clase en la que estuve, conversación y personas que conocí, a pesar del cansancio he disfrutado inmensamente cada minuto en el Programa. Me siento muy honrada y privilegiada de haber realizado el Doctorado en esta prestigiosa Institución.

ÍNDICE

RESUMEN	20
ABSTRACT	22
I. INTRODUCCIÓN	23
II. MARCO TEÓRICO	
1. SISTEMAS SANGUÍNEOS ERITROCITARIOS	24
2. BASES MOLECULARES Y BIOQUÍMICAS DE LOS SISTEMAS SANGUÍNEOS RH, KELL, DUFFY, KIDD, MNS, DIEGO, COLTON, DOMBROCK, LANDESTEINER-WIENER Y SCIANNA	27
2.a Sistema Sanguíneo Rh	27
2.b Sistema Sanguíneo Kell	29
2.c Sistema Sanguíneo Duffy	30
2.d Sistema Sanguíneo Kidd	31
2.e Sistema Sanguíneo MNS	32
2.f Sistema Sanguíneo Diego	33
2.g Sistema Sanguíneo Colton	34
2.h Sistema Sanguíneo Dombrock	34
2.i Sistema Sanguíneo Lutheran	34
2.j Sistema Sanguíneo Scianna	35
2.k Sistema Sanguíneo Landsteiner-Wiener	35

3. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LOS SISTEMAS SANGUÍNEOS	38
3.a. Reacción Hemolítica Transfusional	38
3.b. Fisiopatología de la Reacción Hemolítica Transfusional Aguda y de la Reacción Hemolítica Transfusional Tardía	39
3. c. Frecuencia de las Reacciones Hemolíticas Transfusionales	40
3. d. Enfermedad Hemolítica Fetal y del Recién Nacido	42
3. e. Dificultad para encontrar Unidades de Glóbulos Rojos Compatibles para Pacientes Aloinmunizados	43
4. ALOINMUNIZACIÓN: CAUSAS, PREVALENCIA Y PREVENCIÓN	44
4.a. Factores que influyen en el desarrollo de aloanticuerpos contra Ag eritrocitarios.	
• Disparidad de antígenos entre el donante y el receptor	44
• Factores genéticos	45
• Estado inflamatorio al momento de la transfusión	46
4.b. Prevalencia de la aloinmunización	47
4.c. Prevención de la aloinmunización	48
5. TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA EN CHILE Y ALOINMUNIZACIÓN	50
6. GENOTIPIFICACIÓN DE POLIMORFISMOS RESPONSABLES DE LA EXPRESIÓN DE ANTÍGENOS ERITROCITARIOS	53
III. HIPÓTESIS	54
IV. OBJETIVO GENERAL	55
V. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	55

VI. METODOLOGÍA	56
VII. RESULTADOS	61
• Descripción de la población estudiada	61
• Resultados objetivo específico 1	63
• Resultados objetivo específico 2	71
• Cálculo de la inmunogenicidad estimada de los antígenos eritrocitarios	111
• Resultados objetivo específico 3	115
VIII. DISCUSIÓN	122
IX. CONCLUSIÓN	135
IX. BIBLIOGRAFÍA	137
Anexo 1: Aprobaciones Comités de ética.	146
Anexo 2: Tablas con las frecuencias antigénicas, fenotípicas, genotípicas y alélicas de las ciudades de Arica, Santiago y Punta Arenas.	153

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sistemas de Grupos Sanguíneos Eritrocitarios.	24
Tabla 2. Sustituciones aminoacídicas en el polipéptido RhCE deducidas de la secuencia de ADN.	28
Tabla 3. Prevalencias de antígenos eritrocitarios en pueblos amerindios de Chile, caucásicos y donantes de sangre de CSM.	51
Tabla 4. Sistemas Sanguíneos y Antígenos eritrocitarios incluidos en el estudio.	57
Tabla 5. Sistemas sanguíneos, antígenos eritrocitarios y polimorfismos incluidos en el estudio.	58
Tabla 6. Características de los antisueros utilizados en el estudio.	59
Tabla 7. Distribución por sexo y edad de los donantes de sangre incluidos en el estudio.	61
Tabla 8. Distribución de los antígenos del sistema ABO y RhD en los donantes incluidos.	61
Tabla 9. Análisis estadístico entre las frecuencias de los antígenos: A, B, AB y O del sistema sanguíneo ABO y del antígeno D del sistema sanguíneo Rh, entre Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	62
Tabla 10. Polimorfismos detectados en las muestras analizadas de donantes de Arica, Santiago y Punta Arenas.	63
Tabla 11. Número de donantes clasificados por ciudad que presenta antígenos deducidos de los SNPs detectados en donantes de las ciudades de Arica, Santiago y Punta Arenas.	65

Tabla 12. Fenotipos detectados de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landsteiner-Wiener y Scianna, deducidos de los SNPs encontrados en donantes de las ciudades de Arica, Santiago y Punta Arenas. 66

Tabla 13. Genotipos detectados en los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landsteiner-Wiener y Scianna, deducidos de los SNPs encontrados en donantes de las ciudades de Arica, Santiago y Punta Arenas. 68

Tabla 14. Alelos detectados de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landsteiner-Wiener y Scianna, deducidos de los SNPs encontrados en donantes de las ciudades de Arica, Santiago y Punta Arenas. 70

Tabla 15. Frecuencias de los antígenos: C, E, c, e, V y VS del sistema sanguíneo Rh y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente. 72

Tabla 16. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Rh y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas. 73

Tabla 17. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Rh y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas. 75

Tabla 18. Frecuencias alélicas del sistema sanguíneo Rh y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	76
Tabla 19. Frecuencias de los antígenos: K, k, Kpa, Kpb, Jsa y Jsb del sistema sanguíneo Kell de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente, y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.	77
Tabla 20. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Kell y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	79
Tabla 21. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Kell y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	80
Tabla 22. Frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Kell y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	81
Tabla 23. Frecuencias de los antígenos Fya y Fyb del sistema sanguíneo Duffy de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente, y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.	82
Tabla 24. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Duffy y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	83

Tabla 25. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Duffy y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	84
Tabla 26. Frecuencias alélicas del sistema sanguíneo Duffy y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las ciudades de: Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	85
Tabla 27. Frecuencias de los antígenos: Jka y Jkb del sistema sanguíneo Kidd de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendientes y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.	86
Tabla 28. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Kidd y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	87
Tabla 29. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Kidd y y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	88
Tabla 30. Frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Kidd y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	88
Tabla 31. Frecuencias de los antígenos: M, N, S, s y U del sistema sanguíneo MNS de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.	89

Tabla 32. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo MNS y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	91
Tabla 33. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo MNS y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	92
Tabla 34. Frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo MNS y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	93
Tabla 35. Frecuencias de los antígenos Lua y Lub del sistema sanguíneo Lutheran de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.	94
Tabla 36. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Lutheran y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	95
Tabla 37. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Lutheran y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	95
Tabla 38. Frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Lutheran y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	96

Tabla 39. Frecuencias de los antígenos Dia y Dib del sistema sanguíneo Diego de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.	97
Tabla 40. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Diego y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	98
Tabla 41. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Diego y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	98
Tabla 42. Frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Diego y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	99
Tabla 43. Frecuencias de los antígenos Coa y Cob del sistema sanguíneo Colton de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.	100
Tabla 44. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Colton y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.	101
Tabla 45. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Colton y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	101

Tabla 46. Frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Colton y y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	102
Tabla 47. Frecuencias de los antígenos Doa, Dob, Hy y Joa del sistema sanguíneo Dombrock de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.	103
Tabla 48. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Dombrock y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	104
Tabla 49. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Dombrock y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	104
Tabla 50. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Dombrock y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	105
Tabla 51. Frecuencias de los antígenos LWa y LWb del sistema sanguíneo Landsteiner-Wiener de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.	106
Tabla 52. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Landsteiner-Wiener y resultados del análisis estadístico por test de Fisher entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	106

Tabla 53. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Landsteiner-Wiener y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	107
Tabla 54. Frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Landsteiner-Wiener y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	107
Tabla 55. Frecuencias de los antígenos Sc1 y Sc2 del sistema sanguíneo Scianna de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.	108
Tabla 56. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Scianna y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	109
Tabla 57. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Scianna y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	109
Tabla 58. Frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Scianna y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.	110
Tabla. 59. Mutaciones y cambios aminoacídicos responsables de la expresión de antígenos V y VS del sistema Rh.	117
Tabla 60: Porcentaje de concordancia en la detección de los Ag Fyb, M, C y e entre resultado serológico versus molecular.	121

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modelo de la proteína Rh en la membrana eritrocitaria.	27
Figura 2. Organización genómica de los genes Rh.	29
Figura 3: Modelo de Glicoproteína XK unida a Glicoproteína Kell.	29
Figura 4. Glicoproteína Duffy, cambios aminoacídicos responsables del polimorfismo Fya/Fyb, mutación Fyx y regiones Fy3 y Fy6 .	30
Figura 5. Glicoproteína JK compuesta de 389 aminoácidos.	32
Figura 6. Antígenos M y N de la GPA, y S, s y U de la GPB del Sistema Sanguíneo MNS.	33
Figura 7: Modelo de Glicoproteína Diego y antígenos que porta.	34
Figura 8: Modelo de glicoproteína AQP1.	35
Figura 9. Mecanismos fisiopatológicos causantes de la RHTA.	40
Figura 10. Frecuencia de antígenos eritrocitarios de donantes de Santiago y prevalencia de anticuerpos de pacientes incluidos en el cálculo de inmunogenicidad.	113
Figura 11. Inmunogenicidad de antígenos eritrocitarios calculada de acuerdo a la ecuación de Giblett.	114
Figura 12. Mecanismo de conversión de los genes <i>RH*D</i> y <i>RH*CE</i> del locus Rhesus.	119

RESUMEN

La disparidad entre los antígenos eritrocitarios del donante y el receptor de una transfusión sanguínea, o entre madre e hijo durante la gestación; llevan a la formación de aloanticuerpos que pueden causar una Reacción Hemolítica Transfusional (RHT) o Enfermedad Hemolítica Fetal y del Recién Nacido (EHFRN), respectivamente. Dentro de las reacciones adversas a la transfusión reportadas en los sistemas de hemovigilancia internacionales, la aloinmunización y las RHT son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Además, la aloinmunización, disminuye la probabilidad de encontrar sangre compatible para una transfusión sanguínea, la que puede ser incluso menor del 0,1%. Esta situación es aún más crítica, cuando las donaciones de sangre en los bancos de sangre disminuyen, como ocurre en la pandemia actual.

Para evaluar el riesgo de aloinmunización en una población específica y estimar la disponibilidad de hemocomponentes aptos para un paciente, es necesario conocer las frecuencias de los grupos sanguíneos presentes en ella. En Chile, las frecuencias que se utilizan en los bancos de sangre son las descritas para población caucásica, las que no son representativas de la población chilena, la cual es el resultado de la miscegenación de amerindios, europeos y africanos. Considerando la falta de información respecto de las frecuencias de los diferentes grupos sanguíneos en Chile, en esta tesis se estudiaron las principales variantes polimórficas en los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, Lutheran, Diego, Dombrock, Colton, Landesteiner-Wiener, y Scianna; dadas las variaciones en la composición étnica de las poblaciones del norte, centro y sur de Chile, el estudio se realizó en 540 donantes de sangre chilenos provenientes de estas tres regiones. Con los datos obtenidos, se dedujeron los antígenos, fenotipos, genotipos y alelos presentes en los donantes y se calcularon las frecuencias respectivas. Se detectaron variantes débiles, antígenos de baja frecuencia y ausencia de antígenos de alta frecuencia no descritos previamente en el país. Además, se estableció que existen diferencias estadísticas significativas entre las frecuencias de las tres zonas analizadas y con las descritas en caucásicos, y en afrodescendientes. Estos

resultados corresponden a la primera caracterización molecular de los 11 sistemas sanguíneos incluidos en el estudio.

ABSTRACT

Disparity between the erythrocyte antigens of the donor and recipient of a blood transfusion, or between mother and child during gestation, has resulted in the formation of alloantibodies that can produce a Transfusion Haemolytic Reaction (TTR) or Fetal Haemolytic Disease of the Newborn (HFDNBD), respectively. Among the adverse transfusion reactions reported in international haemovigilance systems, alloimmunisation and TTR are a major cause of morbidity and mortality. Furthermore, alloimmunisation decreases the probability of finding compatible blood for transfusion, which may be as low as 0.1%. This situation is even more critical when blood donations in blood banks decrease, as is the case in the current pandemic.

To assess the risk of alloimmunisation in a specific population and to estimate the availability of suitable blood components for a patient, it is necessary to know the frequencies of the blood groups present in that population. In Chile, the frequencies used in blood banks are those described for the Caucasian population, which are not representative of the Chilean population, which is the result of miscegenation of Amerindians, Europeans and Africans. Considering the lack of information regarding the frequencies of the different blood groups in Chile, the main polymorphic variants were studied in the blood systems Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, Lutheran, Diego, Dombrock, Colton, Landesteiner-Wiener, and Scianna. Given the variations in the ethnic composition of the populations of northern, central and southern Chile, the study was conducted on 540 Chilean blood donors from these three regions. From the data obtained, the antigens, phenotypes, genotypes and alleles present in the donors were deduced and the respective frequencies calculated. Weak variants, low-frequency antigens and absence of high-frequency antigens not previously described in the country were detected. In addition, it was established that there are significant statistical differences between the frequencies in the three areas analysed and with those described in Caucasians and Afro-descendants. These results correspond to the first molecular characterisation of the 11 blood systems included in the study.

I. INTRODUCCIÓN

La seguridad de la transfusión sanguínea es un objetivo irrenunciable para todos los servicios de sangre. La OMS y la OPS han establecido que es necesario garantizar la seguridad de las transfusiones de sangre como una forma de mejorar la atención a los pacientes (1). En este contexto, es imperioso investigar y generar conocimiento que permita caracterizar a la población que se atiende, y conocer los grupos sanguíneos presentes y las frecuencias de estos, debido a que gran parte de las reacciones adversas generadas por una transfusión son consecuencia de la gran cantidad de antígenos (Ag) extraños provenientes de la sangre del donante a los que se expone el receptor durante el acto transfusional. En la membrana del glóbulo rojo (GR) existen más de 300 Ag y la disparidad de estos entre donante y receptor puede contribuir al éxito o fracaso de una transfusión. Debido a que estos Ag son altamente polimórficos, es importante analizar los fenotipos y determinar las frecuencias de los grupos sanguíneos presentes, especialmente en poblaciones resultantes de la miscegenación de varios grupos étnicos. El factor más importante de aloinmunización es la diferencia en las frecuencias de los grupos sanguíneos entre donante y receptor, y la aloinmunización es la causa de las reacciones hemolíticas transfusionales (RHT) y de la enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido (EHFRN).

En Chile no se han realizado estudios que permitan detectar los antígenos, fenotipos, genotipos y alelos presentes en nuestra población, debido principalmente a que las técnicas serológicas disponibles actualmente en el país no lo permiten. A consecuencia de lo anterior, se desconocen las frecuencias de los grupos sanguíneos diferentes a ABO y RhD presentes en la población chilena, ya que sólo se han estudiado los Ag eritrocitarios para los cuales existen antisueros disponibles, en grupos pequeños, y principalmente con fines antropológicos.

II. MARCO TEÓRICO

1. SISTEMAS SANGUÍNEOS ERITROCITARIOS

Se denomina grupo sanguíneo eritrocitario a los Ag que se encuentran en la superficie de los GR, los que pueden ser detectados por un aloanticuerpo (2).

De acuerdo con la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (ISBT, International Society Blood Transfusion) se han reconocido 376 Ag eritrocitarios, de los cuales 343 pertenecen a alguno de los 43 Sistemas Sanguíneos descritos hasta el momento (tabla 1) (3). Para los 33 Ag restantes, a la fecha no se han establecido las bases moleculares, por lo tanto, no pueden ser definidos como sistemas sanguíneos. Sin embargo, 3 corresponden a Ag de alta frecuencia (presentes en más del 99% de la población), 16 a Ag de baja frecuencia (presentes en menos del 1% de la población), y los otros 14 pertenecen a colecciones ya que tienen más de un Ag. Los Ag eritrocitarios diferentes a ABO y RhD son denominados "antígenos menores" (4, 5).

Tabla 1. Sistemas de Grupos Sanguíneos Eritrocitarios (3).

Nº	Nombre	Símbolo ISBT	Nº de antígenos	Gen	Estructura a la que se asocia en la membrana	Cromosoma
001	ABO	ABO	4	<i>ABO</i>	Carbohidrato	9
002	MNS	MNS	46	<i>GYPA, GYPB, (GYPE)</i>	Proteínas glicoforinas A y B	4
003	P1PK	P1PK	3	<i>A4GALT</i>	Carbohidrato	22
004	Rh	RH	54	<i>RHD, RHCE</i>	Proteínas de la Familia Rh	1
005	Lutheran	LU	20	<i>BCAM</i>	Proteínas de la Superfamilia de Inmunoglobulinas	19
006	Kell	KEL	35	<i>KEL</i>	Proteína Endopeptidasa	7
007	Lewis	LE	6	<i>FUT3</i>	Carbohidrato	19
008	Duffy	FY	5	<i>ACKR1</i>	Superfamilia Proteínas G, y receptor de quimioquinas	1
009	Kidd	JK	3	<i>SLC14A1</i>	Proteína transportadora de Urea	18
010	Diego	DI	22	<i>SLC4A1</i>	Proteína Banda 3	17
011	Yt	YT	2	<i>ACHE</i>	Proteína acetilcolinesterasa	7
012	Xg	XG	2	<i>XG, CD99</i>	Glicoproteína	X/Y
013	Scianna	SC	7	<i>ERMAP</i>	Superfamilia de Inmunoglobulinas y proteína asociada a la membrana del	1
014	Dombrock	DO	8	<i>ART4</i>	Proteína ADP-ribosiltransferasa	12

015	Colton	CO	4	<i>AQP1</i>	Proteínas: aquaporina SE, aquaporina-	7
016	LW	LW	3	<i>ICAM4</i>	Proteína IgS, molécula 4 de adhesión intercelular	19
017	Chido/Rodger	CH/RG	9	<i>C4A,C4B</i>	Componentes C4A y C4B del	6
018	H	H	1	<i>FUT1; FUT2</i>	Carbohidrato, Tipo 2 H	19
019	Kx	XK	1	<i>XK</i>	Proteína Xk	X
020	Gerbich	GE	11	<i>GYPC</i>	Protéínas glicoforinas C y D	2
021	Cromer	CROM	18	<i>CD55</i>	Proteína PCC, factor decay-accelerating	1
022	Knops	KN	9	<i>CR1</i>	Proteína PCC, regulador 1	1
023	Indian	IN	4	<i>CD44</i>	Proteínas de la Superfamilia de Proteoglicanos	11
024	Ok	OK	3	<i>BSG</i>	Proteínas Superfamilia de Inmunoglobulinas, basigina	19
025	Raph	RAPH	1	<i>CD151</i>	Proteína Superfamilia Tetraspanina	11
026	John Milton	JMH	6	<i>SEMA7A</i>	Semaphorina	15
027	I	I	1	<i>GCNT2</i>	Carbohidrato	6
028	Globósido	GLOB	1	<i>B3GALNT1</i>	Carbohidrato, Globósido	3
029	Gill	GILL	1	<i>AQP3</i>	Superfamilia Aquaporinas	9
030	RhAG	RHAG	4	<i>RHAG</i>	Familia proteínas Rh, glicoproteína asociada a Rh	6
031	Forssman	FORS	1	<i>GBGT1</i>	Carbohidrato, Glicolípido Forssman	9
032	Junior	JR	1	<i>ABCG2</i>	Cassette transportador ABCG2 de unión a ATP	4
033	Lan	LAN	1	<i>ABCB6</i>	Cassette transportador ABCB6 de unión a ATP	2
034	Vel	VEL	1	<i>SMIM1</i>	Proteína Integral de membrana de paso simple	1
035	CD59	CD59	1	<i>CD59</i>	Proteína de membrana, regula el MAC	11
036	Augustine	AUG	2	<i>SLC29A1</i>	Proteína transportadora de nucleósido Tipo 1	6
037	Kanno	KANNO	1	<i>PRNP</i>	Proteína priónica	20
038	SID	SID	1	<i>B4GALNT2</i>	Carbohidrato, Globósido	17
039	CTL2	CTL2	2	<i>SCL44A2</i>	Proteína transportadora de colina	19
040	PEL	PEL	1	<i>ABCC4</i>	Cassette transportador ABCC4 de unión a ATP	13
041	MAM	MAM	1	<i>EMP3</i>	Proteína 3 de Membrana epitelial (EMP3)	19
042	EMM	EMM	1	<i>PIGG</i>	Glicosil Fosfatidil Inositol	4
043	ABCC1	ABCC1	1	<i>ABCC1</i>	Cassette transportador ABCC1 de unión a ATP	16

PCC: Proteína de Control del Complemento, SF: Superfamilia, MAC: Complejo de Ataque de Membrana

Todos los grupos sanguíneos descritos se caracterizan por ser polimórficos intra o interpoblacionalmente. Los mecanismos moleculares que generan los polimorfismos en los Ag de grupo sanguíneo pueden ser consecuencia de: crossing-

over desigual (MNS, Rh, Ch/Rg); conversión génica (Rh, MNS); duplicación de un exón (Gerbich); delección de un gen, exón o nucleótido (ABO, Rh, MNS, Kell, Duffy, Dombrock); inserción de nucleótidos (Rh, Colton), y sustituciones de nucleótido simple (SNPs), siendo estas últimas las que se describen en la mayoría de los sistemas sanguíneos (4, 6).

2. Bases Moleculares y Bioquímicas de los Sistemas Sanguíneos Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landesteiner-Wiener Y Scianna.

La biología molecular ha sido utilizada ampliamente en la caracterización de las bases genéticas de los sistemas de grupos sanguíneos y en el desarrollo de herramientas de diagnóstico clínico en inmunohematología y medicina transfusional. Esto ha permitido la identificación y secuenciación de los genes de los 43 sistemas de grupos sanguíneos humanos (6).

2.a. Sistema Sanguíneo Rh

Es el sistema sanguíneo más complejo y de mayor importancia clínica después del sistema ABO. Está formado por las proteínas de la membrana eritrocitaria RhD y RhCE, las que expresan los 55 Ag descritos a la fecha. Las proteínas RhD y RhCE están conformadas por 417 aminoácidos cada una, tienen una alta homología difiriendo en solo 32 a 35 aminoácidos, dependiendo del alelo *RHCE* (figura 1) (7, 8, 9).

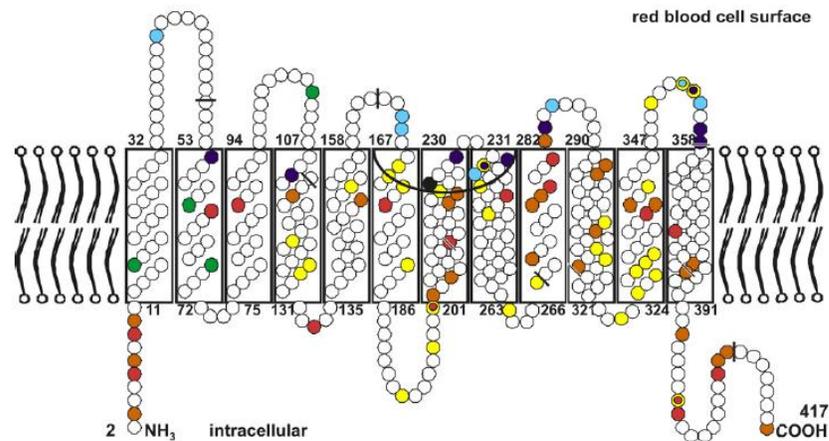


Figura 1. Modelo de la proteína Rh en la membrana eritrocitaria. Cada círculo corresponde a un aminoácido. Los círculos amarillos corresponden a las diferencias de aminoácidos entre RhD y RhCE, con 4 aminoácidos específicos del Ag C (círculos verdes), y uno propio del Ag E (círculo negro). En azul se muestran las sustituciones de aminoácidos presentes en algunas variantes del Ag D parcial y en rojo algunas sustituciones aminoacídicas que se encuentran en las variantes débiles del Ag RhD (9). (Imagen tomada de la publicación de Flegel W. *Transfusion and Apheresis Science*. 2011; 44(1), 81-91).

Asociada a la proteína Rh se encuentra la glicoproteína RhAG, que consta de 409 aminoácidos, está codificada por el gen *RHAG* que se encuentra en el cromosoma 6p11-21,1. La proteína RhAG forma parte del complejo Rh en la membrana, y es esencial para el anclaje de las proteínas RhD y RhCE a la membrana plasmática del GR, pero no pertenece al sistema Rh (10).

La proteína RhCE tiene dos pares de Ag principales: C/c, y E/e, que se diferencian a nivel molecular por SNPs que producen sustituciones de aminoácidos en el polipéptido (tabla 2) (11).

Tabla 2. Sustituciones aminoacídicas en el polipéptido RhCE deducidas de la secuencia de ADN (11).

Polipéptido	Aminoácido				
	16	60	68	103	226
cE	Trp	Leu	Asn	Pro	Ala
Ce	Cys	Ile	Ser	Ser	Pro
cE	Trp	Leu	Asn	Pro	Pro
CE	Cys	Ile	Ser	Ser	Pro

La función de las proteínas RhD y RhCE parece estar asociada a la integridad de la membrana, y posiblemente al transporte de gases como el dióxido de carbono (9).

El locus *RH* consta de dos genes homólogos de 10 exones cada uno: *RHD* y *RHCE*, posicionados en una orientación opuesta (frente a frente) en el brazo corto del cromosoma 1 (p34–36), flanqueados por secuencias conocidas como cajas Rhesus, y entre ellos se encuentra el gen *TEMEM50A* (figura 2). Los genes *RHD* y *RHCE* tienen una alta homología, su cercana ubicación en el cromosoma y su inusual orientación, propician que principalmente por conversión génica se generen híbridos *RHD-CE-D* y *RHCE-D-CE* (12).

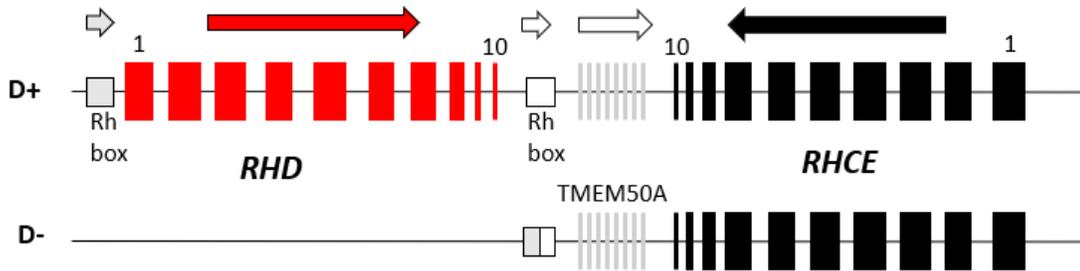


Figura 2. Organización genómica de los genes Rh. Arriba se muestra el haplotipo RhD positivo, y abajo el haplotipo RhD negativo característico de caucásicos. El gen *RHD*, las dos cajas Rh y el gen *TMEM50A* se encuentran en dirección 5' a 3', y el gen *RHCE* está en dirección 3' a 5' (9).

2.b. Sistema Sanguíneo Kell

Contiene 36 Ag posicionados en la glicoproteína de transmembrana Kell. La proteína Kell es una metaloendopeptidasa, clasificada como proteína de membrana tipo II, que atraviesa solo una vez la membrana, el polipéptido consta de 732 aminoácidos. La expresión de la glicoproteína Kell está asociada en la membrana con la proteína XK, unidas por un puente disulfuro (figura 3) (3, 13, 14)

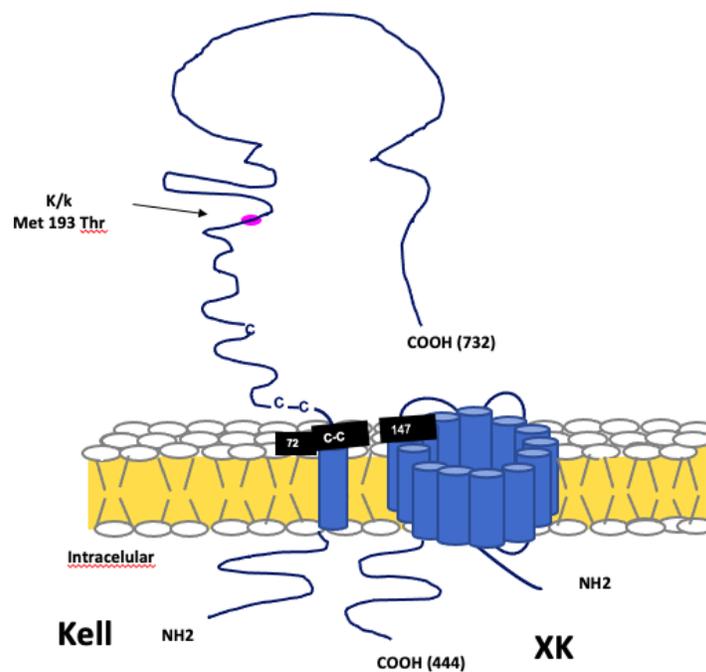


Figura 3: Modelo de Glicoproteína XK unida a Glicoproteína Kell.

Existen 7 pares de Ag con una relación alélica, cada par se diferencia en 1 SNP, que se traduce en un cambio de aminoácido en la proteína. Los 3 pares de Ag de mayor importancia clínica son: K/k (SNP 578 C>T, cambio aminoácido Thr 193 Met); Kpa/Kpb (SNP 841 C>T, cambio aminoácido Arg 281 Trp); y Jsa/Jsb (SNP 1790 C>T, modificación aminoacídica Leu 281 Pro) (13, 14).

El gen *KEL* se encuentra en el cromosoma 7q34, posee 19 exones y un PM de 21,1 kpb. Se han descrito 24 alelos con nucleótidos modificados que producen el fenotipo Kell nulo (ausencia de la proteína Kell). De la misma forma, se han descrito 13 alelos responsables de la expresión débil de la proteína Kell (13, 14).

2.c. Sistema Sanguíneo Duffy

Está formado por cinco Ag: Fya, Fyb, Fy3, Fy5, y Fy6, localizados en la glicoproteína de membrana Duffy que se encuentra en los eritrocitos y en otras células del organismo. La glicoproteína Duffy tiene 7 dominios transmembrana, posee 338 aminoácidos, y tiene un PM de 35 a 50 KDa (figura 4). Es receptor para citoquinas por lo cual recibe el nombre de DARC (Duffy antigen receptor for citoquine). Además, es receptor del parásito *Plasmodium vivax*, causante de Malaria, por lo que la ausencia de la proteína disminuye la infección por este parásito (3, 15-17).

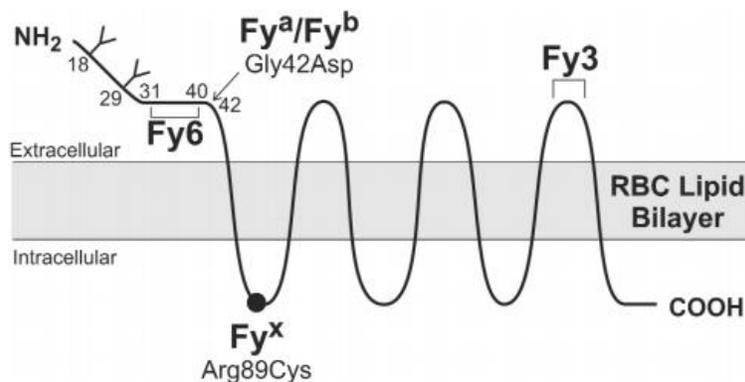


Figura 4. Glicoproteína Duffy, cambios aminoacídicos responsables del polimorfismo Fya/Fyb, mutación Fyx y regiones Fy3 y Fy6 (15).

El gen *FY* se encuentra en el cromosoma 1q21- 22, tiene 2 exones y 1572 pb. La expresión de Fya o Fyb se debe al SNP 125 A>G, que induce el cambio del aminoácido 42 de asparagina a glicina. Se han descrito 7 alelos que silencian la expresión del gen y 5 que disminuyen la expresión de la proteína; los más frecuentes son: el alelo *FY*B(265T)_FY*X* que tiene el SNP C>T en el nucleótido 265 del gen *FY*, esta mutación tiene como consecuencia una expresión débil del Ag Fyb; y el alelo *FY*B_GATA-1* que tiene una mutación en la región promotora del gen en el nucleótido -67 (T>C), que impide la unión del factor de transcripción eritroide GATA-1, evitando la expresión de la glicoproteína Duffy, el fenotipo se conoce como Fy nulo, es de baja frecuencia en la población caucásica, pero en población africana se encuentra hasta en el 70% (15-17).

2.d. Sistema Sanguíneo Kidd

Está compuesto por 3 Ag: Jka, Jkb y Jk3, los que se encuentran en la glicoproteína JK, la que está formada por un polipéptido de 389 aminoácidos y tiene un PM de 43 kDa (figura 5). Funciona como transportador de urea en las células endoteliales renales y en los eritrocitos. La glicoproteína JK está codificada por el gen *SLC14A1*, localizado en el cromosoma 18q12-q21, posee un PM de 30 kpb y se encuentra organizado en 11 exones. El SNP responsable de los Ag Jka y Jkb es 838 G>A (Asp 280 Asn). Se han reconocido 15 alelos que silencian la expresión de Jka y Jkb y 7 alelos variantes que producen Ag Jk débiles o parciales (3, 18-20).

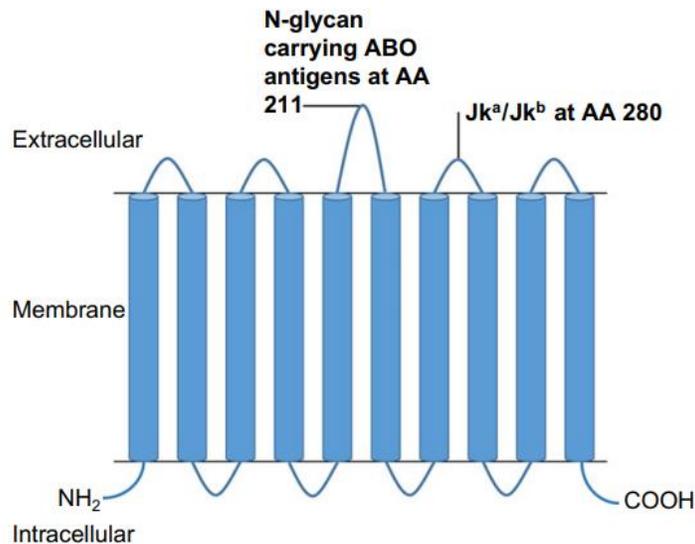


Figura 5. Glicoproteína JK compuesta de 389 aminoácidos (18).

2.e. Sistema Sanguíneo MNS

El sistema sanguíneo MNS es el segundo más complejo después del sistema Rh. Está conformado por 50 Ag que se encuentran en la glicoforina A (GPA) y en la glicoforina B (GPB). Ambas glicoforinas son sialoglicoproteínas de transmembrana tipo I que se encuentran en la membrana del GR, debido a la presencia de ácido siálico contribuyen a la carga negativa del GR. La GPA posee 131 aminoácidos, y está distribuida tanto en el extracelular, bicapa lipídica e intracelular de la membrana eritrocitaria. Los Ag antitéticos M y N se encuentran en la porción N-terminal de la GPA. Los Ag M y N se producen por dos SNPs en el gen *GYP*A*: 59 C>T (Ser 1 Leu) y 71 G>A (Gly 5 Glu), ambos SNPs se encuentran en el exón 2. La GPB posee 72 aminoácidos, los primeros 26 son iguales a la GPA. La GPB porta los Ag S y s, difieren en el SNPs 143 T>C del gen *GYP*B* lo que se traduce en un cambio en la posición 48 de metionina en S por treonina en s (figura 6). En la GPB se encuentra el Ag de alta frecuencia U (3, 21-23).

Los genes *GYPA* y *GYPB*, se encuentra localizados en el cromosoma 4q31,21, junto a estos dos genes se encuentra el gen *GYPE*, el que junto al gen

GYPB participan en el reordenamiento genético del sistema. El gen *GYPA* posee un PM de 60 kpb, y consta de 7 exones codificantes. El gen *GYPB* posee un PM de 58 kpb y consta de 5 exones codificantes y 1 pseudoexón. El alto grado de homología dentro de los genes *GYP* propicia la recombinación homóloga y conversión génica entre estos, lo que tiene como consecuencia la formación de variantes en los Ag de este sistema. También se han descrito 8 alelos híbridos de los genes *GYPA* y *GYPB* causantes de fenotipos nulos (21-23).

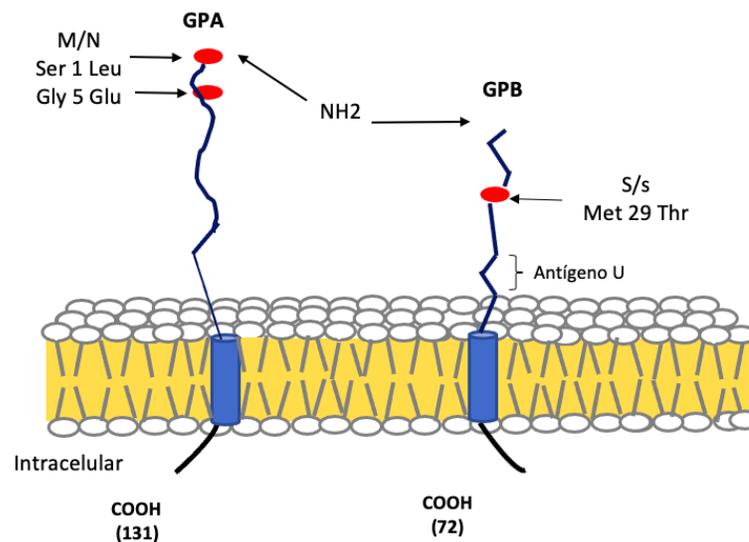


Figura 6. Antígenos M y N de la GPA, y S, s y U de la GPB del Sistema Sanguíneo MNS.

2.f. Sistema Sanguíneo Diego

Los Ag del sistema Diego son 22 y se encuentran en la glicoproteína integral de membrana eritroide banda 3 (figura 7), que tiene una función estructural en la membrana y también como intercambiador de aniones. Los Ag de mayor importancia clínica son dos pares antitéticos Dia/Dib y Wra/Wrb. Los Ag de este sistema son codificados por el gen *DI* (también denominado *SLC4A1* por solute carrier family 4, anion exchanger, member 1), el que está localizado en el cromosoma 17 q21,31, el gen *DI* consta de 20 exones y tiene un PM de 18Kbs. Todos los Ag del sistema Diego son producto de polimorfismos de un solo

nucléotido. El SNP que da origen a los Ag Dia y Dib es 2561 C>T en el exón 19, lo que produce un cambio aminoacídico en la posición 854 (prolina en Dia y leucina en Dib). Por otra parte, el polimorfismo que da origen a los Ag Wra y Wrb es 1972 G>A, lo que se traduce en un ác. glutámico en posición 658 en Wra, y lisina en Wrb. Se ha descrito el fenotipo débil del Ag Dib (3, 24-26).

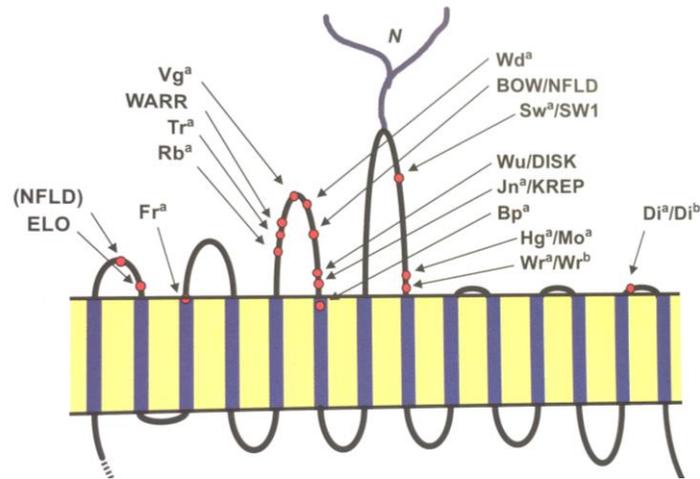


Figura 7: Modelo de Glicoproteína Diego y antígenos que porta (25).

2.g Sistema Sanguíneo Colton

Los Ag del sistema Colton son cuatro: Coa, Cob, Co3 y Co4, los que se encuentran ubicados en la glicoproteína de membrana multipaso llamada acuaporina 1 (AQP1) (figura 8). El polimorfismo responsable de la expresión de los Ag Coa y Cob es 134 C>T en el exón 1 del gen CO, lo que se traduce en el cambio aminoacídico alanina 45 por valina. El gen CO (también denominado AQP1) se localiza en el cromosoma 7p14, tiene 4 exones y un PM de 11,6 kpb (27-29).

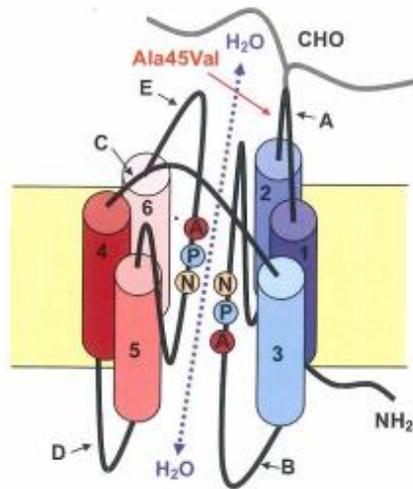


Figura 8: Modelo de glicoproteína AQP1 (27).

2.h Sistema Sanguíneo Dombrock

El sistema Dombrock está formado por diez Ag: Doa, Dob, Gya, Hy, Joa, DOYA, DOMR, DOLG, DOLC y DODE, los que se encuentran en la glicoproteína Do de 314 aminoácidos que se encuentra anclada a la membrana a través de la molécula glicosil fosfatidil inositol (GPI). El gen *DO* tiene 3 exones y un PM de 14 kpb, está localizado en el cromosoma 12p12.3. Las bases moleculares de los Ag Doa/Dob son 3 SNPs que difieren entre ellos: 2 cambios silentes (378C>T, Tyr 126 Tyr; 624T>C, Leu 208 Leu) y una mutación missense (793 A>G, Asn 265 Asp). Los Ag de alta frecuencia Hy y Joa se producen también por SNPs (323 G>T en el Ag Hy; y 350 G>T en el Ag Joa) (30-32).

2.i Sistema Sanguíneo Lutheran

El sistema Lutheran está formado por 27 Ag, los que se encuentran sobre dos proteínas de la superfamilia de las inmunoglobulinas: la glicoproteína Lutheran integral de membrana y la molécula de adhesión celular basal (B-CAM), juntas designadas como glicoproteínas B-CAM/Lu o CD239. La glicoproteína Lutheran

tiene un PM de 85 KDa, B-CAM tiene un PM de 78 KDa. La glicoproteína B-CAM/Lu tiene en su extremo amino terminal extracelular 5 dominios que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas, unidos por enlaces disulfuros. Los dos Ag principales: Lua y Lub se producen por el SNP 230 G>A, lo que se traduce en el cambio aminoacídico His 11 Arg. El gen *LU* está localizado en el cromosoma 19q13.32, está formado por 15 exones y tiene un PM de 12 kpb (33-35).

2.j Sistema Sanguíneo Scianna

El sistema Scianna contiene un total 8 Ag, los Ag de baja prevalencia: Sc2 y Rd, y los Ag de alta prevalencia: Sc1, Sc3, STAR, SCER, SCAN y SCAR, este último reportado el año 2020 (36-38). Los Ag de este sistema se encuentran en la glicoproteína ERMAP que tiene un PM de 60 a 68 kDa, es una proteína transmembrana de 475 aminoácidos y puede actuar como receptor en células eritroides y como un mediador de adhesión celular. Los Ag antitéticos Sc1 y Sc2 se diferencian por el cambio nucleotídico en la posición 179 del exón 4 (G>A) lo que se traduce en el cambio aminoacídico en Gly 57 Arg. El gen *ERMAP* se encuentra en el cromosoma 1 p34.2, posee 12 exones, y tiene un PM de 3.3 a 3.4 Kpb (37-38).

2.k. Sistema Sanguíneo Landsteiner-Wiener

El sistema Landesteiner Wiener (LW) fue denominado con este nombre 23 años más tarde de la descripción del sistema Rhesus, cuando se demostró que los anticuerpos anti-Rhesus descritos en 1940 por Landesteiner y Wiener luego de inmunizar conejos y cerdos de Guinea con sangre del mono *Macacus Rhesus*, eran diferentes a los anti-Rh formados en humanos. En 1963 se renombró como Ag LW en honor a Landesteiner y Wiener quienes lo describieron por primera vez. Los Ag RhD y LW, son diferentes, pero están fenotípicamente relacionados, debido a que ambos forman parte del macrocomplejo de proteínas de la membrana plasmática del GR, unidas a banda 3, al igual que la proteína RhAG, la proteína LW es

necesaria para que se exprese la proteína Rh. El sistema LW tiene tres Ag: LWa, LWb y LWab, los que se encuentran en la glicoproteína LW o ICAM-4, esta es una molécula de adhesión intercelular, y un ligando para las integrinas CD11, CD18 e integrina linfocitaria LFA-1. Los Ag LWa y LWb se diferencian en el SNP 299 G>A, generando un cambio de aminoácido en la posición Gln 100 Arg. El gen *LW* o *ICAM4*, se encuentra en el cromosoma 19 p13.2, posee un PM 2,6 kpb y tiene 3 exones (39-40).

3. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LOS SISTEMAS SANGUÍNEOS

La transfusión sanguínea es esencial para el tratamiento de enfermedades oncohematológicas, hemoglobinopatías, falla renal crónica, entre otras patologías (41). No obstante, toda transfusión conlleva riesgos, conocidos como reacciones adversas a la transfusión (RAT). Aproximadamente el 1% de los productos transfundidos dan lugar a reacciones adversas (RAT), incluidas las RHT, que representan hasta el 5% de las RAT graves (42). Las RHT se producen por la disparidad de grupo sanguíneo entre un donante y un receptor de sangre, esta diferencia puede gatillar en el receptor una respuesta inmunológica formando anticuerpos contra los Ag eritrocitarios que no posee, algo similar ocurre durante la gestación, debido a que los GR fetales pasan en pequeñas cantidades a circulación materna y pueden ser reconocidos como extraños por el sistema inmune de la madre, en ambas situaciones la formación de aloanticuerpos pueden generar en futuras transfusiones o embarazos una RHT o una EHFRN, respectivamente (42-44). Con el avance del conocimiento, la tecnología y la implementación de sistemas de hemovigilancia, las RHT han disminuido, no obstante, debido a la gran cantidad de Ag eritrocitarios que existen, y el aumento de las transfusiones sanguíneas, este riesgo no ha desaparecido, siendo necesario generar más conocimiento para comprender la fisiopatología de la aloinmunización y contar con estrategias de prevención de esta. La formación de aloanticuerpos no solo aumenta la morbilidad y mortalidad de los pacientes transfundidos también genera problemas en los bancos de sangre, retraso en la entrega de transfusiones y aumento de los costos asociados al proceso transfusional (45-48).

3.a. Reacción Hemolítica Transfusional

Los protocolos y métodos de laboratorio para evitar transfusiones incompatibles han reducido las muertes relacionadas con la transfusión, no obstante, la hemólisis inmunológica continúa siendo un riesgo, aunque subestimado (42). Las RHT tardías (RHTT), especialmente en pacientes politransfundidos, con

patologías hemato-oncológicas, anemia hemolítica autoinmune (AHAI), y con hemoglobinopatías, conllevan desafíos diagnósticos en lo que respecta a: i) el momento de la presentación (se describen RHTT desde 48 horas a 1 mes aproximadamente posterior a la transfusión), ii) la previsibilidad (ej.: anticuerpos evanescentes no detectados previo a la transfusión, transfusiones de emergencia en pacientes con una historia de anticuerpos desconocida); iii) la superposición de síntomas con otras complicaciones (ej.: hemólisis por autoanticuerpos o por anticuerpos contra drogas; sepsis que cursa con síntomas similares a la RHT aguda); y iv) la necesidad de contar con diferentes métodos para la identificación de los anticuerpos que se presentan con características únicas (ej.: anticuerpos contra Ag de alta y baja frecuencia, mezcla de alo y autoanticuerpos, anticuerpos contra drogas, anticuerpos evanescentes, entre otros) (42).

3.b. Fisiopatología de la Reacción Hemolítica Transfusional Aguda y de la Reacción Hemolítica Transfusional Tardía.

Las RHT agudas (RHTA) ocurren dentro de las 24 horas siguientes a la transfusión de GR, en pacientes con anticuerpos preexistentes específicos para Ag eritrocitarios que se encuentran en los GR transfundidos. Los Ag interactúan con anticuerpos IgM preexistentes, y con menor frecuencia, con anticuerpos IgG, ambos fijan y activan el complemento. La formación de un exceso de complejos de ataque de membrana (MAC, membrane attack complexes) crea múltiples poros en la membrana de los GR transfundidos, iniciando la osmólisis intravascular. Se genera un exceso de hemoglobina libre que supera la capacidad de unión a la albúmina plasmática, a la haptoglobina y a la hemopexina. El hemo libre induce la vasoconstricción renal a través de la eliminación del óxido nítrico. Puede producirse necrosis tubular aguda e insuficiencia renal. La activación incompleta del complemento genera las anafilatoxinas C3a y C5a, que activan los mastocitos, liberando histamina y serotonina, aumentando la permeabilidad capilar. Estas células, junto con los subproductos de la hemólisis, median la liberación de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias (TNF α e IL-8). Además, la activación de

los sistemas de bradiquinina y calicreína y de las vías de coagulación da lugar a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con aumento de la permeabilidad capilar, vasodilatación, hipotensión y fiebre, así como coagulación intravascular diseminada (CID). En casos extremos, el síndrome progresa a shock, con fallo multiorgánico y muerte. La activación incompleta del complemento también destruye los GR incompatibles mediante la opsonización de C3b y posterior fagocitosis de los GR inducida por monocitos y macrófagos en el hígado y el bazo. La figura 9 ilustra la fisiopatología de una RHTA (42).

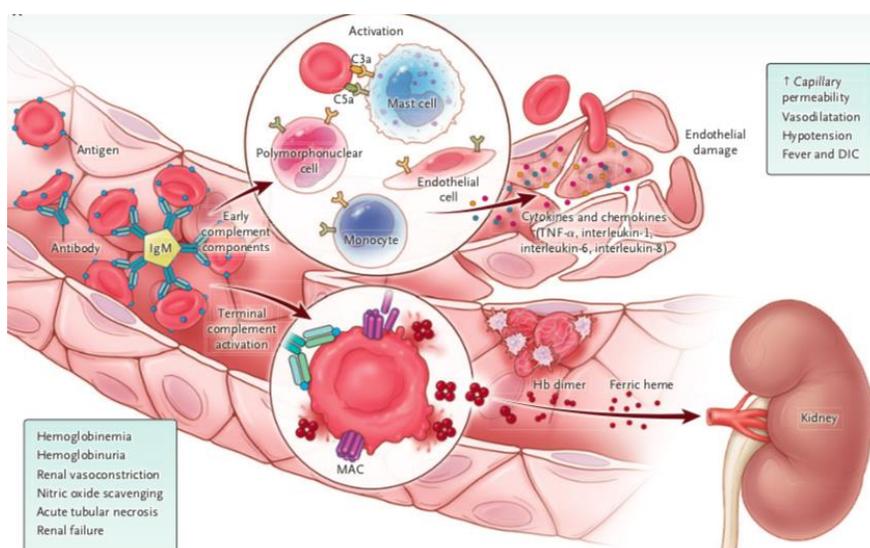


Figura 9. Mecanismos fisiopatológicos causantes de la RHTA (42).

Las RHTT al igual que las RHTA se producen por respuestas inmunitarias secundarias en pacientes inmunizados por transfusiones anteriores, trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos, o por un embarazo previo. En muchos casos, los aloanticuerpos aparecen en las pruebas de rutina en el banco de sangre (reportadas en otros países como "reacciones serológicas transfusionales retardadas, RSTR") y no se asocian con eventos clínicos cuando es posible transfundir GR sin el o los Ag específico(s) para el o los anticuerpo(s). Las manifestaciones clínicas, incluyen anemia e ictericia debido a la destrucción extravascular de los GR, seguida de la degeneración de la hemoglobina y la

liberación de bilirrubina en el plasma. También se puede producir fiebre y hemoglobinuria (42).

3.c. Frecuencia de las Reacciones Hemolíticas Transfusionales

Las RHT agudas y tardías continúan siendo relativamente frecuentes dentro de las RAT reportadas en los países que cuentan con sistemas de hemovigilancia (49, 50-54).

La Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration) de Estados Unidos exige que se notifiquen las muertes relacionadas con las transfusiones (no exige la notificación de las RHT graves no letales). En el año 2019 la FDA reportó que el 27.9% de las muertes por transfusión se debieron a una RHT causada por incompatibilidad de grupo sanguíneo, de las cuales el 76.4% corresponden a RHT por aloanticuerpos no ABO, este valor corresponde a la primera causa de muerte por transfusión, y si se consideran solo las RHT por anticuerpos diferentes a los del sistema ABO, las RHT corresponden a la segunda causa de muerte después de la sobrecarga circulatoria asociada a transfusión (49).

Los aloanticuerpos anti-eritrocitarios también causan una significativa morbilidad por RHTT, las que ocurren después de 48 horas de la transfusión, siendo una complicación potencialmente fatal (45, 46). En Estados Unidos los costos económicos del tratamiento de la aloinmunización y las RHT son altos y se ha estimado que anualmente se gastarían billones de dólares en el tratamiento de pacientes que presentan aloanticuerpos (47, 48, 55). Se estima que solo el riesgo de una transfusión ABO-incompatible mortal sigue siendo superior a los riesgos combinados de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y los virus de la hepatitis B y C (42).

No se dispone de datos sólidos sobre las RHT no mortales, en gran parte debido a la presentación subclínica, y en días posteriores a la transfusión de estas, lo que lleva a no reportar o no asociar los síntomas a una RHT (56); además, la subnotificación también se debe a la falta de sistemas de hemovigilancia en muchos

países. Algunos países que cuentan con sistemas de hemovigilancia con mayor experiencia son: i) Inglaterra, en el año 2019 reportaron 49 RHT (22 RHT agudas, 23 RHTT, y 4 hiperhemólisis), sin reportes de muertes (50); ii) Australia, el año 2019 notificaron 30 RHT (15 agudas, y 15 tardías), sin mortalidad por RHT (51); y iii) España, el año 2019, 25 RHT (12 RHTA y 13 RHTT), con 3 muertes por RHT (52). Por otra parte, de acuerdo a lo publicado por Panch y cols. se estima que la incidencia de las RHTT oscila entre 1 de cada 500 transfusiones y 1 de cada 10.000 transfusiones (42). Algunos pacientes, como los que padecen anemia falciforme, parecen tener un riesgo mayor. Por último, de acuerdo a lo informado en la Red Internacional de Hemovigilancia (IHN, Internacional Haemovigilance Network) las RHTT representan el 4,3% de todas las RAT y el 16% de las RAT graves (53, 54).

De acuerdo a los reportes realizados, los aloanticuerpos contra Ag diferentes a ABO producen RHT y EHFRN con diferente gravedad y frecuencia; estos datos van a depender directamente de la existencia de protocolos de prevención y manejo de la aloinmunización y de un sistema de hemovigilancia que propicie el reconocimiento y notificación de estas.

3. d. Enfermedad Hemolítica Fetal y del Recién Nacido.

La EHFRN ocurre en hijos de madres gestantes que forman aloanticuerpos contra Ag de los GR fetales. En casos severos se puede producir anemia hemolítica fetal o del recién nacido con riesgo de muerte, e hiperbilirrubinemia que puede causar daño cerebral (43, 44). La EHFRN continúa siendo un problema clínico, incluso la producida por anti-RhD, a pesar de existir un programa profiláctico eficaz, hasta 3 de cada 1000 gestantes RhD negativo producen un anti-D. La extensión del control inmunohematológico de la gestación en embarazadas RhD positivo ha propiciado la aparición de nuevas especificidades causantes de EHFRN, 1 de cada 500 gestantes producen anticuerpos distintos al anti-D (44). Debido a que una de las causas de aloinmunización en gestantes es la transfusión sanguínea previa al embarazo, se debe considerar en mujeres en edad fértil la transfusión de GR sin los

Ag de los cuales la paciente carece, esta estrategia se aplica para los Ag más inmunogénicos en la población y que se asocian más frecuentemente a EHFRN. En Holanda, el 83% de las gestantes con anti-K habían sido transfundidas; y en Canadá el 35% de las gestantes con anti-K recibieron transfusión de GR y en el 82% de los episodios transfusionales se demostró, al menos, un donante que presentaba el Ag K (sistema Kell) (57, 58). En Latinoamérica hay escasos reportes publicados sobre EHFRN por anticuerpos contra Ag de alta y baja frecuencia, pero informalmente se sabe que existen numerosos casos de EHFRN por anti-Dia y anti-Dib en países de América central y del sur, especialmente en el área del Caribe (E. Muñiz, Director del Laboratorio de referencia de Inmunohematología, Banc de Sang i Teixits, Cataluña, España, presentación en Congreso GCIAMT, 2019). En Chile se reportó una EHFRN ocurrida el año 2018 por el Ag de baja frecuencia Sc2 (59).

3.e. Dificultad para encontrar Unidades de Glóbulos Rojos Compatibles para transfusión en pacientes aloinmunizados

Por último, es importante considerar que la aloinmunización no solo aumenta la morbilidad y mortalidad por transfusión, los pacientes que requieren transfusión sanguínea y tienen múltiples aloanticuerpos dificultan el trabajo de los bancos de sangre que deben fenotipar múltiples unidades para encontrar un producto apropiado y proporcionar GR compatibles y sin los Ag específicos para los aloanticuerpos presentes en el receptor. El número de unidades de GR que se deben estudiar en estos pacientes se multiplica por el número de los Ag negativos necesarios que se requieren y la frecuencia de estos Ag en la población, lo que sin duda, es una carga adicional para los servicios de sangre que necesitan identificar dichos productos.

4. ALOINMUNIZACIÓN: CAUSAS, PREVALENCIA Y PREVENCIÓN.

Para el desarrollo de estrategias que eviten o disminuyan la aloinmunización, se deben considerar los factores que influyen en el desarrollo de los aloanticuerpos contra Ag eritrocitarios. En principio, la aloinmunización ocurre por características propias de los donantes y de los receptores de sangre, algunas de estas son: i) las diferencias entre los Ag de los GR del donante y del receptor; ii) los factores genéticos y del sistema inmune del receptor, que incluyen, entre otros, la capacidad del sistema inmune del receptor para presentar ese Ag; y iii) el estado inflamatorio del receptor en el momento de la exposición inicial al Ag. Más allá de estos factores básicos, es probable que las "señales de peligro" coexistentes, que pueden provenir de la unidad del donante o estar presentes en el receptor, también desempeñen un papel en la aloinmunización de un receptor tras la exposición a el o los Ag de los GR (45, 61).

4.a. Factores que influyen en el desarrollo de aloanticuerpos contra Ag eritrocitarios.

- **Disparidad de antígenos entre el donante y el receptor de transfusión sanguínea.**

Uno de los factores que complejiza el estudio de la aloinmunización eritrocitaria es el gran número (más de 300) y diversidad de estructura de los Ag de grupo sanguíneo, solo una unidad de GR para transfusión contiene muchos Ag extraños para el receptor de ella (61).

El factor mejor descrito asociado al riesgo de aloinmunización es la disparidad de Ag entre los GR del donante y del receptor. La formación de aloanticuerpos además se asocia con las diferencias en las frecuencias antigénicas de los donantes versus los pacientes, como sucede en pacientes con anemia de células falciformes (ACF), Aygun y cols. reportaron en un estudio tasas de aloinmunización del 29% en

pacientes pediátricos y del 47% en adultos con ACF, los anticuerpos más comunes encontrados fueron contra K, E, C y Jkb, los que tienen diferencias significativas entre las frecuencias de pacientes con ACF (afrodescendientes) y donantes (frecuentemente caucásicos) (65). Es por lo anterior, que la principal estrategia para prevenir la aloinmunización es transfundir GR sin los Ag de los que el receptor carece, en este sentido, varios estudios muestran disminución de la aloinmunización al utilizar esta estrategia (46, 63 - 65).

- **Factores genéticos**

Los factores genéticos influyen en la probabilidad que un sea “respondedor” (formar aloanticuerpos) que “no respondedor” a los Ag eritrocitarios. De hecho, solo la exposición a un aloantígeno no es suficiente por sí sola para producir aloinmunización, si fuera así todos los receptores de transfusión estarían altamente aloinmunizados (61). Utilizando modelos matemáticos basados en pacientes adultos y pediátricos, se determinó que el 13% de los pacientes eran respondedores, con una probabilidad del 30% de producir aloanticuerpos adicionales con cada evento de transfusión (45). Uno de los factores genéticos implicados puede estar relacionado a la presentación de los aloAg eritrocitarios en la participan los linfocitos T helper, citoquinas y los Ag HLA del receptor. La presentación de Ag de los GR está restringida por el HLA (61), es decir, los receptores de transfusiones solo responderán a los Ag de los GR que sus Ag HLA individuales sean capaces de presentar. La influencia del tipo de Ag HLA se ha estudiado en pacientes aloinmunizados en general en poblaciones americanas y europeas, encontrando asociación significativa entre la presencia de ciertos alelos HLA y la formación de aloanticuerpos. Utilizando esta lógica se han estudiado SNPs en genes HLA clase II para ser utilizados como marcadores predictivos de aloinmunización. Existen varias investigaciones que muestran que los individuos que forman aloanticuerpos posterior a una transfusión de GR presentan con mayor frecuencia ciertos fenotipos HLA específicos (66): i) Schoneville H, y cols. publicaron que la frecuencia de los fenotipos DRB1*01:01, *01:02 o *10:01 fue significativamente mayor en personas que presentaban un anticuerpo anti-Jka

(Sistema Kidd) comparado con la población control, y pacientes con anti-Fya (Sistema Duffy) expresaron más frecuentemente el fenotipo HLA DRB1*15 (67); ii) Baleotti W. y cols demostraron que existe una correlación entre la aloinmunización contra el Ag Dia (Sistema Diego) en personas que presentan el fenotipo HLA DRB*07:01 (68); iii) Verduin y cols concluyen que el alelo HLA-DRB1*15 se asocia con la aloinmunización contra Ag eritrocitarios (69); iv) en Santiago de Chile, en Clínica Santa María, en un proyecto en curso, al comparar pacientes aloinmunizados en relación a pacientes transfundidos no aloinmunizados, el análisis preliminar muestra que el odd ratio es de 5.54 para el alelo DRB1*07, lo que indica que cuando se tiene este alelo, las odds de aloinmunización (razón entre aloinmunizados y no aloinmunizados) aumentan 5.5 veces (datos no publicados); v) por último, Sippert y cols, estudiaron la correlación entre SNPs en genes de citoquinas y HLA, y aloinmunización en pacientes con ACF y encontraron polimorfismos en los genes TNFA, IL1B y HLA*DRB1 que aumentaban el riesgo de aloinmunización por transfusión de GR (66). Estos hallazgos pueden contribuir a desarrollar estrategias para prevenir la aloinmunización en pacientes de mayor riesgo, como por ejemplo, entregar unidades de GR fenotipadas solo a pacientes que presenten fenotipos HLA o SNPs en genes HLA que se asocian con aloinmunización.

- **Estado inflamatorio al momento de la transfusión.**

Además de la genética del receptor de una transfusión sanguínea, existen factores ambientales que regulan el sistema inmune que pueden influir en la aloinmunización eritrocitaria (70). Existen datos de estudios murinos y humanos que apoyan una correlación entre la inflamación y la aloinmunización contra Ag de GR (45). En la literatura hay reportes de pacientes con artritis reumatoide juvenil que han generado múltiples aloanticuerpos seguidos de una sola transfusión, por ejemplo, un niño de 10 meses generó 3 aloanticuerpos (Anti-E – Fya - Jka) después de la transfusión de 1 unidad de GR; en otro reporte un niño de 16 años generó 7 aloanticuerpos (anti-Cw – E – K – Jkb – S - M y Leb) después de la transfusión de 2 unidades de GR (70). También existen reportes de otras condiciones clínicas

inflamatorias que aumentan la aloinmunización, por ejemplo, se reportó que una reacción febril dentro de los 10 días posteriores a la transfusión de GR se asoció con mayores tasas de aloinmunización; pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tuvieron una tasa de aloinmunización más alta que los controles, y la terapia inmunomoduladora se asoció con una disminución del riesgo; por último, recientemente se han presentado datos, que sugieren que los niños con ACF transfundidos con GR en un estado de inflamación (por ejemplo, durante un episodio de síndrome torácico agudo) tenían mayores tasas de aloinmunización que los pacientes transfundidos en estados no inflamados (45).

4.b. Prevalencia de la aloinmunización

La prevalencia de la aloinmunización puede ser más alta en algunas etnias o en pacientes con patologías específicas, a modo de ejemplo: a) en pacientes en general se ha descrito una prevalencia menor al 4% (50, 70); b) en pacientes con hemoglobinopatías se han reportado prevalencias de hasta el 50% (45-47, 75); c) en los pacientes con cáncer, quienes generalmente son pancitopénicos e inmunosuprimidos, y en los cuales la terapia transfusional puede abarcar largos periodos de tiempo, se han descrito prevalencias de 12% a 15% (71, 72), dentro de este grupo, en los pacientes con patologías onco-hematológicas las frecuencias varían entre un 9 a 13% (41); d) en pacientes con falla renal crónica se han determinado valores desde 6.1% a 13.1% (41); y e) en los pacientes con anemia hemolítica autoinmune (AHAI), que presentan autoanticuerpos, se ha observado que 12% a 40% además presentan aloanticuerpos, lo que dificulta aún más las pruebas pre-transfusionales (73, 74). En consecuencia, la presencia de aloanticuerpos aumenta el riesgo de RAT, y disminuye drásticamente la probabilidad de encontrar unidades de sangre compatibles, lo cual constituye un problema en la terapia transfusional. Con la evidencia existente, independientemente del trabajo que suponga, no se puede discutir que la prevención de la aloinmunización primaria es fundamental para reducir el riesgo de RHT y mejorar la seguridad de las transfusiones (45, 48, 64). Debido a que el

principal factor involucrado en la aloinmunización es la diferencia en las frecuencias antigénicas entre donantes y receptor, el primer paso para crear una estrategia de prevención, es conocer los Ag eritrocitarios presentes en la población y sus frecuencias (45, 46). Es importante señalar que la diferencia en las frecuencias de Ag eritrocitarios es más probable que ocurra en poblaciones que surgen de mezclas étnicas, como ha ocurrido en los países latinoamericanos, resultantes de la miscegenación de amerindios, europeos, y en menor porcentaje de africanos (75).

4.c. Prevención de la aloinmunización

En la actualidad, algunos centros o bancos de sangre, principalmente en el extranjero, fenotipan y almacenan unidades de GR para mantener una reserva de productos con Ag negativo que se necesitan con mayor frecuencia (45-48). Esta estrategia disminuye el tiempo de entrega de unidades de GR en pacientes aloinmunizados, pero para implementarla se debe considerar el tiempo de recurso humano necesario para el análisis, y los reactivos de tipificación, que pueden tener un alto costo. Actualmente, los equipos automatizados permiten fenotipar por método serológico los donantes o unidades de sangre con un mayor rendimiento, debido al menor tiempo y requerimiento de recurso humano, y, además, un menor uso de antisueros, debido a que las plataformas automatizadas utilizan volúmenes menores. En Chile, el año 2021 el Fondo Nacional de Salud (FONASA) autorizó el financiamiento de la fenotipificación de unidades de sangre (60); como resultado, actualmente los servicios de sangre tienen la posibilidad de realizar un tamizaje serológico automatizado utilizando reactivos aprobados por las entidades pertinentes. En general, la fenotipificación ampliada (adicional a los Ag ABO y RhD estudiados de rutina) incluye la detección de los Ag E, e, C, c y K, debido a que está descrito que estos son los más inmunogénicos después del Ag RhD en caucásicos, sin embargo, debido a que la inmunogenicidad se estima de acuerdo a la frecuencia de los Ag en la población, los Ag escogidos para ampliar el estudio inmunohematológico, **probablemente no sean exactamente los mismos a los descritos en población caucásica, y es necesario conocer las frecuencias en**

Chile, para determinar qué Ag estudiar. En países desarrollados, principalmente, muchos centros de sangre están realizando genotipado de unidades de sangre a gran escala, lo que permite la expansión de productos fenotipados/genotipados en el inventario de los servicios de sangre (45-46).

5. TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA EN CHILE Y ALOINMUNIZACIÓN

En nuestro país **la Norma Ministerial establece que los pacientes deben recibir transfusión sanguínea compatible para los Ag de los sistemas ABO y RhD** (76, 77). Respecto de los Ag de los otros 41 sistemas sanguíneos, el diagnóstico de una transfusión incompatible se realiza post-transfusión, al detectar aloanticuerpos en los test de screening, dificultando las transfusiones futuras. Por otra parte, en los pacientes aloinmunizados contra Ag de alta frecuencia (AAF), con autoanticuerpos, o con mezclas de aloanticuerpos, es poco probable encontrar unidades compatibles por serología, por lo que en algunos centros se transfunden unidades de GR “menos incompatibles” (pruebas serológicas de compatibilidad positivas con una reacción de aglutinación débil), lo que no tiene fundamento y en consecuencia no entrega una terapia transfusional segura (78).

Un factor importante a considerar es que la frecuencia de los Ag de los distintos sistemas sanguíneos depende de la etnia. A modo de ejemplo, los Ag eritrocitarios C y E (sistema Rh), Fya (sistema Duffy), Jkb (sistema Kidd) y S (sistema MNS) son más frecuentes en caucásicos que en africanos; el Ag Dia del sistema Diego está presente en amerindios y ausente en caucásicos y africanos; y los Ag Lua (sistema Lutheran) y K (sistema Kell) están ausentes en amerindios y presentes en caucásicos (45, 46, 79). **En consecuencia, las frecuencias de los Ag de diferentes sistemas sanguíneos son características de cada población,** dependiendo de las etnias que las originaron.

La población chilena resultó de la miscegenación entre los habitantes amerindios, los colonizadores europeos y los esclavos africanos, estos últimos en menor proporción. En el caso de los europeos fueron principalmente españoles. Los migrantes alemanes, yugoslavos, árabes, italianos, franceses e ingleses, se establecieron en regiones específicas del país, y contribuyeron en un porcentaje menor (75, 80, 81).

En Chile, Etcheverry y cols. (1967) mostraron que las frecuencias de Ag eritrocitarios altamente inmunogénicos presentes en pueblos aborígenes del norte, centro y sur son diferentes (81). La tabla 3 muestra: a) las frecuencias de 11 Ag

eritrocitarios pertenecientes a 5 sistemas sanguíneos descritas por Etcheverry y cols., en 5 grupos étnicos de Chile (81); b) las frecuencias descritas en caucásicos en el Manual de la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) (82) y; c) las frecuencias determinadas en un grupo de 187 donantes del Banco de Sangre de Clínica Santa María (CSM), Santiago de Chile (83).

Tabla 3. Prevalencias de antígenos eritrocitarios en pueblos amerindios de Chile, caucásicos y donantes de sangre de CSM.

Sistemas Sanguíneos	Rh				Kell	Duffy	Diego	MNS			
	E	e	C	c	K	Fya	Dia	M	N	S	s
Pueblos Amerindios											
Atacameños (%)	95	51	75	70	0	78	12,5	90	34	33	67
p*	<0.001	<0.001	0.022	0.605	0.001	0.031	0.002	0.007	<0.001	0.005	<0.001
p**	<0.001	<0.001	0.658	0.992	0.016	0.390	0.001	0.204	0.018	0.035	<0.001
Mapuches (%)	67,3	80,7	86,5	73	0	94,2	0	88,4	57,7	26,9	73
p*	<0.001	0.002	0.013	0.331	0.025	0.001	*	0.114	0.074	0.001	0.012
p**	0.001	0.026	0.033	0.671	0.106	0.028	0.028	0.582	0.407	0.038	<0.001
Yaganes (%)	64	92	82	75	0	100	0	89,2	75	39,2	60,7
p*	0.006	0.166	0.144	0.566	0.099	0.003	*	0.183	0.752	0.141	0.005
p**	0.007	0.794	0.018	0.591	0.235	0.013	0.336	0.589	0.253	0.727	<0.001
Alcalufes (%)	73,3	80	60	82	0	84	0	89	43	20	80
p*	<0.001	0.002	0.348	0.753	0.037	0.022	*	0.119	0.027	<0.001	0.146
p**	<0.001	0.025	0.109	0.101	0.133	0.678	0.223	0.553	0.187	0.004	0.001
Rapanuis (%)	82,9	48,6	48,6	77,1	0	47,5	0	62,9	81,4	17,8	82,1
p*	<0.001	<0.001	0.040	0.719	0.066	0.012	*	0.009	0.067	0.005	0.332
p**	<0.001	<0.001	0.005	0.395	0.002	<0.001	0.014	<0.001	0.002	0.012	<0.001
Caucásicos (%)	29	98	68	80	9	66	0	78	72	55	89
Donantes Santiago*** (%)	37,4	94,1	72,2	70	4,8	81,8	3,2	85	63,9	42,7	96,2

Tabla adaptada por M. Núñez desde la publicación de Etcheverry y cols. (1967). p* corresponde a la diferencia estadística calculada entre las prevalencias descritas en caucásicos y las de los 5 pueblos amerindios de Chile. p** corresponde a la diferencia estadística calculada entre las prevalencias descritas entre donantes chilenos de CSM de Santiago y las de 5 pueblos amerindios de Chile. ***Datos obtenidos de Clínica Santa María.

Se observan diferencias significativas al comparar las frecuencias entre caucásicos y los diferentes grupos étnicos de Chile, en: a) atacameños en 10 de los 11 Ag estudiados; b) mapuches en 7 de los 11 Ag; c) yaganes en 3 de los 11 Ag; d) alacalufes en 6 de los 11 Ag; y e) en rapanuis se observó diferencias significativas en 6 de los 11 Ag. Alternativamente, el análisis de los datos de la tabla 3 mostró significancia estadística cuando se compararon los datos de Etcheverry y cols. versus los datos de los donantes de la CSM, específicamente para: a) atacameños en 7 de los 11 Ag estudiados; b) mapuches en 6 de los 11 Ag; c) yaganes en 4 de los 11 Ag; d) alacalufes en 4 de los 11 Ag ; y e) en rapanuis se observó diferencias significativas en 9 de los 11 Ag estudiados.

En consecuencia, las frecuencias de Ag de sistemas sanguíneos específicos en pueblos aborígenes de Chile y en población general de Santiago presentan diferencias estadísticamente significativas respecto de las frecuencias reportadas para caucásicos. **En Chile los Bancos de Sangre utilizan las frecuencias de antígenos eritrocitarios de la población caucásica.**

Además, en los últimos años ha ocurrido una creciente inmigración a Chile que, de acuerdo con el último Censo del año 2017, alcanza un 4,3% de la población total del país (84).

Todo lo anterior, plantea la necesidad de conocer las frecuencias de Ag de sistemas sanguíneos de la población chilena, para entregar transfusiones más personalizadas a los pacientes, en especial en los transfundidos en forma crónica.

6. GENOTIPIFICACIÓN DE POLIMORFISMOS RESPONSABLES DE LA EXPRESIÓN DE ANTÍGENOS ERITROCITARIOS

En Estados Unidos, Europa y Brasil se han realizado estudios utilizando técnicas de biología molecular para conocer las frecuencias alélicas, genotípicas, y fenotípicas de los Ag de los diferentes sistemas sanguíneos. Así se ha determinado la disponibilidad de hemocomponentes con los fenotipos (deducidos del genotipo) de sus poblaciones y se ha logrado identificar sangre compatible con una mayor cantidad de antígenos eritrocitarios para pacientes que reciben múltiples transfusiones. Lo anterior, ha permitido entregar hemocomponentes seguros, con un tiempo de respuesta menor, prevenir la aloinmunización, y disminuir los costos asociados a ésta (63, 65, 85-96).

Los métodos de biología molecular presentan ventajas respecto de los serológicos, entre éstas las siguientes: a) identificar unidades de GR con fenotipos para los que no existen antisueros, en especial para los Ag menos frecuentes; b) detectar Ag eritrocitarios de expresión débil o que corresponden a una variante, lo anterior ocurre para los sistemas sanguíneos Rh, Duffy, y Dombrock, cuyos Ag no siempre se detectan con antisueros, con el riesgo de tipificar unidades de GR como negativas para esos Ag; c) realizar transfusiones compatibles, evitando la aloinmunización en pacientes con AHAI, con AAF, con múltiples aloanticuerpos, o en pacientes a los que se les ha administrado medicamentos que alteran la membrana del GR; y d) en pacientes recientemente transfundidos en los cuales estas técnicas permiten identificar hemocomponentes compatibles, lo cual no es posible realizar por técnicas serológicas, debido a que los GR del donante que se encuentran en la circulación sanguínea impiden la fenotipificación del paciente con antisueros.

De acuerdo a lo planteado en el marco teórico y considerando que:

1. En Chile, previo a esta tesis, no se han realizado estudios de genotipificación que permitieran determinar las frecuencias antigénicas, fenotípicas, genotípicas y alélicas, de sistemas sanguíneos en diferentes zonas del país, y establecer si existen diferencias entre regiones.
2. Los pocos estudios existentes, se han realizado en poblaciones aborígenes con fines antropológicos, y empleando técnicas serológicas (81, 96-100).
3. El último estudio serológico en población general fue publicado hace más de 40 años en donantes del Banco de Sangre del Hospital José Joaquín Aguirre (101).

Planteamos la siguiente hipótesis:

III. HIPÓTESIS

Las frecuencias antigénicas, fenotípicas, genotípicas y alélicas, de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, Lutheran, Diego, Dombrock, Colton, Landesteiner-Wiener, y Scianna son diferentes a las descritas en caucásicos, y dentro del país difieren entre las zonas norte, centro y sur.

IV. OBJETIVO GENERAL

Determinar utilizando técnicas moleculares antigénicas, fenotípicas, genotípicas y alélicas, de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, Diego, Dombrock, Colton, Landesteiner-Wiener, Lutheran y Scianna en donantes de sangre de las zonas norte, centro y sur del país y establecer si existen diferencias estadísticas significativas entre las regiones y con las descritas en caucásicos.

V. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Genotipificar los polimorfismos de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, Diego, Dombrock, Colton, Landesteiner-Wiener, Lutheran y Scianna en las muestras de los donantes de sangre que participen en el estudio y obtener los antígenos, fenotipos, genotipos y alelos presentes a partir de estos datos.
2. Calcular las frecuencias antigénicas, fenotípicas, genotípicas, y alélicas de los sistemas sanguíneos estudiados en las zonas norte, centro y sur del país y establecer si existen diferencias estadísticas significativas entre estas y con las descritas en caucásicos.
3. Determinar por técnica serológica los antígenos eritrocitarios en las muestras de sangre de los donantes estudiados y comparar los resultados con los obtenidos por método molecular.

VI. METODOLOGÍA

Población de estudio: Hombres y mujeres que asistieron a donar sangre a los Bancos de Sangre del Hospital Dr. Juan Noé Crevani en Arica, Clínica Santa María en Santiago, y Hospital Clínico Magallanes en Punta Arenas.

Muestra: Donantes de sangre de los Centros mencionados.

Consideraciones éticas: El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de la U. de Chile, de la Universidad de Tarapacá (en representación del Hospital Juan Noé Crevani), de la Clínica Santa María, y de la Universidad de Magallanes (en representación del Hospital Clínico de Magallanes). El consentimiento informado fue explicado durante la entrevista profesional.

Criterios de inclusión: 1. Tener nacionalidad chilena y residencia fija en el lugar; 2. ser aceptado para donar de acuerdo a los criterios descritos en la Norma General Técnica (NGT) 146 del MINSAL; 3. firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: Personas rechazados en la entrevista, de acuerdo a la NGT 146 del MINSAL.

Cálculo de tamaño muestral:

Se realizó utilizando la fórmula: $n = Z^2 \times p(1-p) / m^2$.

Siendo Z igual a 1,96, que corresponde al valor estándar de la tabla de normalidad asociada a un nivel de confianza de 95%, p = prevalencia en la zona del estudio, y m = margen de error de 5% (valor estándar de 0,05). El cálculo se realizó utilizando las prevalencias de los antígenos estudiados por Nuñez M. y cols. ⁽⁸⁷⁾, obteniendo un máximo de tamaño de 380 muestras, el que se ajustó a cada población considerando el número de donantes efectivos mensuales atendidos en cada lugar

(Hospital Arica=480, CSM=430, Hospital Magallanes=190). Con esta información se calculó el factor de corrección para poblaciones finitas con la fórmula: $f_{cpf} = 1 + (n/N)$, y se obtuvo el n muestral corregido dividiendo n por el f_{cpf} . Los tamaños muestrales para cada Banco de Sangre fueron: Arica = 212; Santiago = 205; y Punta Arenas = 123. Los antígenos incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Sistemas Sanguíneos y Antígenos eritrocitarios incluidos en el estudio.

Sistema Sanguíneo	Antígenos					
Rh	C	c	E	e	V	VS
Kell	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b
Duffy	Fy ^a	Fy ^b	Fy ^{null}	Fy ^x		
Kidd	Jk ^a	Jk ^b				
MNS	M	N	S	s	U	U ^{var}
Lutheran	Lu ^a	Lu ^b				
Dombrock	Do ^a	Do ^b	Hy	Jo ^a		
LW	LW ^a	LW ^b				
Diego	Di ^a	Di ^b				
Colton	Co ^a	Co ^b				
Scianna	Sc1	Sc2				

Traslado de muestras desde Arica y Punta Arenas: Se realizó por vía aérea cumpliendo con las normas vigentes para el transporte de muestras biológicas, y en condiciones adecuadas para mantener y monitorear la temperatura.

Procesamiento de las muestras: Se realizó en los laboratorios de Inmunohematología y Biología Molecular del Banco de Sangre de la Clínica Santa María. Los métodos y equipamiento se utilizaron de acuerdo a las instrucciones del fabricante y los procedimientos operativos estandarizados.

Métodos Objetivo 1

Extracción de ADN: Se obtuvo desde sangre total con EDTA, utilizando el kit QIAamp DNA Blood Mini Kit de acuerdo a las indicaciones del fabricante, se aceptó una concentración de ADN en un rango entre 10 y 80 ng/ul.

PCR Múltiple: Los partidores, el mastermix y la enzima Taq polimerasa están incluidos en el kit HEABeadChip, IMMUCOR que se utilizó en este estudio. La amplificación se realizó en el termociclador Veriti de Applied Biosystems. En cada corrida se incluyó un control positivo, y un control negativo.

Genotipificación: Se realizó por Microarray (HEA BeadChip, IMMUCOR) utilizando el ADN genómico amplificado previamente. Se identificaron 24 polimorfismos asociados a 35 Ags de 11 sistemas sanguíneos.

La Tabla 5 muestra los sistemas sanguíneos, Ag y polimorfismos de los genes de grupo sanguíneo analizados.

Tabla 5. Sistemas sanguíneos, antígenos eritrocitarios y polimorfismos incluidos en el estudio.

Sistema Sanguíneo	Número de Antígenos analizados	Antígenos	Polimorfismo detectado
Rh	6	c/C	307 C>T
		C	109 Ins (C)
		e/E	676 G>C
		V y VS	733 C>G
			1006 G>T
Kell	6	K/k	698 T>C
		Js ^a /Js ^b	1910 C>T
		Kp ^a /Kp ^b	961 T>C
Duffy	2	Fy ^a /Fy ^b	125 G>A
		Fy ^{null}	-67 T>C
		Fy ^x	265 C>T
Kidd	2	Jk ^a /Jk ^b	838 G>A
MNS	5	M/N	59 C>T
		S/s	143 T>C
		U	Ex5 230 C>T
		U ^{var}	In5 G>T
Lutheran	2	Lua/Lub	230 A>G
Dombrock	4	Doa/Dob	793 A>G
		Hy	323 G>T
		Joa	350 G>T
Landsteiner-	2	LWa/LWb	308 A>G
Diego	2	Dia/Dib	2561 C>T
Colton	2	Coa/Cob	134 C>T
Sciana	2	Sc1/Sc2	169 G>A

Métodos Objetivo 2

Los datos obtenidos se clasificaron de acuerdo a datos demográficos, clasificación ABO RhD, alelos, genotipos y fenotipos detectados de los sistemas sanguíneos estudiados. Se calcularon las frecuencias antigénicas, fenotípicas, genotípicas, y alélicas de cada zona estudiada. Se calculó las diferencias estadísticas entre las frecuencias detectadas en las tres zonas estudiadas y con las descritas en caucásicos utilizando el test de Fisher. Todos los datos fueron tabulados por ciudad y sistema sanguíneo.

Métodos Objetivo 3

Las muestras se fenotiparon con antisueros específicos utilizando la tecnología Capture-R en el equipo NeoGalileo de IMMUCOR, y técnica en tubo, dependiendo del Ag estudiado. Se emplearon antisueros monoclonales y policlonales (ImmuClone). Cada corrida se controló con los controles WB corQC y corQC EXTEND de Immucor.

Se analizó las discrepancias entre los resultados de las técnicas moleculares y serológicas y se investigó la causa de estas.

Los Ag estudiados y los detalles de cada antisuero se muestran a continuación:

Tabla 6. Características de los antisueros utilizados en el estudio.

Especificidad	Isotipo de Inmunoglobulina	Tipo de anticuerpo	Origen	Clones	Método Detección
A	IgM	Monoclonal	Murino	Birma 1	Microplaca (NeoGalileo)
B	IgM	Monoclonal	Murino	LB2	Microplaca (NeoGalileo)
AB	IgM	Monoclonal	Murino	Birma1+ES4+ES15	Microplaca (NeoGalileo)
D	IgM	Monoclonal	Humano	RUM-1	Microplaca (NeoGalileo)
D	IgM+IgG	Monoclonal	Humano	IgM: D175	Microplaca (NeoGalileo)
C	IgM	Monoclonal	Humano	MS-24 y M273 MS24	Microplaca (NeoGalileo)
c	IgM	Monoclonal	Humano	MS-33	Microplaca (NeoGalileo)
E	IgM	Monoclonal	Humano	MS-80 y MS258	Microplaca (NeoGalileo)
e	IgM	Monoclonal	Humano	MS-16, MS-21, MS-63	Microplaca (NeoGalileo)
K	IgM	Monoclonal	Humano	MS-56	Microplaca (NeoGalileo)
Fya	Mezcla IgG e IgM	Policlonal	Pool de suero	-	Microplaca (NeoGalileo)
Fyb	Mezcla IgG e IgM	Policlonal	Pool de suero	-	Microplaca (NeoGalileo)

Jka	Mezcla IgG e IgM	Policlonal	Pool de suero	-	Microplaca (NeoGalileo)
Jkb	Mezcla IgG e IgM	Policlonal	Pool de suero	-	Microplaca (NeoGalileo)
Dia	Mezcla IgG e IgM	Policlonal	Pool de suero	-	Microplaca (NeoGalileo)
M	Mezcla IgG e IgM	Policlonal	Pool de suero	-	Tubo, en fase salina, 37°C y SAGH
N	Mezcla IgG e IgM	Policlonal	Pool de suero	-	Tubo, en fase salina, 37°C y SAGH
S	Mezcla IgG e IgM	Policlonal	Pool de suero	-	Microplaca (NeoGalileo)
s	Mezcla IgG e IgM	Policlonal	Pool de suero	-	Microplaca (NeoGalileo)
Lua	Mezcla IgG e IgM	Policlonal	Pool de suero	-	Tubo, en fase salina, 37°C y SAGH
Lub	Mezcla IgG e IgM	Policlonal	Pool de suero	-	Tubo, en fase salina, 37°C y SAGH

Para la completitud de los datos estadísticos en todas las muestras se tipificaron los antígenos ABO y Rh D con antisueros. Las discrepancias fueron investigadas por PCR convencional utilizando los kits de BHG: Partial D Type o Weak D Type para la detección de variantes del antígeno RhD. El estudio de las variantes de los genes *RH*D* y *RH*CE* se realizó con la colaboración de la Dra. Lilian Castilho, Directora del laboratorio de Biología Molecular de Sistemas Sanguíneos de la Universidad de Campinas.

VII. RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Se analizaron un total de 540 muestras (212 de Arica, 205 de Santiago y 123 de Arica).

La tabla 7 muestra la distribución por sexo y edad de los 540 donantes que participaron en el estudio clasificados por ciudad.

Tabla 7. Distribución por sexo y edad de los donantes de sangre incluidos en el estudio.

Ciudad	Sexo n(%)		Edad (años)	
	Hombres	Mujeres	Media	Rango
Arica	112 (52.8)	100 (47.2)	37	19 - 63
Santiago	104 (50.7)	101 (49.3)	36	20 - 63
Punta Arenas	43 (35)	80 (65)	38	19 - 65

En Arica y Santiago la distribución por sexo es similar, sin embargo, en Punta Arenas las mujeres sobrepasan a los hombres en 20 puntos porcentuales. El rango etario y la media de edad es muy similar en las tres zonas.

La tabla 8 muestra las frecuencias de los Ag del sistema ABO y RhD en las 540 muestras clasificadas por ciudad, analizados por técnica serológica.

Tabla 8. Distribución de los antígenos del sistema ABO y RhD en los donantes incluidos.

Sistema Sanguíneo	Antígeno	Frecuencia n (%)		
		Arica	Santiago	Punta Arenas
ABO	O	128 (60.4)	124 (60.5)	82 (66.7)
	A	54 (25.4)	66 (32.2)	17 (13.8)
	B	22 (10.4)	11 (5.4)	21 (17.1)
	AB	8 (3.8)	4 (2.0)	3 (2.4)
Rh	D positivo	202 (95.3)	177 (86.3)	117 (95.1)
	D negativo	10 (4.7)	28 (13.7)	6 (4.9)

En el sistema ABO el fenotipo O es el más prevalente en las tres ciudades, con una frecuencia mayor en Punta Arenas (66.7%), seguido de frecuencias muy

similares en Arica (60.4%) y Santiago (60.5%). El segundo Ag más frecuente en Arica y Santiago es A (25.4% en Arica y 32.2% en Santiago); y en Punta Arenas es el Ag B (17.1%). El tercer Ag más prevalente es B en Arica (10.4%) y Santiago (5.4%) y el Ag A (13.8%) en Punta Arenas. El Ag AB es el menos frecuente en las tres ciudades.

En el sistema Rh el Ag D se presenta en frecuencias similares en Arica (95.3%) y Punta Arenas (95.1%). En Santiago la frecuencia del Ag D es menor a la de Arica y la de Punta Arenas con un 86.3%.

La tabla 9 muestra las diferencias estadísticas en las frecuencias de los Ag: A, B, AB, y O del sistema sanguíneo ABO; y Ag D del sistema sanguíneo Rh, entre las ciudades de Arica-Santiago; Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 9. Análisis estadístico entre las frecuencias de los antígenos: A, B, AB y O del sistema sanguíneo ABO y del antígeno D del sistema sanguíneo Rh, entre Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Sistema Sanguíneo	Antígeno	Frecuencia %			Valor p		
		Arica	Santiago	Punta Arenas	Ar-St	Ar-PA	St-PA
ABO	O	60.4	60.5	66.7	0,531	0,151	0,158
	A	25.4	32.2	13.8	0,08	0,008	<0,001
	B	10.4	5.4	17.1	0,207	0,376	0,526
	AB	3.8	2	2.4	0,042	0,057	0,001
Rh	Rh D	95.3	86.3	95.1	0,001	0,57	0,008

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas, Cau: Caucásicos, Afr: Afrodescendientes

En el sistema ABO, se encontraron diferencias significativas entre ciudades en los Ag A y AB. Entre Arica y Santiago solo existe diferencia significativa en el Ag AB ($p=0,042$); entre Arica y Punta Arenas la única diferencia significativa es en el Ag A ($p=0,008$); y entre Santiago y Punta Arenas existen diferencias estadísticas significativas en el Ag A ($p<0,001$) y en el Ag AB ($p=0,001$). Si bien a simple vista el Ag B difiere bastante entre ciudades, siendo el segundo más prevalente en Punta Arenas, estas diferencias no son significativas en el análisis estadístico.

En el Ag D del sistema sanguíneo Rh se presentaron diferencias significativas entre Arica-Santiago ($p=0,001$) y entre Santiago-Punta Arenas ($p=0,008$).

RESULTADOS OBJETIVO ESPECÍFICO 1:

“Genotipificar los polimorfismos de los sistemas sanguíneos en las muestras de los donantes de sangre que participen en el estudio y obtener el fenotipo a partir de estos datos”.

Se estudiaron los principales polimorfismos descritos en los genes: *RH*CE* (sistema Rh), *KEL* (sistema Kell), *FY* (sistema Duffy), *JK* (sistema Kidd), *GYP* y *GYPB* (sistema MNS), *LU* (sistema Lutheran), *DI* (sistema Diego), *CO* (sistema Colton), *DO* (sistema Dombrock), *LW* (sistema Landsteiner Wiener) y *SC* (sistema Scianna). A partir de los resultados obtenidos se dedujeron los antígenos, fenotipos, genotipos y alelos presentes en los donantes incluidos en el estudio. La tabla 10 muestra los SNPs detectados clasificados por ciudad.

Tabla 10. Polimorfismos detectados en las muestras analizadas de donantes de Arica, Santiago y Punta Arenas.

Gen	Antígeno	SNPs	Ciudad		
			Arica	Santiago	Punta Arenas
<i>RH*CE</i>	c	307 C	√	√	√
	C	307 T	√	√	√
		109 Ins	√	√	√
	E	676 G	√	√	√
	E	676 C	√	√	√
	V y VS	733 C>G	√	√	√
1006 G>T		√	√	√	
<i>KEL</i>	K	698 T	√	√	√
	k	698 C	√	√	√
	Js ^a	1910 C	√	X	X
	Js ^b	1910 T	√	√	√
	Kp ^a	961 T	√	√	√
	Kp ^b	961 C	√	√	√
<i>FY</i>	Fy ^a	125 G	√	√	√
	Fy ^b	125 A	√	√	√
	Fy ^{null}	-67 C	√	√	√
	Fy ^x	265 T	√	√	√
<i>JK</i>	JK ^a	838 G	√	√	√
	JK ^b	838 A	√	√	√
<i>GYPA</i>	M	59 C	√	√	√
	N	59 T	√	√	√
<i>GYPB</i>	S	143 T	√	√	√
	s	143 C	√	√	√
	U-	Ex5 230 C>T	X	X	X
	Uvar	In5 G>T	X	X	X

<i>LU</i>	Lua	230 A	√	√	√
	Lub	230 G	√	√	√
<i>DO</i>	Doa	793 A	√	√	√
	Dob	793 G	√	√	√
	Hy-	323 G	√	√	√
	Hy+	323 T	√	√	√
	Joa-	350 G	√	√	√
	Joa+	350 T	√	√	√
<i>LW</i>	LW _a	308 A	√	√	√
	LW _b	308 G	X	X	X
<i>DI</i>	Dia	2561 C	√	√	√
	Dib	2561 T	√	√	√
<i>CO</i>	Coa	134 C	√	√	√
	Cob	134 T	√	√	√
<i>SC</i>	Sc1	169 G	√	√	√
	Sc2	169 A	√	√	√

√= SNP detectado en el estudio; x=SNP no detectado en el estudio.

De todos los polimorfismos estudiados no se detectaron los SNPs: 308G del gen *LW*, Ex5 230 C>T e In5 G>T del gen *GYPB*. El SNP 1910C del gen *KEL* solo fue detectado en Arica. El resto de los polimorfismos analizados se encuentran presentes en donantes de todas las ciudades.

A partir de estos datos se dedujeron los alelos, genotipos, fenotipos y antígenos presentes en los donantes. La tabla 11 muestra los Ag deducidos a partir de los SNPs detectados y el número de donantes que presentaron cada uno de ellos clasificados por sistema sanguíneo estudiado y ciudad analizada.

Tabla 11. Número de donantes clasificados por ciudad que presenta antígenos deducidos de los SNPs detectados en donantes de las ciudades de Arica, Santiago y Punta Arenas.

Sistemas Sanguíneos	Antígenos Deducidos	Nombre ISBT	Número de Donantes que presentaron el Antígeno		
			Arica n total=212	Santiago n total=205	Punta Arenas n total=123
Rh	C	RH*2	150	146	99
	E	RH*3	104	78	55
	c	RH*4	157	159	97
	e	RH*5	186	199	116
	V	RH*10	2	4	4
	VS	RH*20	4	5	4
Kell	K	KEL*1	9	10	4
	k	KEL*2	212	205	123
	Kpa	KEL*3	3	8	4
	Kpb	KEL*4	212	205	123
	Jsa	KEL*6	1	0	0
	Jsb	KEL*7	212	205	123
Duffy	Fya	FY*1	180	145	99
	Fyb	FY*2	122	135	91
Kidd	Jka	JK*1	142	144	78
	Jkb	JK*2	180	170	111
MNS	M	MNS*1	187	173	105
	N	MNS*2	118	120	71
	S	MNS*3	89	115	40
	s	MNS*4	196	181	115
	U	MNS*5	212	205	123
Lutheran	Lua	LU*1	3	8	5
	Lub	LU*2	212	205	123
Diego	Dia	DI*1	9	7	1
	Dib	DI*2	212	204	123
Colton	Coa	CO*1	212	205	123
	Cob	CO*2	8	11	2
Dombrock	Doa	DO*1	110	118	74
	Dob	DO*2	195	184	106
	Hy	DO*4	212	205	123
	Joa	DO*5	212	205	123
Landesteiner-Wiener	LWa	LW*5	212	205	123
	LWb	LW*7	0	0	0
Scianna	Sc1	SC*1	212	205	123
	Sc2	SC*2	1	1	3

El Ag LWb fue el único no detectado, y el Ag Jsa solo se encontró en un donante de la ciudad de Arica. Los Ag considerados de alta frecuencia fueron pesquisados en todos los donantes, exceptuando un donante de Santiago que no

presentó el Ag Dib.

La tabla12 muestra los fenotipos presentes en los donantes clasificados por sistema sanguíneo estudiado y ciudad analizada.

Tabla 12. Fenotipos detectados de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landsteiner-Wiener y Scianna, deducidos de los SNPs encontrados en donantes de las ciudades de Arica, Santiago y Punta Arenas.

Sistema Sanguíneo	Fenotipo	Número de Donantes que presentaron el fenotipo		
		Arica n total=212	Santiago n total=205	Punta Arenas n total=123
Rh	c,C,e,E	54	40	35
	C,e	53	44	23
	c,C,e	43	61	39
	c, C, E	1	0	3
	c,e,E	20	29	9
	c,E	25	6	4
	c,e	10	20	7
	C,E,e	2	0	0
	c,e,V,VS	1	1	0
	c,e,E,V,VS	1	2	2
	c,C,e,E,VS	1	0	0
	c,C,e,VS	1	1	0
	c,C,e,E,V,VS	0	1	0
c,C,e,V,VS	0	0	1	
Kell	K,k,Kpb,Js b	9	10	4
	k,Kpb,Js b	199	187	117
	k,Kpa, Kpb,Js b	3	8	2
	k,Kpb,Js a,Js b	1	0	0
Duffy	Fy(a+b+)	91	85	67
	Fy(a+b-)	89	69	32
	Fy(a-b+)	31	50	24
	Fy(a-b-)	1	1	0
Kidd	Jk(a+b+)	110	109	66
	Jk(a+b-)	32	35	12
	Jk(a-b+)	70	61	45
MNS	M,N,S,s,U	27	42	12
	M,N,S,U	6	6	4
	M,S,s,U	38	41	15
	N,S,s,U	8	8	5
	M,N,s,U	60	40	37
	N,s,U	17	22	13
	M,s,U	46	28	33
	M,S,U	10	16	4
N,S,U	0	2	0	

	Lu(a+b+)	3	8	5
Lutheran	Lu(a-b+)	209	197	118
Diego	Di(a+b+)	9	7	1
	Di(a-b+)	203	197	122
	Di(a+b-)	0	1	0
Colton	Co(a+b+)	8	11	2
	Co(a+b-)	204	194	121
Dombrock	Do(a+b-)	17	21	17
	Do(a+b+)	93	97	57
	Do(a-b+)	102	87	49
Landesteiner- Wiener	LW(a+b-)	212	205	123
	LW(a+b+)	0	0	0
Scianna	Sc1+Sc2-	211	204	120
	Sc1+Sc2+	1	1	3

Se encontraron 48 fenotipos diferentes pertenecientes a los 11 sistemas sanguíneos analizados: 44 en Arica, 42 en Santiago, y 38 en Punta Arenas.

Los fenotipos que no se presentaron en las tres ciudades son:

En el sistema Rh: i) c,C,E, sólo se detectó en Arica y en Punta Arenas; ii) C,E,e, y c,C,e,E,VS se presentaron únicamente en Arica; iii) c,C,e,VS, c,e,V,VS y c,C,e,E,V,VS fueron encontrados sólo en Arica y Santiago; y por último, iv) c,C,e,V,VS exclusivamente en Punta Arenas.

En el sistema Kell el fenotipo k,Kpb,Jsa,Jsb sólo se encontró en Arica. En el sistema Duffy, el fenotipo Fy(a-b-) se detectó en Arica y Santiago.

En el sistema MNS el fenotipo N,S,U sólo está en Santiago. Es importante destacar que no se encontró ningún donante que careciera del Ag de alta frecuencia U, característico de afrodescendientes.

En el sistema Diego, el fenotipo Di(a+b-) sólo fue detectado en Santiago.

No se encontró el fenotipo LW(a+b+) en ninguno de los donantes de las tres ciudades.

La tabla 13 muestra el número de donantes que presentaron los genotipos detectados clasificados por sistema sanguíneo y ciudad analizada.

Tabla 13. Genotipos detectados en los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landsteiner-Wiener y Scianna, deducidos de los SNPs encontrados en donantes de las ciudades de Arica, Santiago y Punta Arenas.

Gen	Genotipo	Número de Donantes que presentan el genotipo		
		Arica n total=212	Santiago n total=205	Punta Arenas n total=123
RHCE	<i>cE/Ce</i>	54	40	35
	<i>Ce/Ce</i>	53	44	23
	<i>ce/Ce</i>	43	61	39
	<i>ce/cE</i>	20	29	9
	<i>cE/cE</i>	25	6	4
	<i>ce/ce</i>	10	20	7
	<i>Ce/CE</i>	2	0	0
	<i>cE/CE</i>	1	0	3
	<i>ce/ce</i> (733G)	1	1	0
	<i>cE/ce</i> (733G)	1	2	2
	<i>CE/ce</i> (733G, 1006T)	1	0	0
	<i>Ce/ce</i> (733G, 1006T)	1	1	0
	<i>CE/ce</i> (733G)	0	1	0
	<i>Ce/ce</i> (733G)	0	0	1
KEL	<i>K_KPB_JSB/k_KPB_JSB</i>	9	10	4
	<i>k_KPA_JSB/k_KPB_JSB</i>	3	8	2
	<i>k_KPB_JSA/k_KPB_JSB</i>	1	0	0
	<i>k_KPB_JSB/k_KPB_JSB</i>	199	187	117
FY	<i>FY*A/FY*A</i>	79	61	31
	<i>FY*A/FY*B</i>	88	84	67
	<i>FY*B/FY*B</i>	26	49	23
	<i>FY*A/FY*B</i> (265T)_FY*X	3	1	0
	<i>FY*A/FY*B</i> _GATA	10	8	1
	<i>FY*B/FY*B</i> (265T)_FY*X	3	0	1
	<i>FY*B/FY*B</i> _GATA	2	1	0
	<i>FY*B_GATA/FY*B_GATA</i>	1	1	0
JK	<i>JK*A/JK*B</i>	32	109	71
	<i>JK*A/JK*A</i>	110	34	9
	<i>JK*B/JK*B</i>	70	62	43
GYPA	<i>GYP*A*/GYP*A*</i> M	94	85	53
	<i>GYP*A*/GYP*A*</i> N	25	88	52
	<i>GYP*A*/GYP*A*</i> N	93	32	18
GYPB	<i>GYPB*s/GYPB*s</i>	123	89	82
	<i>GYPB*s/GYPB*s</i>	73	92	33
	<i>GYPB*s/GYPB*s</i>	16	24	8
LU	<i>LU*A/LU*B</i>	3	7	5
	<i>LU*B/LU*B</i>	209	197	118
DI	<i>DI*A/DI*B</i>	9	7	1
	<i>DI*B/DI*B</i>	203	197	122

	<i>DI*A/DI*A</i>	0	1	0
<i>CO</i>	<i>CO*A/CO*A</i>	204	194	121
	<i>CO*A/CO*B</i>	8	11	2
<i>DO</i>	<i>DO*A/DO*A</i>	17	20	16
	<i>DO*A/DO*B</i>	93	97	58
	<i>DO*B/DO*B</i>	102	88	49
<i>LW</i>	<i>LW*A/LW*A</i>	212	205	123
	<i>LW*A/LW*B</i>	0	0	0
<i>SC</i>	<i>SC*1/SC1</i>	211	204	120
	<i>SC*1/SC2</i>	1	1	30

Se encontraron 48 genotipos diferentes pertenecientes a los 11 sistemas sanguíneos analizados: 45 en Arica, 42 en Santiago, y 38 en Punta Arenas.

Los genotipos que no se presentaron en las tres ciudades son:

En el sistema Rh: i) *cE/CE* se encontró en Arica y Punta Arenas; ii) *CE/ce(733G, 1006T)* se detectaron sólo en Arica; iii) *ce/ce_(733G)* y *Ce/ce (733G, 1006T)* sólo en Arica y Santiago; iv) *CE/ce (733G, 1006T)* en Santiago; y v) *Ce/ce (733G)* sólo existe en Punta Arenas.

En el sistema Kell, el genotipo *k_KPB_JSA/k_KPB_JSB*, slo se encontró en Arica.

En el sistema Duffy los genotipos: i) *FY*A/FY*B(265T)_FY*X*; ii) *FY*B/FY*B_GATA* y iii) *FY*B_GATA/FY*B_GATA* se encuentran en Arica y Santiago; y iii) *FY*B/FY*B(265T)_FY*X* están sólo en Arica y Punta Arenas.

En el sistema Diego, el fenotipo *DI*A/DI*A* sólo fue detectado en Santiago.

No se detectó el genotipo *LW*A/LW*B* en las tres ciudades.

La tabla 14 muestra los alelos detectados en las tres zonas estudiadas y el número de donantes que presenta cada uno de ellos clasificados por sistema sanguíneo y ciudad.

Tabla 14. Alelos detectados de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landsteiner-Wiener y Scianna, deducidos de los SNPs encontrados en donantes de las ciudades de Arica, Santiago y Punta Arenas.

Gen	Alelos	Frecuencia n(%)		
		Arica	Santiago	Punta
RHCE	<i>RHCE*cE</i>	126	83	57
	<i>RHCE*Ce</i>	206	190	121
	<i>RHCE*CE</i>	4	1	3
	<i>RHCE*ce</i>	84	131	62
	<i>RHCE*ce_(733G,1006T)</i>	2	1	0
	<i>RHCE*ce_(733G)</i>	2	4	3
KEL	<i>KEL*k_KPB_JSB</i>	9	10	4
	<i>KEL*k_KPA_JSB</i>	3	8	2
	<i>KEL*k_KPB_JSA</i>	1	0	0
	<i>KEL*k_KPB_JSB</i>	411	392	240
FY	<i>FY*A</i>	259	215	130
	<i>FY*B</i>	145	183	114
	<i>FY*B(265T)_FY*X</i>	6	1	1
	<i>FY*B_GATA</i>	14	11	1
JK	<i>JK*A</i>	252	177	89
	<i>JK*B</i>	172	233	157
GYPA	<i>GYPA*M</i>	213	258	158
	<i>GYPA*N</i>	211	152	88
GYPB	<i>GYPB*s</i>	319	270	197
	<i>GYPB*S</i>	105	140	49
LU	<i>LU*A</i>	3	8	5
	<i>LU*B</i>	421	402	241
DI	<i>DI*A</i>	9	9	1
	<i>DI*B</i>	415	401	245
CO	<i>CO*A</i>	416	399	244
	<i>CO*B</i>	8	11	2
DO	<i>DO*A</i>	127	137	90
	<i>DO*B</i>	297	273	156
LW	<i>LW*A</i>	424	410	246
	<i>LW*B</i>	0	0	0
SC	<i>SC*1</i>	423	409	243
	<i>SC*2</i>	1	1	3

Se encontraron 31 alelos diferentes, exceptuando. Los alelos no detectados en las tres ciudades son: i) *RHCE*ce_(733G,1006T)* del sistema Rh, está solo en Arica y Santiago; y ii) *KEL*k_KPB_JSA* del sistema sanguíneo Kell, se encuentra sólo en Arica.

RESULTADOS OBJETIVO ESPECÍFICO 2

“Calcular las frecuencias antigénicas, fenotípicas, genotípicas, y alélicas de las zonas norte, centro y sur del país y establecer si existen diferencias estadísticas significativas entre estas y con las descritas en caucásicos”.

Se calcularon las frecuencias antigénicas, fenotípicas, genotípicas, y alélicas por zona, y se realizó el análisis estadístico utilizando el test de Fisher comparando las frecuencias entre: Arica-Santiago, Santiago-Punta Arenas, y Arica-Punta Arenas, además las frecuencias antigénicas de cada ciudad se compararon con las descritas en caucásicos y afrodescendientes. Se consideró como una diferencia estadística significativa un valor $p < 0,05$.

Los resultados de las frecuencias y los análisis estadísticos se muestran a continuación por cada sistema sanguíneo.

Sistema Sanguíneo Rh

Frecuencias Antigénicas

La tabla 15 muestra las frecuencias antigénicas y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de los Ag: C, E, c, e, V y VS del sistema sanguíneo Rh de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente.

Tabla 15. Frecuencias de los antígenos: C, E, c, e, V y VS del sistema sanguíneo Rh y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente.

Ag	Frecuencias Antigénicas del Sistema Sanguíneo Rh n (%)					Valor p								
	Ar	St	PA	Cau %	Afr %	Ar-St	Ar-PA	St-PA	Ar-Cau	St-Cau	PA-Cau	Ar-Afr	St-Afr	PA-Afr
C	150 (70.8)	146 (71.2)	99 (80.5)	68	27	0.333	0,009	<0,001	0,056	0,163	<0,001	0,056	<0,001	<0,001
E	104 (49.1)	78 (38)	55 (44.7)	29	22	0.015	0,125	0,197	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
c	157 (74.1)	159 (77.6)	97 (78.9)	80	98	0.146	0,049	0,185	0,016	0,296	0,29	0,016	<0,001	<0,001
e	186 (87.7)	199 (97.1)	116 (94.3)	98	98	<0.001	0,013	0,31	<0,001	0,026	0,011	<0,001	0,026	0,011
V	2 (0.9)	4 (2)	4 (3.3)	1	30	0.173	0,122	0,366	0,442	0,075	0,047	0,442	<0,001	<0,001
VS	4 (1.9)	5 (2.4)	4 (3.3)	0.001	32	0.362	0,356	0,474	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas, Cau: Caucásicos, Afr: Afrodescendientes

En el sistema sanguíneo Rh la mayor frecuencia la presenta el Ag e en las tres zonas (87.7% en Arica; 97.1% en Santiago y 94.3% en Punta Arenas), seguido del Ag c en Arica (74.1%) y Santiago (77.6%). En Punta Arenas el segundo Ag más frecuente es C (80.5%). El Ag C es el tercero más común en Arica (70.8%) y en Santiago (71.2%), y c es el tercero más frecuente en Punta Arenas (78.9%). El Ag menos frecuente en todas las zonas es el Ag E (49.1% en Arica, 38% en Santiago, y 44.7% en Punta Arenas).

Se detectaron las variantes V y VS en las tres zonas con una frecuencia en el Ag V de: 0.9% en Arica, 2% en Santiago ,y 3.3% en Punta Arenas; y en el Ag VS con una frecuencia de 1.9% en Arica, 2.4% en Santiago, y 3.3% en Punta Arenas. Estas variantes son comunes en etnia africana, su presencia se puede explicar considerando el componente africano existente en la población chilena.

En el análisis estadístico se observan diferencias estadísticas significativas entre las frecuencias de Arica y Santiago en los Ag: E ($p=0,015$) y e ($p<0,001$); entre Arica y Punta Arenas en los Ag: C ($p=0,009$), c ($p=0,049$) y e ($p=0,013$); y entre Santiago - Punta Arenas solo en el Ag C ($p<0,001$).

En la comparación realizada con caucásicos hay diferencias significativas con Arica en los Ag: E, e y VS con un valor $p<0,001$, y c con un valor $p=0.016$. Con Santiago hubo diferencias significativas en los Ag: E ($p=0.001$), e (0.026) y VS ($p<0,001$); por último, con Punta Arenas hay diferencias significativas en C, E y VS con un valor $p<0,001$, y con los Ag e ($p=0.011$) y V ($p=0.047$).

En el análisis con las frecuencias de afrodescendientes se encontraron diferencias significativas con Arica en los Ag: E, e, VS ($p <0,001$) y c ($p=0.016$); con Santiago, en todos los Ag con un valor $p<0.001$, y e ($p=0.026$). Por último, con Punta Arenas,); en todos los Ag con un valor $p<0.001$, y e ($p=0.011$).

Frecuencias Fenotípicas

La tabla 16 muestra las frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Rh y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 16. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Rh y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Fenotipo	Frecuencias Fenotípicas del Sistema Sanguíneo Rh n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
c, C, e, E	54 (25.5)	40 (19.5)	35 (28.5)	0,071	0,275	0.030
C, e	53 (25)	44 (21.5)	23 (18.7)	0,199	0,092	0,271
c, C, e	43 (20.3)	61 (29.8)	39 (31.7)	0,013	0,010	0,359
c, e, E	20 (9.4)	29 (14.1)	9 (7.3)	0.067	0,344	0,052
c, E	25 (11.8)	6 (2.9)	4 (3.3)	<0,001	0,004	0,419
c, e	10 (4.7)	20 (9.8)	7 (5.7)	0.022	0,344	0,096
C,E,e	2 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0.087	0,146	-
c, C, E	1 (0.5)	0 (0)	3 (2.4)	0.155	0,062	0,013
c,e,V,VS	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0.500	0,367	0,367
c,e,E,V,VS	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.6)	0.277	0.153	0.316
c,C,e,E,VS	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0.155	0,216	-
c, C, e, VS	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0.500	0,216	-
c,C,e,E,V,VS	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0.500	0,367	0,216
c, C, e, V,VS	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	-	0.096	0.100

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

En Arica se encontraron trece fenotipos diferentes, los más frecuentes son: c,C,e,E y C,e detectados en el 25.5% y 25%, respectivamente, el tercer fenotipo más frecuente es c,C,e detectado en el 20.8% de la muestra. En Santiago se detectaron diez fenotipos, siendo el más frecuente c,C,e (29.8%), seguido de C,e (21.5%) y c,C,e,E (19.5%). Y en Punta Arenas se encontraron nueve fenotipos diferentes, el más frecuente es: c,C,e (31.7%), seguido de c,C,e,E (28.5%); y C,e detectado en el 18.7% de la muestra.

Existe diferencia estadística significativa al comparar las frecuencias de Arica y Santiago entre los fenotipos c,C,e ($p=0,013$); c,E ($p<0,001$) y c,e ($p=0.022$). Entre Arica y Punta Arenas en los fenotipos: c,C,e ($p=0,010$) y c,E ($p=0,004$). Por último, entre Santiago y Punta Arenas se encontraron diferencias significativas en los fenotipos: c,C,e,E ($p=0.030$) y en c,C,E ($p=0,013$).

Frecuencias Genotípicas

La tabla 17 muestra las frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Rh y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 17. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Rh y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Genotipo	Frecuencias Genotípicas del Sistema Sanguíneo Rh n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
<i>cE/Ce</i>	54 (25.5)	40 (19.5)	35 (28.5)	0,071	0,275	0.030
<i>Ce/Ce</i>	53 (25)	44 (21.5)	23 (18.7)	0,199	0,092	0,271
<i>ce/Ce</i>	43 (20.3)	61 (29.8)	39 (31.7)	0,013	0,010	0,359
<i>ce/cE</i>	20 (9.4)	29 (14.1)	9 (7.3)	0.067	0,344	0,052
<i>cE/cE</i>	25 (11.8)	6 (2.9)	4 (3.3)	<0,001	0,004	0,419
<i>ce/ce</i>	10 (4.7)	20 (9.8)	7 (5.7)	0.022	0,344	0,096
<i>Ce/CE</i>	2 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0.087	0,146	-
<i>cE/CE</i>	1 (0.5)	0 (0)	3 (2.4)	0.155	0,062	0,013
<i>ce/ce (733G)</i>	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0.500	0,367	0,367
<i>cE/ce (733G)</i>	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.6)	0.277	0.153	0.316
<i>CE/ce (733G, 1006T)</i>	1 (0.5)	0	0	0.155	0,216	-
<i>Ce/ce (733G, 1006T)</i>	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0.500	0,216	-
<i>CE/ce (733G)</i>	0	1 (0.5)	0	0.500	0,367	0,216
<i>Ce/ce (733G)</i>	0	0	1 (0.8)	-	0.096	0.100

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

En Arica se detectaron trece genotipos, los más frecuentes son *cE/Ce* (25.5%), una frecuencia semejante presenta el genotipo *Ce/Ce* (25%), y el tercer genotipo más frecuente es *ce/Ce* (20.8%). Los genotipos *ce/ce*_(733G), *cE/ce*_(733G), *CE/ce*_(733G,1006T), *Ce/ce*_(733G,1006T) se presentaron en frecuencias de 0.5% cada uno. La presencia de los polimorfismos 733G y 1006T en el gen *RH*CE* induce la expresión de la variante V. Cuando solo se presenta el polimorfismo 733G se induce la expresión de V y VS.

En Santiago existen diez genotipos diferentes, el más frecuente es *ce/Ce* (29.8%), seguido de *Ce/Ce* (21.5%) y *cE/Ce* (19.5%). Se detectaron los genotipos: *ce/ce_(733G)*, *Ce/ ce_(733G, 1006T)*, *CE/ce_(733G)*, cada uno en un 0.5% de los donantes y *ce/cE_(733G)* encontrado en el 1%.

En Punta Arenas, existen nueve genotipos distintos, los más frecuentes son *ce/Ce* (31.7%), seguido de *cE/Ce* (28.5%), y *Ce/Ce* (18.7%). Se encontraron los genotipos *cE/ce_(733G)* y *Ce/ce_(733G)* responsables de la expresión de los Ag: V y VS, estos se encuentran en el 1.6% y 0.8% de la población, respectivamente.

Existe diferencia estadística significativa al comparar las frecuencias entre: Arica y Santiago en los genotipos *ce/Ce* ($p=0.013$), *cE/cE* ($p<0.001$) y *ce/ce* ($p=0.022$). Entre Arica y Punta Arenas se encontraron diferencias significativas en los genotipos: *ce/Ce* ($p=0,010$) y *cE/cE* ($p=0,004$); y por último, entre Santiago y Punta Arenas en los genotipos: *cE/Ce* ($p=0.030$) y en *cE/CE* ($p=0,013$).

Frecuencias Alélicas

La tabla 18 muestra las frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Rh y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 18. Frecuencias alélicas del sistema sanguíneo Rh y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Alelos	Frecuencias Alélicas del Sistema Sanguíneo Rh n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
<i>RHCE*cE</i>	126 (29.7)	83 (20.2)	57 (23.2)	0.013	0.099	0.260
<i>RHCE*Ce</i>	206 (48.6)	190 (46.3)	121 (49.2)	0.319	0.458	0.305
<i>RHCE*CE</i>	4 (0.9)	1 (0.2)	3 (1.2)	<0.001	0.397	0.123
<i>RHCE*ce</i>	84 (19.8)	131 (32)	62 (25.2)	0.002	0.124	0.095
<i>RHCE*ce (733G, 1006T)</i>	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0)	0.355	0.241	0.310
<i>RHCE*ce (733G)</i>	2 (0.4)	4 (1.0)	3 (1.2)	0.231	0.178	0.433

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas

En Arica y Santiago se encontraron seis alelos diferentes, y en Punta Arenas solo se detectaron 5 alelos. El alelo más frecuentes en las tres ciudades es: *RHCE*Ce* (48.6% en Arica, 46.3% en Santiago, y 49.2% en Punta Arenas); el segundo más frecuente en Santiago y Punta Arenas es *RHCE*ce* (32% y 25.2%, respectivamente) y en Arica es *RHCE*cE* (29.7%). El tercer Ag más frecuente en Arica es *RHCE*ce* (19.8%); y en Santiago y Punta Arenas es *RHCE*cE* (20.2% y 23,2%, respectivamente). Dos alelos presentan los SNPs 733G y 1006T responsable de la expresión de los Ag de baja frecuencia V y VS, no descritos anteriormente en Chile.

En el análisis estadístico existen diferencias significativas entre Arica y Santiago en los alelos *RHCE*cE* ($p=0.013$), *RHCE*CE* ($p<0.001$) y *RHCE*ce* ($p=0.002$); entre Arica y Punta Arenas; y entre Santiago y Punta Arenas no se encontraron diferencias significativas.

Sistema Sanguíneo Kell

Frecuencias Antigénicas

La tabla 19 muestra las frecuencias de los Ag: K, k, Kpa, Kpb, Jsa y Jsb del sistema sanguíneo Kell de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente, y los resultados del análisis estadístico entre estas.

Tabla 19. Frecuencias de los antígenos: K, k, Kpa, Kpb, Jsa y Jsb del sistema sanguíneo Kell de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente, y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.

Ag	Frecuencias Antigénicas del Sistema Sanguíneo Kell n (%)					Valor p								
	Ar	St	PA	Cau	Afr	Ar-St	Ar-PA	St-PA	Ar-Cau	St-Cau	PA-Cau	Ar-Afr	St-Afr	PA-Afr
K	9 (4.2)	10 (4.9)	4 (3.3)	9	2	0.366	0.34	0.205	0.007	0.02	0.014	0.011	0.002	0.152
k	212 (100)	205 (100)	123 (100)	99.8	100	-	-	-	0.257	0.261	0.31	-	-	-

Kpa	3 (1.4)	8 (3.9)	2 (1.6)	2	0.001	0.055	0.442	0.075	0.266	0.026	0.376	<0.001	<0.001	<0.001
Kpb	212 (100)	205 (100)	123 (100)	100	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Jsa	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20	0.155	0.216	-	-	-	-	<0.001	<0.001	<0.001
Jsb	212 (100)	205 (100)	123 (100)	100	99	-	-	-	-	-	-	0.072	0.075	0.133

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas, Cau: Caucásicos, Afr: Afrodescendientes

El Ag K, que es el de mayor importancia clínica de este sistema sanguíneo, tiene una frecuencia de 4.2% en Arica, 4.9% en Santiago y 3.3% en Punta Arenas, todas las frecuencias son menores al 9% descrito en caucásicos. Los Ag de alta frecuencia de este sistema: k, Kpb y Jsb se encuentran en el 100% de los donantes de las tres ciudades. El Ag de baja frecuencia Kpa se detectó en el 1.4% en Arica, 3.9% en Santiago y 1.6% en Punta Arenas; y el Ag Jsa, característico de población afrodescendiente solo existe en Arica en el 0.5% de la muestra. No se observan diferencias estadísticas significativas entre Arica y Santiago; Arica y Punta Arenas; y entre Santiago y Punta Arenas. La diferencia estadística no fue calculada para las frecuencias de los Ags k, Kpb y Jsb debido a que todos se presentaron en el 100% de la población estudiada.

En el análisis entre las frecuencias de las tres ciudades comparadas a las de población caucásica, se detectaron diferencias significativas con Arica, Santiago y Punta Arenas en el Ag K ($p=0.007$, 0.02 , y 0.014 , respectivamente), y en el Ag Kpa con la frecuencia de los donantes de Santiago ($p=0.026$).

En la comparación estadística con afrodescendientes existe diferencia significativa en el Ag K con las frecuencias de Arica ($p=0,011$) y de Santiago ($p=0,02$), y en el Ag Kpa y Jsa con las frecuencias de los donantes de las tres ciudades, todos con un valor $p<0,001$.

Frecuencias Fenotípicas

La tabla 20 muestra las frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Kell y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 20. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Kell y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Fenotipo	Frecuencias Fenotípicas del Sistema Sanguíneo Kell n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
K,k,Kpb,Js b	9 (4.2)	10 (4.9)	4 (3.3)	0,366	0,340	0,245
k,Kpb,Js b	199 (93.9)	187 (91.2)	117 (95.1)	0,147	0,323	0,095
k,Kpa, Kpb,Js b	3 (1.4)	8 (3.9)	2 (1.6)	0,055	0,312	0,048
k,Kpb,Js a,Js b	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0,155	0,216	-

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

En Arica se presentaron cuatro fenotipos, los más frecuentes son: k,Kpb,Js b (93.9%), seguido de los fenotipos de baja frecuencia K,k,Kpb,Js b (4.2%), y k,Kpa,Kpb,Js b (1.4%). El fenotipo menos frecuente detectado solo en Arica es k,Kpb,Js a,Js b (0.5%).

En Santiago y Punta Arenas se encontraron tres fenotipos distintos, y al igual que lo determinado en Arica, el fenotipo más frecuente es: k,Kpb,Js b (91.2% en Santiago, y 95.9% en Punta Arenas), seguido de los fenotipos de baja frecuencia: K,k,Kpb,Js b (4.9% y 3.3% en Santiago y Punta Arenas, respectivamente), y k,Kpb,Js b (3.9% en Santiago, y 0.8% en Punta Arenas).

Solo se encontró diferencia estadística significativa en el fenotipo k, Kpa,Kpb,Js b entre las frecuencias de Santiago y Punta Arenas.

Frecuencias Genotípicas

La tabla 21 muestra las frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Kell y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 21. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Kell y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Genotipo	Frecuencias Genotípicas del Sistema Sanguíneo Kell n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
<i>K_KPB_JSB/k_KPB_JSB</i>	9 (4.2)	10 (4.9)	4 (3.3)	0,366	0,340	0,245
<i>k_KPB_JSB/k_KPB_JSB</i>	199 (93.9)	187 (91.2)	117 (95.1)	0,147	0,323	0,095
<i>k_KPA_JSB/k_KPB_JSB</i>	3 (1.4)	8 (3.9)	2 (1.6)	0,055	0,312	0,048
<i>k_KPB_JSA/k_KPB_JSB</i>	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0,155	0,216	-

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

Se encontraron cuatro genotipos, tres de baja frecuencia que corresponden a: *K_KPB_JSA/k_KPB_JSB*, *k_KPA_JSB/k_KPB_JSB*, *k_KPB_JSA/k_KPB_JSB*, y el genotipo de alta frecuencia *k_KPB_JSB/k_KPB_JSB*. Solo en Arica se detectó el genotipo *K_KPB_JSA/k_KPB_JSB* en un 0.5%. El genotipo *k_KPA_JSB/k_KPB_JSB* se encuentra en Arica (1.4%), Santiago (3.9%) y Punta Arenas (0.8%). El genotipo *K_KPB_JSA/k_KPB_JSB* se detectó en 4.2%, 4.9%, y 3.3%, en Arica, Santiago y Punta Arenas, respectivamente. Y el genotipo de alta frecuencia *k_KPB_JSB/k_KPB_JSB* también fue detectado en las tres ciudades, en frecuencias de norte a sur de: 93.9%, 91.2% y 95.9%, respectivamente. Solo se encontró diferencia estadística significativa en el genotipo *k_KPA_JSB/k_KPB_JSB* entre las frecuencias de Santiago y Punta Arenas.

Frecuencias Alélicas

La tabla 22 muestra las frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Kell y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 22. Frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Kell y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Alelos	Frecuencias Alélica del Sistema Sanguíneo Kell n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
<i>KEL *K_KPB_JSB</i>	9 (2.1)	10 (2.4)	4 (1.6)	0.418	0.374	0.312
<i>KEL *k_KPA_JSB</i>	3 (0.7)	8 (2)	2 (0.8)	0.124	0.459	0.197
<i>KEL *k_KPB_JSA</i>	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0.076	0.310	-
<i>KEL *k_KPB_JSB</i>	411 (96.9)	392 (95.6)	240 (97.6)	0.242	0.355	0.175

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

Se encontraron cuatro alelos diferentes en Arica, y tres alelos en Santiago y en Punta Arenas. El alelo más frecuente en las tres zonas es *KEL *k_KPB_JSB* (96.9% en Arica, 95.6% en Santiago, y 97.6% en Punta Arenas). En las tres ciudades se detectaron los alelos de baja frecuencia: *KEL *K_KPB_JSB* (2.1% en Arica, 2.4% en Santiago, y 1.6% en Punta Arenas) y *KEL *k_KPA_JSB* (0.7% en Arica, 2% en Santiago, y 1.6% en Punta Arenas). El alelo *KEL *k_KPB_JSA* se presentó solo en Arica en una frecuencia de 0.2%.

No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre las frecuencias de las tres ciudades para los cuatro alelos detectados.

Sistema Sanguíneo Duffy

Frecuencias Antigénicas

La tabla 23 muestra las frecuencias de los Ag Fya y Fyb del sistema sanguíneo Duffy de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente, y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.

Tabla 23. Frecuencias de los antígenos Fya y Fyb del sistema sanguíneo Duffy de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente, y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.

Ag	Frecuencia antigénica n (%)					Valor p								
	Ar	St	PA	Cau	Afr	Ar-St	Ar-PA	St-PA	Ar-Cau	St-Cau	PA-Cau	Ar-Afr	St-Afr	PA-Afr
Fya	180 (84.9)	145 (70.7)	99 (80.5)	66	10	<0,001	0.183	0.007	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Fyb	122 (57.5)	135 (65.9)	91 (74)	83	23	0.039	<0,001	0.017	<0,001	<0,001	0.012	<0,001	<0,001	<0,001

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas, Cau: Caucásicos, Afr: Afrodescendientes

En las tres ciudades el Ag más frecuente es Fya (84.9% en Arica, 70.7% en Santiago, y 80.5% en Punta Arenas), seguido por Fyb (57.5% en Arica, 65.9% en Santiago, y 74% en Punta Arenas). Esta relación es inversa a lo reportado en caucásicos, población en la que la frecuencia del Ag Fyb es mayor (Fya: 66% y Fyb: 83%).

En el análisis estadístico de las frecuencias obtenidas para el Ag Fya existen diferencias significativas entre Arica y Santiago ($p < 0,001$), y entre Santiago y Punta Arenas ($p = 0.007$). En las frecuencias del Ag Fyb, existen diferencias significativas en las tres comparaciones realizadas: Arica-Santiago ($p = 0.039$), Arica-Punta Arenas ($p < 0,001$), y Santiago-Punta Arenas ($p = 0.017$).

En la comparación con población caucásica con el Ag Fya se detectaron diferencias significativas con las frecuencias de las tres ciudades y lo mismo ocurre al comparar con afrodescendientes, todas con un valor $p < 0,001$. Lo mismo se observa en el Ag Fyb, en el que se presentó diferencias significativas entre las tres ciudades comparadas con caucásicos y con afrodescendientes, todas estas con un valor $p < 0,001$, exceptuando el cálculo realizado entre las frecuencias de Punta Arenas y caucásicos ($p = 0,012$).

Frecuencias Fenotípicas

La tabla 24 muestra las frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Duffy y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 24. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Duffy y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Fenotipos	Frecuencias Fenotípicas del Sistema Sanguíneo Duffy n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
Fy(a+b+)	91 (42.9)	85 (41.5)	67 (54.5)	0,386	0,020	0,011
Fy(a+b-)	89 (42)	69 (33.7)	32 (26)	0,040	0,002	0,072
Fy(a-b+)	31 (14.6)	50 (24.4)	24 (19.5)	0,006	0,122	0,152
Fy(a-b-)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0,500	0,216	0,216

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

En el sistema Duffy se presentaron cuatro fenotipos distintos, el más frecuente en las tres zonas es Fy(a+b+) (42.9% en Arica, 41.5% en Santiago, y 54.5% en Punta Arenas), y el segundo fenotipo más frecuente es Fy(a+b-) (42% en Arica, 33.7% en Santiago y 26% en Punta Arenas). En Arica y en Santiago un donante (0.5%) presentó el fenotipo Fy(a-b-), también conocido como Fy nulo, este fenotipo se considera raro y es característico de población afrodescendiente.

Se encontraron diferencias estadísticas significativas entre Arica y Santiago en los fenotipos Fy(a+b-) ($p=0.040$) y Fy(a-b+) ($p=0.006$); entre Arica y Punta Arenas en los fenotipos Fy(a+b+) ($p=0.020$) y Fy(a+b-) ($p=0.002$); y entre Santiago y Punta Arenas se encontraron diferencias estadísticas solo en el fenotipo Fy(a+b+) ($p=0.011$).

Frecuencias Genotípicas

La tabla 25 muestra las frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Duffy y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 25. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Duffy y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Genotipos	Frecuencias genotípicas del Sistema Sanguíneo Duffy n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
<i>FY*A/FY*B</i>	88 (41.5)	84 (41)	67 (54.5)	0,459	0,012	0,009
<i>FY*A/FY*A</i>	79 (37.3)	61 (29.8)	31 (25.2)	0,053	0,012	0,185
<i>FY*B/ FY*B</i>	26 (12.3)	49 (23.9)	23 (18.7)	0,001	0,055	0,135
<i>FY*A/FY*B(265T)_FY*X</i>	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0)	0,173	0,094	0,216
<i>FY*A/FY*B_GATA</i>	10 (4.7)	8 (3.9)	1 (0.8)	0,344	0,027	0,048
<i>FY*B/FY*B_GATA</i>	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0)	0,313	0,146	0,216
<i>FY*B/FY*B(265T)_FY*X</i>	3 (1.4)	0 (0)	1 (0.8)	0,045	0,312	0,100
<i>FY*B_GATA/FY*B_GATA</i>	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0,500	0,216	0,216

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

En el sistema Duffy, se detectaron ocho genotipos diferentes en los donantes de la ciudad de Arica, siete en Santiago y cinco en Punta Arenas. En las tres ciudades el genotipo más común es *FY*A/FY*B* (41.5% en Arica, 41% en Santiago, y 54.5% en Punta Arenas), seguido por *FY*A/FY*A* (37.3% en Arica, 29.8 en Santiago, y 25.2% en Punta Arenas), y *FY*B/FY*B* (12.3% en Arica, 23.9% en Santiago y 18.7% en Punta Arenas).

Se encontraron genotipos que presentan los alelos mutados *FY*B(265T)_FY*X* y *FY*B_GATA*. Se detectaron dos genotipos que incluyen al alelo *FY*B(265T)_FY*X*, que produce una expresión débil del Ag Fyb, el primero es el genotipo *FY*A/FY*B(265T)_FY*X* detectado en Arica en un 1.4%, y en Santiago en el 0.5% de los donantes estudiados, y el segundo es el genotipo *FY*B/FY*B(265T)_FY*X* que se presentó en Arica en un 1.4% y en Punta Arenas en el 0.8% de la población analizada. Tres genotipos resultaron portadores del alelo *FY*B_GATA*, este alelo presenta el SNP responsable de la expresión del Ag Fyb (125A en exón 2 del gen *FY*), y una mutación inactivante en el nucleótido -67C del mismo gen, esta última impide la expresión del Ag, por lo que en un genotipo homocigoto (*FY*B_GATA/FY*B_GATA*) no existe proteína Duffy en la membrana del GR, lo que se denomina fenotipo Fy nulo, y corresponde a un grupo sanguíneo

raro (frecuencia en caucásicos menor a 0,001). El genotipo heterocigoto *FY*A/FY*B_GATA* se encontró en las tres ciudades (4.7% en Arica; 3.9% en Santiago; y 0.8% en Punta Arenas), el segundo genotipo heterocigoto *FY*B/FY*B_GATA* se detectó sólo en Arica (0.9%) y en Santiago (0.5%). El genotipo homocigoto *FY*B_GATA/FY*B_GATA* también sólo fue detectado en Arica y Santiago, con un 0.5% de frecuencia en ambas ciudades.

Se encontraron diferencias estadísticas significativas entre las frecuencias de Arica y Punta Arenas; y entre Santiago y Punta Arenas en los genotipos: *FY*A/FY*B* ($p=0,012$ y $0,009$, respectivamente) y *FY*A/FY*B_GATA* ($p=0,027$ y $0,048$, respectivamente). Entre Arica y Santiago hubo diferencia significativa sólo en el genotipo homocigoto *FY*B/FY*B* ($p=0,001$).

Frecuencias Alélicas

La tabla 26 muestra las frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Duffy y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 26. Frecuencias alélicas del sistema sanguíneo Duffy y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las ciudades de: Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Alelos	Frecuencia genotípicas sistema sanguíneo Duffy n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
<i>FY*A</i>	259 (61.1)	215 (52.4)	130 (52.8)	0.037	0.069	0.472
<i>FY*B</i>	145 (34.2)	183 (44.6)	114 (46.3)	0.015	0.014	0.382
<i>FY*B(265T)_FY*X</i>	6 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	0.086	0.191	0.369
<i>FY*B_GATA(1)</i>	14 (3.3)	11 (2.7)	1 (0.4)	0.360	0.042	0.067

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

En el sistema Duffy el alelo *FY*A* es el más frecuente en las tres ciudades (61.1% en Arica, 52.4% en Santiago, y 52.8% en Punta Arenas), seguido de *FY*B* (34.2% en Arica, 44.6% en Santiago, y 46.3% en Punta Arenas). El alelo mutado *FY*B_GATA* es el tercero más frecuente en Arica (3.3%) y Santiago (2.7%). En

Punta Arenas el alelo FY^*B_GATA se presenta en la misma frecuencia que el alelo $FY^*B(265T)_FY^*X$ (0.4%). El alelo $FY^*B(265T)_FY^*X$ es el menos frecuente en Arica (1.4%) y en Santiago (0.2%).

En el análisis estadístico se encontraron diferencias estadísticas significativas entre Arica y Santiago en los alelos FY^*A ($p=0.037$) y FY^*B ($p=0.015$), y entre Arica y Punta Arenas en los alelos FY^*B ($p=0.014$) y FY^*B_GATA ($p=0.042$).

Sistema Sanguíneo Kidd

Frecuencias Antigénicas

La tabla 27 muestra las frecuencias de los Ag Jka y Jkb del sistema sanguíneo Kidd de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente, y los resultados del análisis estadístico entre estas.

Tabla 27. Frecuencias de los antígenos Jka y Jkb del sistema sanguíneo Kidd de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente, y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.

Ag	Frecuencias Antigénicas n (%)					Valor p								
	Ar	St	PA	Cau	Afr	Ar-St	Ar-PA	St-PA	Ar-Cau	St-Cau	PA-Cau	Ar-Afr	St-Afr	PA-Afr
Jka	142 (67)	144 (70.2)	78 (63.4)	77	92	0.241	0.341	0.12	<0,001	0.01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Jkb	180 (84.9)	170 (82.9)	111 (90.2)	74	49	0.289	0.054	0.007	<0,001	0.002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas, Cau: Caucásicos, Afr: Afrodescendientes

En las tres ciudades el Ag más frecuente es Jkb (84.9% en Arica, 82.9% en Santiago, y 90.2% en Punta Arenas) seguido de Jka (67% en Arica, 70.2% en Santiago, y 63.4% en Punta Arenas). Esta relación es inversa en las frecuencias reportadas en caucásicos, grupo en el cual el Ag más frecuente es Jka (77%), versus el 74% reportado para Jkb.

Solo se encontró diferencia estadística significativa en la comparación de las frecuencias del Ag Jkb entre Santiago y Punta Arenas ($p=0,007$).

Las comparaciones realizadas con las frecuencias de los Ag Jka y Jkb entre Arica, Santiago y Punta Arenas versus las frecuencias antigénicas descritas en población caucásica y afrodescendiente, presentaron en todas diferencias significativas con un valor $p < 0,001$, exceptuando el análisis entre la población de Santiago y caucásicos que presentó diferencia significativa, pero con un valor p mayor ($Jka=0,01$ y $Jkb=0,002$).

Frecuencias Fenotípicas

La tabla 28 muestra las frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Kidd y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 28. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Kidd y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Fenotipos	Frecuencias Fenotípicas del Sistema Sanguíneo Kidd n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
Jk(a+b+)	110 (51.9)	110 (53.7)	71 (57.7)	0,395	0,375	0,214
Jk(a+b-)	32 (15.1)	33 (16.1)	9 (7.3)	0,289	0,083	0,008
Jk(a-b+)	70 (33)	62 (30.2)	43 (35)	0,500	0,355	0,184

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

El fenotipo más frecuente en las tres ciudades es Jk(a+b+) (51.9% en Arica; 53.7% en Santiago y 57.7% en Punta Arenas), seguido del fenotipo Jk(a+b-) (33% en Arica; 30.2% en Santiago y 35% en Punta Arenas).

Solo se presentó diferencia estadística significativa entre Santiago y Punta Arenas en el fenotipo Jk(a+b-) con un valor $p=0,008$.

Frecuencias Genotípicas

La tabla 29 muestra las frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Kidd y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 29. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Kidd y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Genotipos	Frecuencias genotípicas del Sistema Sanguíneo Kidd n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
<i>JK*A/JK*B</i>	110 (51.9)	110 (53.7)	71 (57.7)	0,395	0,375	0,214
<i>JK*A/JK*A</i>	32 (15.1)	33 (16.1)	9 (7.3)	0.289	0,083	0,008
<i>JK*B/JK*B</i>	70 (33)	62 (30.2)	43 (35)	0,500	0,355	0,184

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

El genotipo más frecuente en las tres ciudades es el heterocigoto *KA/JKB* (51.9% en Arica, 53.7% en Santiago, y 57.7% en Punta Arenas), seguido del genotipo *JKB/JKB* (33% en Arica, 30.2% en Santiago, y 35% en Punta Arenas). Hubo diferencia estadística significativa sólo en el genotipo homocigoto entre Santiago y Punta Arenas con un valor $p=0,008$.

Frecuencias Alélicas

La tabla 30 muestra las frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Kidd y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 30. Frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Kidd y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Alelos	Frecuencias Alélicas del Sistema Sanguíneo Kidd n (%)			Valor p		
	Arica N=212	Santiago N=205	Punta Arenas N=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
<i>JK*A</i>	252 (59.4)	176 (42.9)	89 (36.2)	<0,001	<0,001	0,106
<i>JK*B</i>	172 (40.6)	234 (57.1)	157 (63.8)	<0,001	<0,001	0,106

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

En Arica el alelo más frecuente es JK^*A (59.4%), no obstante, en Santiago y Punta Arenas el alelo más frecuente es JK^*B (57.1% en Santiago y 63.8% en Punta Arenas).

En el análisis estadístico se observaron importantes diferencias estadísticas (valor $p < 0,001$) para ambos alelos en las comparaciones realizadas entre Arica y Santiago y entre las ciudades de Arica y Punta Arenas.

Sistema Sanguíneo MNS

Frecuencias Antigénicas

La tabla 31 muestra las frecuencias de los Ag: M, N, S, s, U del sistema sanguíneo MNS de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente, y los resultados del análisis estadístico entre las diferentes poblaciones.

Tabla 31. Frecuencias de los antígenos M, N, S, s y U del sistema sanguíneo MNS de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente, y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.

Ag	Frecuencias Antigénicas del Sistema Sanguíneo MNS n (%)					Valor p									
	Ar	St	PA	Cau	Afr	Ar-St	Ar-PA	St-PA	Ar-Cau	St-Cau	PA-Cau	Ar-Afr	St-Afr	PA-Afr	
M	187 (88.2)	173 (84.4)	105 (85.4)	79	74	0.129	0.215	0.41	<0,001	0.029	0.046	<0,001	<0,001	0.002	
N	118 (55.7)	120 (58.5)	71 (57.7)	70	75	0.282	0.437	0.347	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
S	89 (42)	115 (56.1)	40 (32.5)	52	30	0.002	0.085	<0,001	0.002	0.12	<0,001	<0,001	<0,001	0.144	
s	196 (92.5)	181 (88.3)	115 (93.5)	90	92	0.072	0.379	0.035	0.113	0.209	0.104	0.394	0.025	0.284	
U	212 (100)	205 (100)	123 (100)	99.9	99	-	-	-	0.323	0.325	0.363	0.072	0.075	0.133	

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas, Cau: Caucásicos, Afr: Afrodescendientes

En las tres zonas analizadas el Ag más frecuente es el Ag s (92.5% en Arica, 88.3% en Santiago, y 93.5% en Punta Arenas), seguido del Ag M (88.2% en Arica, 84.4% en Santiago, y 85.4% en Punta Arenas), y del Ag N (55.7% en Arica, 58.5%

en Santiago; y 57.7% en Punta Arenas). El Ag menos frecuente en las tres ciudades es S, el que se detectó en el 42% de la muestra en Arica, en el 56.1% en Santiago y en el 57.7% en Punta Arenas. El 100% de los donantes presentaron el Ag de alta prevalencia U.

En el análisis estadístico entre las frecuencias de las tres zonas incluidas en el estudio se encontraron diferencias significativas entre Arica y Santiago al comparar las frecuencias del Ag S ($p=0.02$), y entre Santiago y Punta Arenas en las frecuencias de los Ag: S ($p<0,001$) y s ($p=0.035$).

En la comparación con las frecuencias de caucásicos se observaron diferencias significativas con las frecuencias de Arica en los Ag M ($p<0.001$), N ($p<0,001$), y S ($p=0.002$). Con las frecuencias de donantes de Santiago hubo diferencias significativas en el Ag M ($p=0.029$) y N ($p<0.001$). Por último, con las frecuencias de Punta Arenas se encontraron diferencias significativas en los Ag M ($p=0.046$), N ($p<0,001$), y S ($p<0,001$).

En el análisis realizado con las frecuencias de población afrodescendiente se encontraron diferencias con un valor $p <0,001$ con las frecuencias de los Ag M, N y S de Arica y Santiago, y con la frecuencia del Ag N de Punta Arenas. También hubo diferencia significativa con la frecuencia del Ag M en Punta Arenas ($p=0,002$). Por último, en el Ag s solo se detectó diferencia significativa con la frecuencia de Santiago ($p=0,025$).

Frecuencias Fenotípicas

La tabla 32 muestra las frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo MNS y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 32. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo MNS y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Fenotipos	Frecuencias Fenotípicas del sistema sanguíneo MNS n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
M,N,S,s,U	27 (12.7)	42 (20.5)	12 (9.8)	0,016	0,213	0,006
M,N,S,U	6 (2.8)	6 (2.9)	4 (3.3)	0,476	0,400	0,419
M,S,s,U	38 (17.9)	41 (20)	15 (12.2)	0,292	0,084	0,035
N,S,s,U	8 (3.8)	8 (3.9)	5 (4.1)	0,479	0,446	0,464
M,N,s,U	60 (28.3)	40 (19.5)	37 (30.1)	0,018	0,363	0,014
N,s,U	17 (8)	22 (10.7)	13 (10.6)	<0,001	0,211	0,489
M,s,U	46 (21.7)	28 (13.7)	33 (26.8)	0,016	0,145	0,002
M,S,U	10 (4.7)	16 (7.8)	4 (3.3)	0,095	0,269	0,050
N,S,U	0 (0)	2 (1.0)	0 (0)	0,323	-	0,133

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

En el sistema MNS, se detectaron ocho fenotipos distintos en Arica y Punta Arenas, y nueve en Santiago, los más frecuentes son: M,N,s,U en Arica, detectado en el 28.3% de los donantes estudiados y en Punta Arenas en el 30.1% de los donantes; y en Santiago el fenotipo más frecuente corresponde a M,N,S,s,U (20.5%). El segundo fenotipo más frecuente es M,s,U en Arica (21.7%) y en Punta Arenas (26.8%); y en Santiago es el fenotipo M,S,s,U (20%).

En el análisis estadístico se encontraron diferencias significativas entre las frecuencias de Arica y Santiago de los fenotipos M,N,S,s,U ($p=0,016$); M,N,s,U ($p=0,018$); N,s,U ($p<0,001$) y en M,s,U ($p=0,016$). Entre las frecuencias de Santiago y Punta Arenas hubo diferencias significativas en los fenotipos: M,N,S,s,U ($p=0,006$); M,S,s,U ($p=0,035$); M,N,s,U ($p=0,014$); y en M,s,U ($p=0,002$). No se detectaron diferencias estadísticas significativas entre las frecuencias fenotípicas de las ciudades de Arica y Punta Arenas.

Frecuencias Genotípicas

La tabla 33 muestra las frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo MNS, y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 33. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo MNS y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Genotipos	Frecuencias Genotípicas del Sistema Sanguíneo MNS n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
<i>GYPA*M/GYPA*M</i>	94 (44.3)	85 (41.5)	53 (43.1)	0.282	0.416	0.388
<i>GYPA*M/GYPA*N</i>	93 (43.9)	88 (42.9)	52 (42.3)	0.418	0.388	0.458
<i>GYPA*N/GYPA*N</i>	25 (11.8)	32 (15.6)	18 (14.6)	0.129	0.230	0.404
<i>GYPB*s/GYPB*s</i>	123 (58)	89 (43.4)	82 (66.7)	0.001	0.058	<0.001
<i>GYPB*s/GYPB*S</i>	73 (34.4)	92 (44.9)	33 (26.8)	0.014	0.075	<0.001
<i>GYPB*S/GYPB*S</i>	16 (7.5)	24 (11.7)	8 (6.5)	0.072	0.366	0.062

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

En las tres ciudades se detectaron seis genotipos, tres para el gen *GYPA* y tres para *GYPB*. En el gen *GYPA* los genotipos más frecuentes son *GYPA*M/GYPA*M* en Arica (44.3%) y en Punta Arenas (43.1%), y *GYPA*M/GYPA*N* en Santiago (42.9%). Los genotipos más frecuentes en el gen *GYPB* son: *GYPB*s/GYPB*s* en Arica (58%) y en Punta Arenas (66.7%); y el genotipo *GYPB*S/GYPB*s* en Santiago.

En el análisis estadístico se muestran diferencias significativas entre Arica y Santiago en los genotipos *GYPB*s/GYPB*s* ($p=0.001$) y *GYPB*S/GYPB*s* ($p=0.014$), y entre Santiago y Punta Arenas en los mismos genotipos: *GYPB*s/GYPB*s* ($p<0.001$) y *GYPB*S/GYPB*s* ($p<0.001$).

Frecuencias Alélicas

La tabla 34 muestra las frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo MNS y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 34. Frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo MNS y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Alelos	Frecuencias Alélicas del Sistema Sanguíneo MNS n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
<i>GYPA*M</i>	213 (50.2)	258 (62.9)	158 (64.2)	0,005	0,007	0,407
<i>GYPA*N</i>	211 (49.8)	152 (37.1)	88 (35.8)	0,005	0,007	0,407
<i>GYPB*s</i>	319 (75.2)	270 (65.9)	197 (80.1)	0,019	0,152	0,003
<i>GYPB*S</i>	105 (24.8)	140 (34.1)	49 (19.9)	0,019	0,152	0,003

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

En el gen *GYPA* el alelo más frecuente es *GYPA*M* en las tres ciudades (50.2% en Arica; 62.6% en Santiago y 64.2 en Punta Arenas), no obstante, el alelo *GYPA*N* en Arica presenta una frecuencia similar (49.8%) a *GYPA*M* (50.2%). En el gen *GYPB* el alelo más frecuente en las tres ciudades es *GYPB*s* (75.2% en Arica; 65.9% en Santiago; y 80.1% en Punta Arenas).

El análisis estadístico muestra diferencias significativas en los cuatro alelos entre las frecuencias de Arica y Santiago ($p=0,005$ en *GYPA*M* y *GYPA*N* y $p=0,019$ en *GYPB*s* y *GYPB*S*). Entre las frecuencias de Arica y Punta Arenas se encontraron diferencias significativas solo para los alelos del gen *GYPA* con un valor $p=0,007$ en ambos alelos: *GYPA*M* y *GYPA*N*. Al contrario, entre Santiago y Punta Arenas se encontraron diferencias significativas solo para los alelos del gen *GYPB* con un valor $p=0,003$ en ambos alelos: *GYPB*S* y *GYPB*s*.

Sistema Sanguíneo Lutheran

Frecuencias Antigénicas

La tabla 35 muestra las frecuencias de los Ag Lua y Lub del sistema sanguíneo Lutheran de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y

afrodescendiente, y los resultados de los análisis estadísticos entre las diferentes poblaciones.

Tabla 35. Frecuencias de los antígenos Lua y Lub del sistema sanguíneo Lutheran de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente, y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.

Ag	Frecuencia antigénica n (%)					Valor p								
	Ar	St	PA	Cau	Afr	Ar-St	Ar-PA	St-PA	Ar-Cau	St-Cau	PA-Cau	Ar-Afr	St-Afr	PA-Afr
Lua	3 (1.4)	8 (3.9)	5 (4.1)	8	8	0.055	0.6	0.489	<0,001	0.015	0.055	<0,001	0.152	0.055
Lub	212 (100)	205 (100)	123 (100)	99.8	99.8	-	-	-	0.257	0.261	0.31	0.257	0.261	0.31

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas, Cau: Caucásicos, Afr: Afrodescendientes

El Ag de alta frecuencia Lub se encuentra en el 100% de los donantes estudiados de las tres zonas. El Ag de baja frecuencia Lua, está presente en las tres ciudades, pero en diferentes frecuencias, siendo mayor en Punta Arenas (4.1%), seguido de Santiago (3.9%) y Arica (1.4%).

En las frecuencias del Ag Lua no existen diferencias estadísticas significativas entre ciudades. No fue posible realizar comparación estadística con las frecuencias del Ag Lub, debido a que las tres ciudades presentan una frecuencia del 100%. Se encontraron diferencias significativas en el Ag Lua, entre las poblaciones de Arica y caucásicos ($p < 0,001$), Arica y afrodescendientes ($p < 0,001$), y Santiago-caucásicos ($p = 0,015$).

Frecuencias Fenotípicas

La tabla 36 muestra las frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Lutheran, y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 36. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Lutheran y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Fenotipos	Frecuencias Fenotípicas del Sistema Sanguíneo Lutheran n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
Lu(a+b+)	3 (1.4)	8 (3.9)	5 (4.1)	0,055	0,600	0,464
Lu(a-b+)	209 (98.6)	197 (96.1)	118 (95.9)	0,055	0,600	0,464

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

Se encontraron dos fenotipos diferentes: Lu(a+b+) y Lu(a-b+) siendo el más frecuente en las tres ciudades Lu(a-b+) (98.6% en Arica; 96.1% en Santiago y 95.9% en Punta Arenas). No se presentaron diferencias estadísticas significativas al comparar las frecuencias de ambos fenotipos entre ciudades.

Frecuencias Genotípicas

La tabla 37 muestra las frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Lutheran y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 37. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Lutheran y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Genotipos	Frecuencias Genotípicas del Sistema Sanguíneo Lutheran n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
LU*A/LU*B	3 (1.4)	8 (3.9)	5 (4.1)	0,055	0,600	0,464
LU*B/LU*B	209 (98.6)	197 (96.1)	118 (95.9)	0,055	0,600	0,464

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

El genotipo más frecuente es el homocigoto LU*B/LU*B (98.6% en Arica; 96.1% en Santiago; y 95.9% en Punta Arenas). No se presentaron diferencias estadísticas significativas al comparar las frecuencias de los genotipos entre ciudades.

Frecuencias Alélicas

La tabla 38 muestra las frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Lutheran y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 38. Frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Lutheran y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Alelos	Frecuencias Alélicas del Sistema Sanguíneo Lutheran n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
<i>LU*A</i>	3 (0.7)	8 (2)	5 (2)	0,124	0,144	0,500
<i>LU*B</i>	421 (99.3)	402 (98)	241 (98)	0,124	0,144	0,500

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

La mayor frecuencia del alelo *LU*A* se presentó en Santiago y Punta Arenas (2%), y la frecuencia mayor del alelo *LU*B* fue en Arica (99.3%). No existen diferencias estadísticas significativas entre las frecuencias de las tres ciudades de los alelos *LU*A* y *LU*B*.

Sistema Sanguíneo Diego

Frecuencias Antigénicas

La tabla 39 muestra las frecuencias de los Ag: Dia y Dib del sistema sanguíneo Diego de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente, y los resultados del análisis estadístico entre las diferentes poblaciones.

Tabla 39. Frecuencias de los antígenos Dia y Dib del sistema sanguíneo Diego de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente, y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.

Ag	Frecuencias Antigénicas del Sistema Sanguíneo Diego n (%)					Valor p								
	Ar	St	PA	Cau	Afr	Ar-St	Ar-PA	St-PA	Ar-Cau	St-Cau	PA-Cau	Ar-Afr	St-Afr	PA-Afr
Dia	9 (4.2)	7 (3.4)	1 (0.8)	0.01	0.01	0.335	0.038	0.031	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Dib	212 (100)	204 (99.6)	123 (100)	100	100	0.151	-	0.151	-	-	-	-	-	-

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas, Cau: Caucásicos, Afr: Afrodescendientes

El Ag Dia, característico de amerindios, fue encontrado en las tres zonas analizadas con frecuencias de 4.2% en Arica, 3.4% en Santiago, y 0.8% en Punta Arenas. El Ag de alta frecuencia Dib se presentó en el 100% de los donantes estudiados de Arica y Punta Arenas, y en el 99.5% de los donantes de Santiago, el 0.5% restante corresponde a un donante que carece del Ag Dib, no existen casos anteriores descritos de chilenos que no presenten este Ag.

En el Ag Dia hubo diferencia estadística significativa entre Arica y Punta Arenas ($p=0,038$); Santiago-Punta Arenas ($p=0,031$); y en la comparación de las frecuencias de las tres ciudades con población caucásica y afrodescendiente con un valor $p<0,001$. No existe diferencia significativa en los cálculos realizados para el Ag Dib.

Frecuencias Fenotípicas

La tabla 40 muestra las frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Diego y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 40. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Diego y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Fenotipos	Frecuencia Fenotípicas del Sistema Sanguíneo Diego n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
Di(a+b+)	9 (4.2)	7 (3.4)	1 (0.8)	0,335	0,038	0,069
Di(a-b+)	203 (95.8)	197 (96.1)	122 (99.9)	0,438	0,038	0,048
Di(a+b-)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0,151	-	0,216

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

El fenotipo más frecuente en las tres ciudades es Di(a-b+) (95.8% en Arica, 96.1% en Santiago, y 99.9% en Punta Arenas). Se detectó el fenotipo de baja frecuencia Di(a+b+) (4.2% en Arica; 3.4% en Santiago y 0.8% en Punta Arenas). En Santiago existe un donante (0.5%) que presenta el raro fenotipo Di(a+b-). Entre las frecuencias de los fenotipos Di(a+b+) y Di(a-b+) hubo diferencia estadística significativa entre Arica y Punta Arenas ($p=0,038$). Entre Santiago-Punta Arenas existe diferencia significativa en el fenotipo Di(a-b+) ($p=0,048$).

Frecuencias Genotípicas

La tabla 41 muestra las frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Diego y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 41. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Diego y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Genotipos	Frecuencias Genotípicas del Sistema Sanguíneo Diego n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
DI*A/DI*B	9 (4.2)	7 (3.4)	1 (0.8)	0,335	0,038	0,069
DI*B/DI*B	203 (95.8)	197 (96.1)	122 (99.2)	0,438	0,038	0,048
DI*A/DI*A	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0,151	-	0,216

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

El genotipo DI^*B/DI^*B es el más frecuente en las tres ciudades (95.8% en Arica, 96.1% en Santiago, y 99.9% en Punta Arenas). El genotipo de baja frecuencia DI^*A/DI^*B también se presentó en las tres ciudades en frecuencias decrecientes de norte a sur (4.2% en Arica; 3.4% en Santiago y 0.8% en Punta Arenas). En Santiago se detectó un donante con el raro genotipo DI^*A/DI^*A (0.5%). En el análisis estadístico hubo diferencia significativa entre las frecuencias de Arica y Punta Arenas en los genotipos: DI^*A/DI^*B y DI^*B/DI^*B ($p=0,038$) y entre Santiago-Punta Arenas en el genotipo DI^*B/DI^*B ($p=0,048$).

Frecuencias Alélicas

La tabla 42 muestra las frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Diego y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 42. Frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Diego y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Alelos	Frecuencias Alélicas Sistema Sanguíneo Diego n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
DI^*A	9 (2.1)	9 (2.2)	1 (0.4)	0,472	0,107	0,099
DI^*B	415 (97.9)	401 (97.8)	245 (99.6)	0,472	0,107	0,099

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

El alelo DI^*A se presenta en frecuencias similares en Arica (2.1%) y Santiago (2.2%); en Punta Arenas la frecuencia es de 0.4%. La distribución de las frecuencias del alelo DI^*B , también son muy similares en Arica (97.9%) y en Santiago (97.8%), y mayor en Punta Arenas (99.6%). No se encontraron diferencias significativas entre las frecuencias alélicas de las tres ciudades.

Sistema Sanguíneo Colton

Frecuencias Antigénicas

La tabla 43 muestra las frecuencias de los Ag: Coa y Cob del sistema sanguíneo Colton de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente, y los resultados del análisis estadístico entre las diferentes poblaciones.

Tabla 43. Frecuencias de los antígenos Coa y Cob del sistema sanguíneo Colton de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.

Ag	Frecuencias Antigénicas del Sistema Sanguíneo Colton n (%)					Valor p								
	Ar	St	PA	Cau	Afr	Ar-St	Ar-PA	St-PA	Ar-Cau	St-Cau	PA-Cau	Ar-Afr	St-Afr	PA-Afr
Coa	212 (100)	205 (100)	123 (100)	99.5	99.5	-	-	-	0.151	0.155	0.216	0.151	0.155	0.216
Cob	8 (3.8)	11 (5.4)	2 (1.6)	10	10	0.218	0.127	0.017	0.001	<0,001	0.001	<0,001	0.014	0.001

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas, Cau: Caucásicos, Afr: Afrodescendientes

El Ag de alta frecuencia Coa se detectó en el 100% de los donantes de las tres zonas estudiadas. El Ag de baja frecuencia Cob también fue detectado en todos los donantes incluidos en el estudio con una frecuencia mayor en Santiago (5.4%), seguido de Arica (3.8%), y por último, Punta Arenas con un 1.6%. En el análisis estadístico realizado con los datos de frecuencia del Ag Coa no se encontró diferencias significativas. En los cálculos estadísticos con las frecuencias del Ag Cob se detectó diferencia significativa entre Santiago y Punta Arenas ($p=0.017$). Con caucásicos las frecuencias de las tres ciudades presentaron diferencias significativas (valor p con Arica y Punta Arenas =0.001, y con Santiago $p<0.001$). Por último, con afrodescendientes se encontró diferencia significativa con las tres ciudades (Arica, valor $p<0.001$; Santiago, valor $p=0.014$; Punta Arenas, valor $p=0.001$).

Frecuencias Fenotípicas

La tabla 44 muestra las frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Colton y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 44. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Colton y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Fenotipos	Frecuencias Fenotípicas del Sistema Sanguíneo Colton n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
Co(a+b+)	8 (3.8)	11 (5.4)	2 (1.6)	0,218	0,127	0,044
Co(a+b-)	204 (96.2)	194 (94.6)	121 (98.4)	0,218	0,127	0,044

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

Existen dos fenotipos, siendo el fenotipo Co(a+b-) el más frecuente con valores de 95.8%, 94.6% y 96.2% en Arica, Santiago, y Punta Arenas, respectivamente. Además, en las tres ciudades se encontró el fenotipo de baja frecuencia Co(a+b+) (3.2% en Arica, 5.4% en Santiago y 1.6% en Punta Arenas). Se presentaron diferencias estadísticas significativas entre Santiago y Punta Arenas en las frecuencias de los dos fenotipos descritos de este sistema (p=0.044 en ambos).

Frecuencias Genotípicas

La tabla 45 muestra las frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Colton y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 45. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Colton y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Fenotipos	Frecuencias Fenotípicas del Sistema Sanguíneo Colton n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
CO*A/CO*A	8 (3.8)	11 (5.4)	2 (1.6)	0,218	0,127	0,044
CO*A/CO*B	204 (96.2)	194 (94.6)	121 (98.4)	0,218	0,127	0,044

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

Se encontraron dos genotipos. El genotipo heterocigoto CO^*A/CO^*B es el más frecuente en las tres ciudades (96.2% en Arica, 94.6% en Santiago y 98.4% en Punta Arenas). Hubo diferencias significativas solo entre Santiago y Punta Arenas en ambos genotipos detectados ($p=0.044$).

Frecuencias Alélicas

La tabla 46 muestra las frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Colton y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 46. Frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Colton y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Alelos	Frecuencias Alélicas del Sistema Sanguíneo Colton n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
CO^*A	416 (98.1)	399 (97.3)	244 (99.2)	0,293	0,212	0,116
CO^*B	8 (1.9)	11 (2.7)	2 (0.8)	0,293	0,212	0,116

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

El alelo más frecuente en las tres ciudades es CO^*A (98.1% en Arica; 97.3% en Santiago y 99.2% en Punta Arenas). El Alelo CO^*B está presente en las tres ciudades con una mayor frecuencia en Santiago (2.7%), seguido de Arica (1.9%) y Punta Arenas (0.8%). No se observan diferencias estadísticas significativas en la comparación entre ciudades.

Sistema Sanguíneo Dombrock

Frecuencias Antigénicas

La tabla 47 muestra las frecuencias de los Ag: Doa, Dob, Hy y Joa del sistema sanguíneo Dombrock de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente; y los resultados del análisis estadístico entre poblaciones.

Tabla 47. Frecuencias de los antígenos Doa, Dob, Hy y Joa del sistema sanguíneo Dombrock de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente, y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.

Ag	Frecuencias Antigénicas del Sistema Sanguíneo Dombrock (%)					Valor p								
	Ar	St	PA	Cau	Afr	Ar-St	Ar-PA	St-PA	Ar-Cau	St-Cau	PA-Cau	Ar-Afr	St-Afr	PA-Afr
Doa	110 (51.9)	118 (57.6)	74 (60.2)	67	55	0,121	0,044	0.209	<0,001	0,002	0,097	0,182	0,227	0,074
Dob	195 (92)	184 (89.8)	106 (86.2)	82	89	0,217	0,066	0.178	<0,001	0,002	0,113	0,081	0,357	0,228
Hy	212 (100)	205 (100)	123 (100)	100	99.9	-	-	-	-	-	-	0,323	0,325	0,363
Joa	212 (100)	205 (100)	123 (100)	100		-	-	-	-	-	-	0,323	0,325	0,363

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas, Cau: Caucásicos, Afr: Afrodescendientes

Los Ag de alta frecuencia: Hy y Joa, fueron detectados en el 100% de los donantes incluidos en el estudio. El Ag Dob es más frecuente que Doa en las tres ciudades (92% Arica, 89.8% Santiago, y 86.2% Punta Arenas). En el análisis estadístico de las frecuencias solo se encontró diferencia en el Ag Doa entre Arica-Punta Arenas ($p=0,044$), Arica-caucásicos ($p<0,001$) y Santiago-caucásicos ($p=0,002$). En el Ag Dob existe diferencia significativa entre Arica y caucásicos ($p<0,001$) y entre Santiago-caucásicos ($p=0,002$).

Frecuencias Fenotípicas

La tabla 48 muestra las frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Dombrock y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 48. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Dombrock y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Fenotipos	Frecuencias Fenotípicas del Sistema Sanguíneo Dombrock n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
Do(a+b-)	17 (8)	21 (10.2)	16 (13)	0,217	0,069	0,162
Do(a+b+)	93 (43.9)	97 (47.3)	58 (47.2)	0,243	0,279	0,430
Do(a-b+)	102 (48.1)	87 (42.4)	49 (39.8)	0,121	0,071	0,322

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

Se detectaron tres fenotipos, el más frecuente en Arica es Do(a-b+) (48.1%); en Santiago y Punta Arenas el fenotipo más frecuente es Do(a+b+) (47.3% y 47.2%, respectivamente). En las tres ciudades el fenotipo menos prevalente es Do(a+b-), con una mayor frecuencia en Punta Arenas (13%), seguido de Arica (8%) y Santiago (3.4%). No se observan diferencias estadísticas significativas entre las frecuencias de las tres ciudades.

Frecuencias Genotípicas

La tabla 49 muestra las frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Dombrock y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 49. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Dombrock y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Fenotipos	Frecuencias Fenotípicas del Sistema Sanguíneo Dombrock n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
DO*A/DO*A	17 (8)	21 (10.2)	16 (13)	0,259	0,069	0,162
DO*A/DO*B	93 (43.9)	97 (47.3)	58 (47.2))	0,243	0,279	0,430
DO*B/DO*B	102 (48.1)	87 (42.4)	49 (39.8)	0,143	0,071	0,322

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

Se presentaron tres genotipos, el más frecuente en Arica es DO*B/DO*B (48.1%); y en Santiago y Punta Arenas es DO*A/DO*B (47.3% y 47.2%,

respectivamente). No se encontraron diferencias significativas entre las frecuencias calculadas.

Frecuencias Alélicas

La tabla 50 muestra las frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Dombrock y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 50. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Dombrock y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Alelos	Frecuencias Alélicas del Sistema Sanguíneo Dombrock n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
<i>DO*A</i>	127 (30)	137 (33.4)	90 (36.6)	0,228	0,107	0,278
<i>DO*B</i>	297 (70)	273 (66.6)	156 (63.4)	0,228	0,107	0,278

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

El alelo más frecuente en las tres ciudades es *DO*B* (70% en Arica; 66.6% en Santiago y 63.4% en Punta Arenas). No se observan diferencias estadísticas significativas en la comparación entre ciudades.

Sistema Sanguíneo Landsteiner-Wiener

Frecuencias Antigénicas

La tabla 51 muestra las frecuencias de los Ag: LWa y LWb del sistema sanguíneo Landsteiner-Wiener de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente, y los resultados del análisis estadístico entre poblaciones.

Tabla 51. Frecuencias de los antígenos LWa y LWb del sistema sanguíneo Landsteiner-Wiener de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.

Ag	Frecuencias antigénicas del Sistema Sanguíneo LW n (%)					Valor p								
	Ar	St	PA	Cau	Afr	Ar-St	Ar-PA	St-PA	Ar-Cau	St-Cau	PA-Cau	Ar-Afr	St-Afr	PA-Afr
LWa	212 (100)	205 (100)	123 (100)	100	99.8	-	-	-	-	-	-	0.257	0.261	0.31
LWb	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.001	8	-	-	-	0.482	0.482	0.486	<0,001	<0,001	<0,001

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas, Cau: Caucásicos, Afr: Afrodescendientes

El Ag de alta frecuencia LWa se presentó en el 100% de los donantes estudiados, por el contrario, el Ag LWb no fue detectado, siendo el único Ag de todos los incluidos en el estudio no encontrado. Se presentaron diferencias estadísticas significativas entre las frecuencias del Ag LWb de Arica, Santiago y Punta Arenas con Afrodescendientes, todas con un valor $p < 0.001$.

Frecuencias Fenotípicas

La tabla 52 muestra las frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Landsteiner-Wiener y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 52. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Landsteiner-Wiener y resultados del análisis estadístico por test de Fisher entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Fenotipos	Frecuencias Fenotípicas del Sistema Sanguíneo Landsteiner Wiener n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St-PA
LW(a+b-)	212 (100)	205 (100)	123 (100)	-	-	-
LW(a+b+)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

El sistema Landsteiner-Wiener resultó monomórfico en el grupo muestral, ya que el fenotipo LW(a+b-) se detectó en el 100% de la muestra por lo que no fue posible hacer el análisis estadístico.

Frecuencias Genotípicas

La tabla 53 muestra las frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Landsteiner-Wiener y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 53. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Landsteiner-Wiener, y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Genotipos	Frecuencias Genotípicas del Sistema Sanguíneo Landsteiner Wiener n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
<i>LW*A/LW*A</i>	212 (100)	205 (100)	123 (100)	-	-	-
<i>LW*A/LW*B</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

El genotipo *LW*A/LW*A* se detectó en el 100% de la muestra en las tres ciudades, por lo que no fue posible realizar análisis estadístico.

Frecuencias Alélicas

La tabla 54 muestra las frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Landsteiner-Wiener, y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 54. Frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Landsteiner-Wiener y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Alelos	Frecuencia Alélicas del Sistema Sanguíneo Landsteiner Wiener n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
<i>LW*A</i>	424 (100)	410 (100)	246 (100)	-	-	-
<i>LW*B</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-

El alelo LW^*A lo presentaron el 100% de los donantes. El alelo LW^*B es el único ausente en relación a todos los estudiados.

Sistema Sanguíneo Scianna

Frecuencias Antigénicas

La tabla 55 muestra las frecuencias de los Ag: Sc1 y Sc2 del sistema sanguíneo Scianna de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente, y los resultados del análisis estadístico entre poblaciones.

Tabla 55. Frecuencias de los antígenos Sc1 y Sc2 del sistema sanguíneo Scianna de las ciudades de Arica, Santiago, Punta Arenas, población caucásica y afrodescendiente y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de las diferentes poblaciones.

Ag	Frecuencias Antigénicas del Sistema Sanguíneo Scianna n (%)					Valor p									
	Ar	St	PA	Cau	Afr	Ar-St	Ar-PA	St-PA	Ar-Cau	St-Cau	PA-Cau	Ar-Afr	St-Afr	PA-Afr	
Sc1	212 (100)	205 (100)	123 (100)	100	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sc2	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (2.4)	1	0	0.5	0.055	0.047	0.232	0.236	0.047	-	-	-	

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas, Cau: Caucásicos, Afr: Afrodescendientes.

El Ag de alta frecuencia Sc1 se presentó en el 100% de los donantes, y el Ag de baja frecuencia Sc2 también se detectó en las tres ciudades con una mayor frecuencia en Punta Arenas (2.4%), seguido de Arica y Santiago (0.5% cada uno). Se analizaron las frecuencias del Ag Sc2 entre ciudades y con caucásicos y se encontró diferencia significativa entre Santiago y Punta Arenas ($p=0,047$), y entre Punta Arenas-caucásicos ($p=0,047$).

Frecuencias Fenotípicas

La tabla 56 muestra las frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Scianna y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 56. Frecuencias de los fenotipos del sistema sanguíneo Scianna y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Fenotipos	Frecuencia Fenotípicas del Sistema Sanguíneo Scianna n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
Sc1+Sc2-	211 (99.5)	204 (99.5)	120 (97.6)	0.500	0,062	0,064
Sc1+Sc2+	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (2.4)	0.500	0,062	0,064

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

Se detectaron dos fenotipos: Sc1+Sc2- (99.5% en Arica y Santiago, y 97.6% en Punta Arenas), y Sc1+Sc2+ presente en el 0.5% de los individuos participantes en Arica y Santiago, y en el 2.4% en Punta Arenas. No existen diferencias estadísticas significativas entre las frecuencias de las tres ciudades.

Frecuencias Genotípicas

La tabla 57 muestra las frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Scianna y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 57. Frecuencias de los genotipos del sistema sanguíneo Scianna y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Genotipos	Frecuencia Genotípicas del Sistema Sanguíneo Scianna n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
SC*1/SC*1	211 (99.5)	204 (99.5)	120 (97.6)	0.500	0,062	0,064
SC*1/SC*2	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (2.4)	0.500	0,062	0,064

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

Se detectaron dos genotipos, el más frecuente es el genotipo SC*1/SC1 presente en el 99,5% de los donantes de Arica y Santiago y en el 97.6% de los participantes en Punta Arenas, el segundo genotipo SC*1/SC2 se presentó en una frecuencia mayor en Punta Arenas (2.4%), y en Arica y Santiago se encontró en el 0.5% de los donantes. No existen diferencias estadísticas significativas entre las frecuencias de ambos genotipos al comparar entre ciudades.

Frecuencias Alélicas

La tabla 58 muestra las frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Scianna y los resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas, y Santiago-Punta Arenas.

Tabla 58. Frecuencias de los alelos del sistema sanguíneo Scianna y resultados del análisis estadístico entre las frecuencias de Arica-Santiago, Arica-Punta Arenas y Santiago-Punta Arenas.

Alelos	Frecuencia Alélicas del Sistema Sanguíneo Scianna n (%)			Valor p		
	Arica n=212	Santiago n=205	Punta Arenas n=123	Ar-St	Ar-PA	St- PA
SC*1	423 (99.8)	409 (99.8)	243 (98.8)	0,500	0,120	0,123
SC*2	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (1.2)	0,500	0,120	0,123

Ar: Arica, St: Santiago, PA: Punta Arenas.

El alelo más frecuente es SC*1 detectado en el 99.8% de los donantes de Arica y Santiago, y en el 98.8% en Punta Arenas. El alelo SC*2 también se presentó en las tres zonas con una mayor frecuencia en Punta Arenas (1.2%), seguido de Arica y Santiago (0.2%). No se detectaron diferencias significativas en el análisis estadístico realizado entre las frecuencias de los alelos SC*1 y SC*2 de las tres ciudades.

En el Anexo 2 se encuentran las tablas por ciudad con la información consolidada de las frecuencias antigénicas, fenotípicas, genotípicas y alélicas de los 11 sistemas sanguíneos analizados de las tres ciudades incluidas en el estudio.

CÁLCULO DE LA INMUNOGENICIDAD ESTIMADA DE LOS ANTÍGENOS ERITROCITARIOS

El conocimiento de las frecuencias antigénicas y fenotípicas permite calcular la disponibilidad de sangre de un fenotipo particular en los Servicios de Sangre. Además, con los datos de frecuencias antigénicas es posible obtener la probabilidad de exposición a un Ag determinado en una transfusión sanguínea, valor que es diferente a la frecuencia antigénica.

La probabilidad de exposición a un antígeno X, corresponde a la frecuencia de la presencia del Ag X en la población por la frecuencia de la ausencia del Ag X en la misma, si el valor obtenido de esta multiplicación se aleja de 50 acercándose a 100 o a 0, menor es la probabilidad de exposición a un Ag. A su vez si se conoce la probabilidad de exposición a un Ag dado y la prevalencia de los anticuerpos contra los Ag eritrocitarios correspondientes, es posible estimar un valor de inmunogenicidad de estos utilizando la fórmula matemática denominada "ecuación de Giblett". Si la probabilidad de exposición es cercana a 50 y la prevalencia de los anticuerpos es alta para un Ag dado, se debiera obtener como resultado una inmunogenicidad mayor. Esta información es de gran relevancia cuando se requiere priorizar que Ag es clínicamente más importante compatibilizar previo a una transfusión de GRs (102).

Se utilizaron los datos de las frecuencias de los Ag eritrocitarios determinados en los donantes de Santiago, junto con la prevalencia de anticuerpos eritrocitarios obtenidos de pacientes del mismo centro, y se calculó la inmunogenicidad.

Ecuación de Giblett:

$$\text{Inmunogenicidad del Ag}_x = (\text{Anti-Ag}_x \times P_K] \div (\text{anti-K} \times P_{\text{Ag}_x})$$

Donde:

Anti-Ag_x= Número de anticuerpos dirigidos contra el antígeno X.

P_{Agx}=Probabilidad de exposición al antígeno X, lo que equivale a la fracción de individuos que carecen del antígeno X multiplicado por la fracción que expresa el Ag X, usando los datos de frecuencia antigénica.

Anti-K= Número de anticuerpos totales dirigidos contra el antígeno K.

P_K=Probabilidad de exposición al antígeno K, lo que equivale a la fracción de individuos que carecen del antígeno K multiplicado por la fracción que expresa el Ag K, usando los datos de frecuencia antigénica.

Se incluyó sólo las especificidades de Ag para los que se tenían los datos frecuencia antigénica y de prevalencia de anticuerpos dirigidos contra estos, las especificidades incluidas en el análisis corresponden a: C, c, E, e (sistema Rh); K, Kpa (sistema Kell); Fya, Fyb (sistema Duffy); Jka, Jkb (sistema Kidd); M, N, S, s (sistema MNS); Lua, Lub (sistema Lutheran); y Dia (sistema Diego).

Las frecuencias de Ag eritrocitarios utilizadas en el cálculo de inmunogenicidad y las prevalencias de anticuerpos se muestran en la Figura 10.

Frecuencias antígenos eritrocitarios donantes de Santiago versus Prevalencia de aloanticuerpos pacientes de Santiago

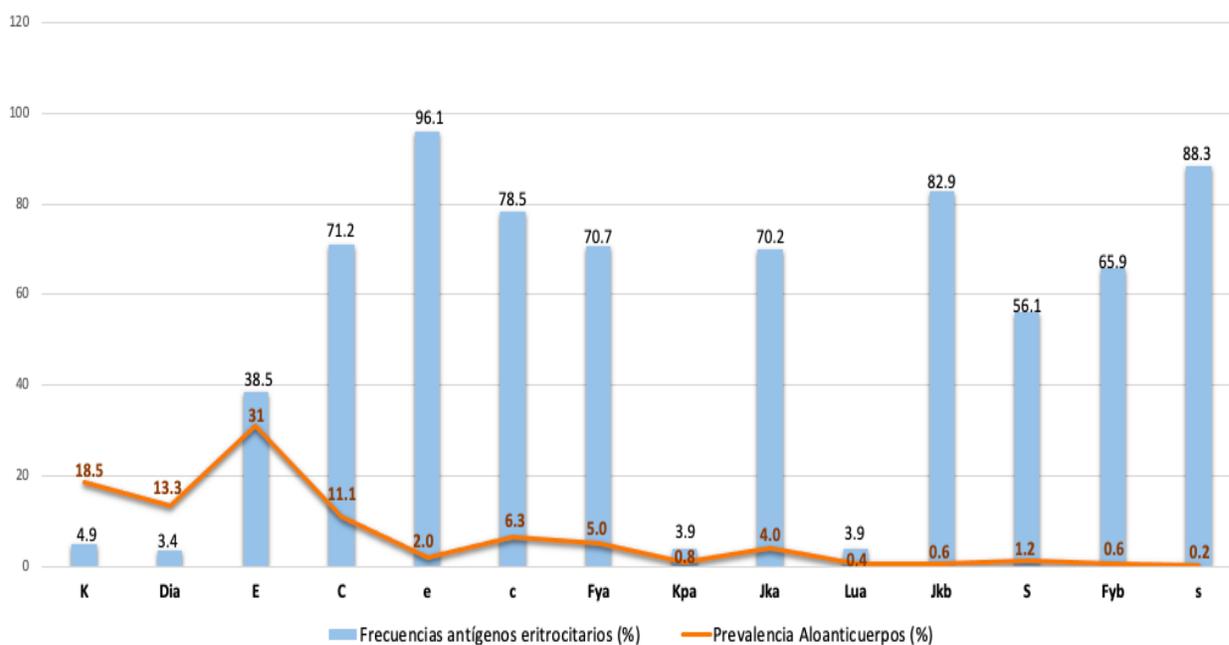


Figura 10. Frecuencia de antígenos eritrocitarios de donantes de Santiago y prevalencia de anticuerpos de pacientes incluidos en el cálculo de inmunogenicidad.

Los Ag con mayor frecuencia (superior al 80%) son: e (sistema Rh) (96.1%), s (sistema MNS) (88.3%) y Jkb (sistema Kidd) (82.9%). Los Ag menos frecuentes (inferior al 5%) son: Kpa y K (sistema Kell) (3.9% y 4.9%, respectivamente), Lua (sistema Lutheran) (3.9%), y Dia (sistema Diego) (3.4%).

Los anticuerpos con mayor prevalencia son: anti-E (sistema Rh) presente en el 31%, anti-K (sistema Kell) detectado en el 18.5%, y anti-Dia (sistema Diego) encontrado en el 13.3% de los pacientes que presentaron aloanticuerpos. Los anticuerpos de menor prevalencia son: anti-Jkb (sistema Kidd) y anti-Fyb (sistema Duffy), ambos presentes en un 0.6%; anti-Lua (sistema Lutheran) detectado en el 0.4%; y anti-s (sistema MNS), encontrado en el 0.2%.

La Figura 11 muestra la inmunogenicidad estimada ordenada de mayor a menor potencia inmunogénica.

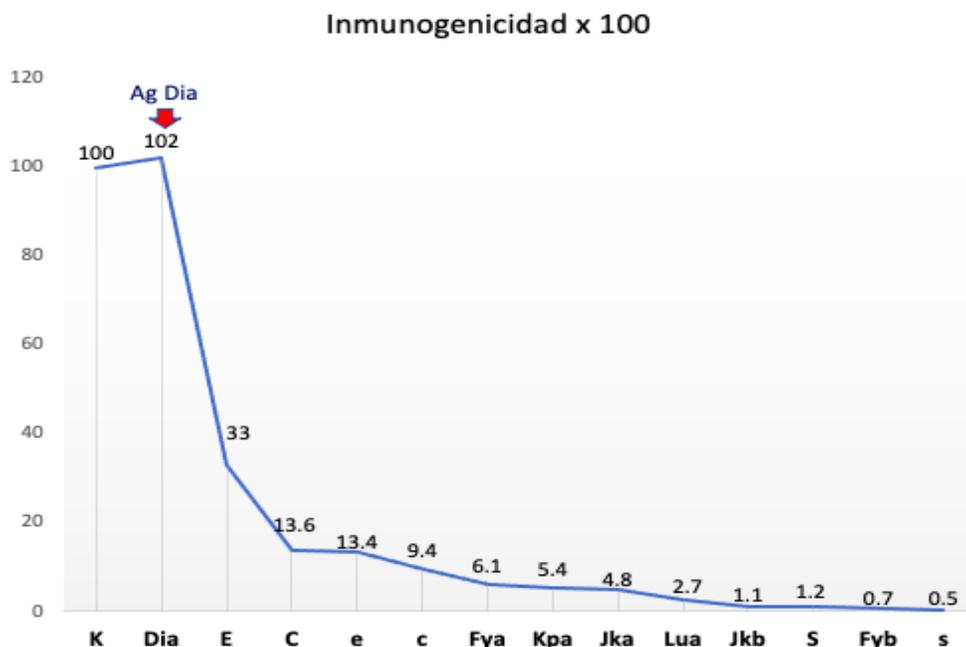


Figura 11. Inmunogenicidad de antígenos eritrocitarios calculada de acuerdo a la ecuación de Giblett.

Los Ag con un valor mayor de inmunogenicidad estimada son: Dia, K, E, C, e y c. Destaca la alta inmunogenicidad del Ag Dia del sistema Diego, en relación a todo el resto de Ag que son conocidos por ser causantes de RHT o EHFRN. En la Figura 10, se aprecia que este Ag presenta una baja frecuencia (3,4%), sin embargo, anti-Dia es el tercer anticuerpo con mayor prevalencia (13.3%).

Por no disponer de los datos de prevalencia de anticuerpos contra Ag eritrocitarios en Arica y Punta Arenas no fue posible calcular la inmunogenicidad.

Un problema grave y que es limitante para hacer este análisis en otras regiones, es que no todos los bancos de sangre pesquisan e identifican anticuerpos eritrocitarios con las mismas células comerciales, quedando fuera la detección de algunas especificidades de anticuerpos cuando los eritrocitos de los paneles empleados en la detección e identificación de anticuerpos carecen de estos Ag, entre estos se encuentra el Ag Dia, el que no se detecta en la mayoría de los bancos de sangre en Chile, de acuerdo a antecedentes entregados por el Instituto de Salud Pública. Esto se debe a que los paneles celulares utilizados provienen en su totalidad del extranjero, EEUU y España principalmente, países en los que el Ag Dia es infrecuente (en caucásicos la frecuencia es 0.01%).

RESULTADOS OBJETIVO ESPECÍFICO 3:

Determinar por técnica serológica los antígenos eritrocitarios en las muestras de sangre de los donantes estudiados y comparar los resultados obtenidos con la genotipificación por método molecular.

Se determinaron por técnica serológica en las muestras de las tres zonas los Ag eritrocitarios para los cuales existen antisueros. El estudio serológico se realizó en el 100% de las muestras incluidas en la tesis (n=540).

Se analizó por método serológico y molecular 14 especificidades de Ag en las 540 muestras provenientes de las zonas: norte, centro y sur, estos son: C, c, E, e (sistema Rh); K (sistema Kell); Fya, Fyb (sistema Duffy); Jka, Jkb (sistema Kidd); M, N, S, s (sistema MNS) y Dia (sistema Diego). Diez especificidades presentaron resultados concordantes (frecuencia de Ag que no presentaron discrepancias entre la detección por método molecular versus el método serológico) en el 100% de las muestras, estas fueron: E, c, K, Fya, Jka, Jkb, N, S, s, Dia Fyb. Y cuatro Ag (Fyb, M, C y e) de 15 muestras presentaron una discrepancia entre el resultado obtenido por método serológico versus el fenotipo deducido del genotipo por método molecular. Todas las discrepancias detectadas corresponden a un resultado negativo en la técnica serológica (ausencia de aglutinación) y resultado positivo en la técnica molecular (detección del polimorfismo responsable de la expresión del Ag). Las causas que pueden originar una discrepancia de este tipo pueden ser:

- i. Expresión débil o parcial del Ag que impide la detección con el antisuero.
- ii. Ausencia del Ag en la membrana eritrocitaria debido a una mutación inactivante en el gen.
- iii. Errores metodológicos en alguna de las fases del proceso de laboratorio, por ejemplo, en fase pre-analítica: cambio de muestra, interrupción de la cadena de frío en el traslado; en la etapa analítica: antisuero deteriorado

(contaminado, vencido), error en el antisuero utilizado o muestra inadecuada (ej.: hemolizada); y en la fase post analítica: error en el traspaso de datos.

iv. Diferencia en la sensibilidad analítica de ambos métodos.

Las discrepancias se presentaron en los antígenos: C y e del sistema Rh, M del sistema MNS, y Fyb del sistema Duffy.

Investigación de las discrepancias

1. Discrepancias en antígeno Fyb

Cuatro donantes, dos de Arica y dos de Santiago, presentaron una discrepancia en el Ag Fyb en el que se obtuvo un resultado negativo en la detección con antisuero y positivo en el fenotipo deducido del genotipo.

Tres de ellos, presentaron la mutación C>T en el nucleótido 265 del gen *FYB*, conocido como *FYB*X*, lo que produce una expresión débil del Ag, por lo que la causa de la discrepancia fue originada porque el antisuero no detectó el Ag Fyb de expresión débil.

Un donante con discrepancia en el Ag Fyb, no presentó el alelo *FYB*X*, por lo que se desconoce la causa, no fue posible obtener una nueva muestra para hacer la investigación.

2. Discrepancias en antígeno M

Cuatro donantes, dos de Arica y dos de Santiago, presentaron una discrepancia en el Ag M, en el que se obtuvo un resultado negativo en la detección con antisuero y positivo en el fenotipo deducido del genotipo. No fue posible obtener nuevas muestras para investigar la causa de la discrepancia.

3. Discrepancias en antígenos C y e

Se presentaron siete donantes, cinco de Santiago y dos de Arica, con una discrepancia en el Ag C en el que se obtuvo un resultado negativo en la detección con antisuero y positivo en el fenotipo deducido del genotipo. Además, dos de estos siete (uno de Arica y otro de Santiago), fueron discordantes en el Ag e (fenotipo serológico -, fenotipo deducido del genotipo +) y ambos presentaron el raro Ag VS.

3.a Donantes con discrepancia en C y e que presentan el Ag VS: El fenotipo VS se expresa como consecuencia de dos mutaciones; la primera es una mutación heterocigota C>G en el nucleótido 733 del gen *RH*CE*, lo que genera un cambio en el aminoácido 245 de la proteína RhCE de leucina a valina; la segunda es una mutación C>G en el nucleótido 1006 que produce el cambio del aminoácido glicina en la posición 336 de la proteína RhCE a una cisteína, el cambio conformacional producido en el residuo 245 se describe como causa de una expresión débil de los Ag C y e, lo que podría explicar los resultados discordantes entre el resultado de la técnica serológica y molecular.

La tabla 59 muestra los SNPs, y los aminoácidos que dan origen a los antígenos V y VS en la proteína RhCE.

Tabla. 59. Mutaciones y cambios aminoacídicos responsables de la expresión de antígenos V y VS del sistema Rh.

	Nucleótido	733C	733CG	733GG
Nucleótido	Aminoácido	L245	L245V	245V
1006 GG	G336	V-VS- hrB+	Posible V+VS+hrB+	Posible V+VS+hrB-
1006 GT	G336C	Indeterminado	VS+V- hrB+	Posible V+VS+hrB-
1006 TT	336C	Indeterminado	Indeterminado	V+VS-hrB-

En ambos donantes se estudiaron variantes de los genes *RH*D* y *RH*CE* por microarray (colaboración del laboratorio de biología molecular de grupos

sanguíneos, de la Dra Lilian Castilho, UNICAMP, Brasil). En los dos donantes se detectó una variante del gen *RH*CE*.

El primer donante (PCT, RhD+), presenta en el estudio del gen *RH*CE* el genotipo *cE/(C)ce(48C,733G,1006T)*, y en el estudio del gen *RH*D* el genotipo *D+/DIIIa*. Ambos genotipos presentan variantes parciales de los genes *RH*D* y *RH*CE*. Esto explica la discrepancia en C y e. No hubo discrepancia entre la detección serológica y molecular del Ag D probablemente porque el genotipo para este gen es heterocigoto con un alelo *RH*D* normal.

En el segundo donante (FBP, RhD-) se observa en el estudio del gen *RH*CE* el genotipo heterocigoto *(C)ce/ce(48C,733G,1006T)*, y en el estudio del gen *RH*D* el genotipo homocigoto *DIIIa-CE(4-7)-D/ DIIIa-CE(4-7)-D*. Esto explica la discrepancia en C y e.

Las variantes parciales de los genes *RH*D* y *RH*CE* se producen por conversión génica entre ambos genes. Los genes *RH*D* y *RH*CE* están orientados en forma inversa uno del otro, lo que propicia la formación de una horquilla que genera una cercanía suficiente de segmentos homólogos de los genes permitiendo el intercambio de ADN en estas zonas. Al separar la horquilla se obtienen genes híbridos que contienen sectores del gen *RH*CE* en el gen *RH*D*, y a la inversa sectores del gen *RH*D* en el gen *RH*CE*. Estos genes híbridos expresan Ag diferentes como ocurre con el alelo *ce(48C,733G,1006T)* del gen *RH*CE* que es responsable de la expresión V y VS, o inhiben la expresión del Ag como sucede con el alelo *DIIIa-CE(4-7)-D* del gen *RH*D*, que impide la expresión de la proteína, teniendo como consecuencia ausencia de la proteína. La figura 12 muestra el mecanismo molecular por el cual se genera el gen híbrido *DIIIa-CE(4-7)-D* (9).

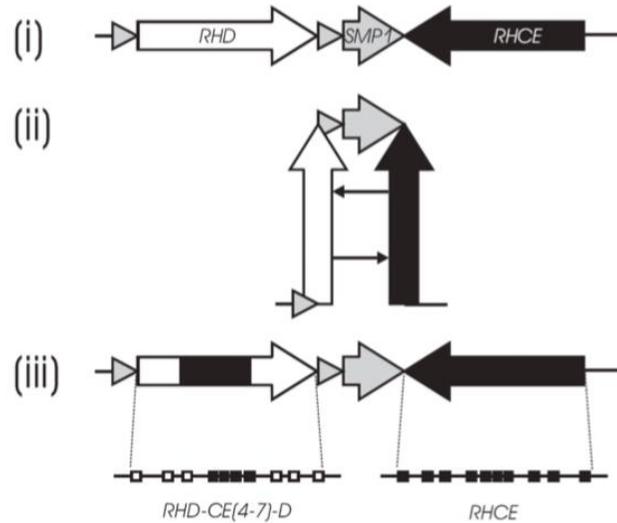


Figura 12. Mecanismo de conversión de los genes RH^*D y RH^*CE del locus Rhesus (9).

Las variantes parciales del Ag RhD carecen de algunos epítopes del Ag, por lo que un paciente o embarazada con este fenotipo puede aloimmunizarse por la exposición a GR RhD positivo que contienen la proteína RhD intacta. En los estudios inmunohematológicos de rutina por método serológico, la carencia de epítopes puede tener como consecuencia en la identificación serológica resultados negativos (ausencia de aglutinación) debido a que los anticuerpos monoclonales que se utilizan de rutina pueden ser específicos para epítopes de los que estas variantes carecen. Para efectos transfusionales las personas con un fenotipo RhD parcial deben ser consideradas como RhD negativo, al igual que las embarazadas, quienes deben recibir profilaxis con inmunoglobulina anti-D, en el caso de portar un feto RhD positivo o no saber el grupo RhD del feto, con el objetivo de prevenir la EHFRN. En el caso de Arica, el donante identificado como PCT, estaba previamente clasificado por técnica serológica como RhD positivo, en este caso, no existe riesgo para los pacientes que reciban su sangre, ya que esta será transfundida en pacientes RhD positivo, y tampoco tiene riesgo de aloimmunización si requiere transfusión sanguínea, ya que tiene un alelo del gen *RHD* normal, lo que le permite expresar todos los epítopes del Ag RhD. En el segundo donante (FBP, RhD-) se observó en el estudio molecular del gen RH^*D el genotipo homocigoto *DIIIa-CE(4-7)-D/ DIIIa-CE(4-7)-D*, este gen híbrido genera un fenotipo RhD negativo, que es característico

de población africana. La presencia en ambos donantes del alelo *ce(48C,733G,1006T)* del gen *RH*CE*, explica la expresión débil de los Ag C y e, que no fueron detectados por técnica serológica.

3.b. Donantes con discrepancia solo en C

De los otros cinco donantes que presentaron una discordancia en el Ag C (resultado serológico negativo y molecular positivo), dos de ellos (MH y PLE) además no presentaron el Ag D del sistema Rh, detectado por método serológico. Se ha descrito que las personas con el fenotipo D-C+ (sistema Rh) son frecuentes entre los individuos que presentan el raro fenotipo Del, que corresponde a una expresión muy débil del Ag D, por lo que en estos donantes se realizó la búsqueda de la mutación 1227 G>A y 3+G>A, presentes en las personas con la variante Del, además se investigaron variantes débiles y parciales del gen *RHD*, en ambos no se detectaron mutaciones causantes del fenotipo Del, ni de variantes débiles, o parciales. Se logró obtener nueva muestra de sólo uno de los dos donantes con fenotipo RhD-C+, la que se utilizó para repetir la detección del Ag C con dos antisueros de diferentes clones (M273 y MS24), sin ser detectado nuevamente. Solo fue posible realizar el estudio de variantes de *RH*CE* en uno de los donantes (MH), el resultado fue el genotipo *Ce/ce*, por lo que la discrepancia en el Ag C no fue posible explicar con los estudios realizados en esta investigación, también se descarta error metodológico, el próximo paso es secuenciar el gen *RH*CE*, en búsqueda de mutaciones que no están incorporadas en el microarray, o de nuevas mutaciones inactivantes.

Por último, tres donantes presentaron una discordancia entre el resultado serológico negativo y molecular positivo del Ag C (sin presencia del Ag VS y todos RhD positivo). Solo se obtuvo nueva muestra de uno de los donantes (FTG), se repitió el estudio serológico en la nueva muestra con dos antisueros anti-C (M273 y MS24) de diferentes clones y no fue detectado, se extrajo el ADN de la nueva muestra y se repitió la detección por técnica molecular y nuevamente se encontraron los polimorfismos en gen *RH*CE* responsables de la expresión del Ag C (SNPs 307T e 109Ins). En las dos muestras restantes no se detectaron variantes para *RH*CE*,

los genotipos encontrados son *ce/ce(48C)* (donante RAM), y *cE/ce* (donante BGB). En las tres muestras el próximo paso es secuenciar el gen *RH*CE*, en búsqueda de mutaciones que no están incorporadas en el microarray, o de nuevas mutaciones inactivantes.

Porcentaje de concordancia en los antígenos estudiados por método serológico y molecular

El porcentaje de concordancia (muestras que coinciden en sus resultados moleculares y serológicos) de las especificidades de Ag que presentaron discrepancia se muestra en la tabla 22:

Tabla 60: Porcentaje de concordancia en la detección de los Ag Fyb, M, C y e entre resultado serológico versus molecular.

	Arica				Santiago			
Antígeno	Fyb	M	C	e	Fyb	M	C	e
Concordancia (%)	99	97.5	98	99.5	99	98.8	97.3	99.5

VIII. DISCUSIÓN

El avance del conocimiento de los sistemas sanguíneos ha sido vertiginoso en el último tiempo, el año 2020 por primera vez se descubrieron cuatro sistemas sanguíneos en un mismo año: PEL, MAM, EMM y ABCC1, reconocidos por la ISBT en febrero del 2021. El sistema sanguíneo número 43, ABCC1, es el primero descrito en un país latinoamericano por varios grupos de investigadores de Brasil que trabajaron juntos en la caracterización inmunológica, bioquímica y genética de este (3).

El estudio de los grupos sanguíneos se inició en el año 1900 por Karl Landesteiner quien descubrió los Ag del sistema ABO, su trabajo sentó las bases del concepto de seguridad transfusional. En la actualidad sabemos de la existencia de más de 300 Ag en la membrana del GR que por ser polimórficos en la población pueden ser dispares entre los GR del donante y del receptor o entre madre e hijo en el embarazo, y por ende causar aloinmunización. Si bien, existen estrategias para disminuir esta RAT, la aloinmunización por transfusión sanguínea continúa siendo un desafío en salud aún no resuelto y su prevención es fundamental para una terapia transfusional segura.

Debido a que en Chile sólo se transfunden GR compatibles para ABO RhD, y sólo en situaciones particulares se amplía el estudio a otros Ag de grupo sanguíneo, el riesgo de aloinmunización es alto (76, 77). Se ha determinado que este riesgo aumenta cuando las frecuencias de los Ag eritrocitarios de los donantes, tienen diferencias estadísticas significativas con las frecuencias de los receptores (45, 46). Por lo anterior, los esfuerzos en investigación inmunohematológica se centran en generar conocimiento que ayude a prevenir la aloinmunización, siendo el punto de partida la caracterización de los grupos sanguíneos presentes en una población y las frecuencias en las que se encuentran.

Considerando que la composición étnica de la población chilena es heterogénea a lo largo del país, y debido a que los grupos sanguíneos se asocian a las etnias, se puede plantear que los Ag eritrocitarios presentes en chilenos sean diferentes en tipo y en frecuencia a los descritos en caucásicos, y debido a las diferentes proporciones de mestizaje amerindio, europeo y africano a lo largo del

país, diferentes pueblos amerindios originarios, y en los últimos años una creciente inmigración, se puede hipotetizar que existen diferencias significativas en las frecuencias de los Ag eritrocitarios entre regiones del país, lo que no permitiría utilizar las frecuencias descritas en una zona del país como representativa de otras y eventualmente podría aumentar el riesgo de aloinmunización.

En esta tesis fue caracterizaron los antígenos, fenotipos, genotipos y alelos de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landesteiner-Wiener, y Scianna, en una cohorte de donantes de sangre chilenos de ciudades de tres regiones: norte, centro y sur del país, y se calcularon las frecuencias, considerando que no se disponía de este tipo de datos.

Se encontraron Ag de baja frecuencia, ausencia de Ag de alta frecuencia, Ag de expresión débil, alelos con mutaciones inactivantes, genes híbridos y grupos sanguíneos raros no descritos anteriormente, los que tienen implicancias clínicas y metodológicas adicionales al problema central planteado. Además, utilizando los datos de las frecuencias antigénicas de Santiago y los datos de prevalencia de anticuerpos eritrocitarios fue posible calcular la inmunogenicidad de algunos Ag. En la comparación de los resultados obtenidos por método molecular versus los obtenidos por técnica serológica, se encontraron discrepancias en 15 muestras de las 540 analizadas, siendo posible explicar la causa sólo en 5 de ellas.

En el análisis por técnica serológica de los Ag del sistema ABO y RhD se encontraron diferencias estadísticas significativas en las frecuencias del Ag A entre Punta Arenas y Arica; y entre Santiago y Punta Arenas, y en el fenotipo AB hubo diferencias significativas al comparar Arica con Santiago; y Santiago con Punta Arenas. En el Ag D del sistema Rh se presentaron diferencias significativas al comparar las frecuencias de Arica y Santiago; y entre Santiago y Punta Arenas. La frecuencia menor del Ag D obtenida en los donantes de Santiago (86.3%) podría ser explicada en parte por el mayor componente europeo reportado en la zona centro del país, considerando que en la población caucásica se ha descrito una frecuencia de 85% para el Ag D (103).

Las frecuencias de los cuatro fenotipos del sistema ABO: A, B, O y AB, y de los fenotipos positivo y negativo del Ag D de las tres ciudades estudiadas,

presentaron diferencias significativas al ser comparadas con las frecuencias descritas en caucásicos. Estos resultados se pueden explicar porque la composición genética de la población chilena refleja los patrones históricos de inmigración, siendo el componente europeo entre un 50 a 60% dependiendo de la zona del país (103).

Antígenos de baja frecuencia. La relevancia que tienen los Ag de baja frecuencia en medicina transfusional, además del riesgo de aloinmunización, RHT y EHFRN, es la dificultad para detectarlos en el laboratorio, ya que para la mayoría de estos no existen antisueros. El mismo problema se presenta en el estudio de los aloanticuerpos correspondientes a estos Ag, debido a la baja frecuencia del Ag, es improbable que se encuentren en las células comerciales utilizados en los bancos de sangre para pesquisarlos. Los Ag de baja frecuencia detectados fueron: V y VS del sistema Rh; K, Kpa y Jsa del sistema Kell; Lua del sistema Lutheran; Dia del sistema Diego; Cob del sistema Colton, y Sc2 del sistema Scianna, todos se encontraron en las tres zonas incluidas en este trabajo, exceptuando el Ag Jsa que solo se detectó en Arica. De los anteriores, para los únicos Ag que existe antisuero disponible, es para el Ag K (sistema Kell), característico de caucásicos; y para el Ag Dia (sistema Diego), característico de amerindios, no obstante, la disponibilidad del antisuero anti-Dia es intermitente debido a que se obtiene del plasma de donantes aloinmunizados, los que son escasos en los países en los que se realiza la producción de los antisueros (Estados Unidos y España) utilizados en Chile.

El Ag V (sistema Rh) se ha descrito en el 30% de la población africana y solo en el 1 % de caucásicos, y el Ag VS, perteneciente al mismo sistema sanguíneo, se ha descrito en el 32% de africanos y en 0.01% de caucásicos (104). Encontramos ambos Ag presentes en 10 donantes. Además, tres donantes presentaron solo el Ag VS, dos del norte y uno de la zona central. Ambos Ag se han visto involucrados en RHTT (104). No existen antisueros para los Ag V y VS, y las células comerciales para identificación de anticuerpos no poseen estos Ag.

El Ag K (sistema Kell), característico de caucásicos, se detectó en 23 donantes. La frecuencia de este Ag en caucásicos es 9%, en africanos 2% y está

ausente en amerindios. El Ag K es conocido por producir RHTT moderadas, severas, y fatales. Giblett estimó que este Ag tiene una de las más altas potencias inmunogénicas, sin embargo, en este estudio se determinó que es el segundo Ag más inmunogénico (102). El Ag K también produce EHFRN moderada y severa, la anemia en el feto y en el RN en este caso es de causa hemolítica y aplásica, debido a que los anti-K producen supresión de la eritropoyesis (14). Es el único de los Ag de baja frecuencia descritos en esta tesis que no presenta problemas en la disponibilidad de reactivos para el estudio de Ag y de los anticuerpos correspondientes, debido a que existe anticuerpo monoclonal anti-K, y en todos los bancos de sangre de hospitales y clínicas de mayor complejidad mantienen en stock el antisuero, por otra parte, todas las células utilizadas para la detección e identificación de anticuerpos contra Ag eritrocitarios poseen el Ag K.

El Ag Kpa del sistema Kell fue detectado en 13 donantes. Tiene una frecuencia de 2% en población caucásica y es muy infrecuente en africanos (<0.01%). Se han reportado RHTT moderadas por anti-Kpa y EHFRN moderadas y severas. El año 2011 Tuson y cols. reportaron una posible supresión de la eritropoyesis por anti-Kpa, característica que solo había sido descrita en anti-Kell (107). No existe antisuero disponible en Chile que detecte el Ag Kpa, sin embargo, los GR comerciales para el estudio de los anticuerpos si presentan el Ag.

El Ag Jsa del sistema Kell se detectó en un donante de la zona norte (0.5%), se ha descrito como responsable de EHFRN, incluyendo un caso hidropesía fetal, y también ha sido reportado como causante de RHTT. El estudio de este Ag al igual que Kpa tiene las mismas implicancias y complicaciones descritas anteriormente en los Ag V y VS. El Ag Jsa es característico de población africana (20%) (14).

El Ag Lua del sistema Lutheran, se encontró en 16 donantes. En caucásicos presenta una frecuencia de 8%, en afrodescendientes 5%, y no está descrito en amerindios. Los anti-Lua son en su mayoría IgM, no se han asociado a RHT y sólo se han reportado casos moderados de EHFRN, es posible que la presencia de la glicoproteína Lutheran en el tejido de la placenta evite el traspaso de los anti-Lua hacia el feto en embarazadas aloinmunizadas (33-34).

El Ag Dia del sistema Diego se encontró en 17 donantes. Este Ag es

característico de los individuos de ascendencia mongoloide, y los alelos DI^*A nunca se han encontrado en individuos de ascendencia europea no mezclada. En algunas tribus indígenas sudamericanas, la frecuencia del gen puede llegar al 40%, en otras es inexistente, en los indios de América Central la frecuencia también puede ser alta, en los indios norteamericanos la frecuencia oscila entre el 2 y 12% en algunas tribus, y el gen no se ha reportado en los esquimales. Los anticuerpos anti-Dia son en su mayoría IgG1 e IgG3. Los anti-Dia han demostrado la capacidad de causar hemólisis *in vitro*, así como de producir graves RHTA y tardías. También han causado EHFRN grave y se recomienda que en las poblaciones de riesgo se incluyan GR Dia+ en los paneles de las células utilizados para la identificación de anticuerpos anti-eritrocitarios, lo que en Chile no se cumple en la gran mayoría de los servicios transfusionales (25, 26).

Se detectaron 21 donantes que presentaron el Ag Cob del sistema sanguíneo Colton. En personas de etnia europea, la frecuencia de los tres fenotipos principales del sistema Colton son: Co(a+b-), 91.4%; Co(a+b+), 8.4%; y Co(a-b+), 0.2%. Los anticuerpos contra los Ag del sistema sanguíneo Colton son generalmente IgG. Existen pocos reportes de aloinmunización por anticuerpos anti-Cob, lo que se puede deber a la dificultad para detectarlos por la ausencia del Ag Cob en los GR comerciales, además, se ha descrito la presencia de este anticuerpo con mayor frecuencia en los sueros o plasmas de pacientes que contienen otros aloanticuerpos, lo que dificulta aún más la identificación de los anticuerpos anti-Cob. Dos informes de estudios de supervivencia *in vivo* de GR Cob+ marcados con Cr51 en pacientes con anti-Cob mostraron una supervivencia a la hora del 94% y del 85%, respectivamente, disminuyendo al 51% a las 24 horas y al 10% a las 96 horas. El Ag Cob se desarrolla completamente al nacer, pero hasta la fecha no se ha informado de una EHFRN grave que haya requerido transfusión intrauterina o neonatal (28).

Un hallazgo no esperado fue la presencia del Ag de baja frecuencia Sc2 del sistema Scianna en cinco donantes: uno de Arica, uno de Santiago y tres donantes de Punta Arenas. Reportes de frecuencia de este Ag, se han realizado en poblaciones de Canadá, Inglaterra, Alemania, República Checa y Japón, reportando

frecuencias desde 0.5% en Japón a 1.7% en Canadá (37, 38). La frecuencia descrita en los donantes de Punta Arenas es de 2.4%, mayor a todas las reportadas en otros países. El año 2018 Lemay y cols. describieron la primera RHTA por anti-Sc2 (106). Existen tres reportes en la literatura que vinculan al anticuerpo anti-Sc2 con EHFRN, el último, ocurrió en una RN de la ciudad de Temuco, de Chile; antecedentes relevantes adicionales en este caso, es que la madre había sufrido un *hidrops fetal* en un embarazo anterior, en el cual no se investigó la causa, y que el padre, proveniente de Chiloé, tiene una bisabuela descendiente de mapuche, lo que podría ser una pista de una posible asociación del Ag Sc2 con etnia mapuche (37, 38, 59). Si en una EHFRN no se detectan los anticuerpos en el plasma de la madre, se debe sospechar que puede estar involucrado un Ag de baja frecuencia, para el que probablemente no existen antisueros, ni GR comerciales que detecten a los aloanticuerpos involucrados en la patología, en estos casos la biología molecular es fundamental para la identificación.

Estos hallazgos muestran la necesidad de contar con reactivos capaces de detectar anticuerpos dirigidos a Ag de grupos sanguíneos característicos de las poblaciones en las que se utilizan.

Fenotipos débiles. Los Ag de expresión débil no siempre son detectados por las técnicas serológicas. Uno de ellos es el fenotipo Del (sistema Rh) que se caracteriza por una muy baja expresión del Ag RhD en la membrana del GR, lo que no es detectado por los antisueros anti-D, por lo que el fenotipo Del es clasificado en forma errónea como RhD negativo en los estudios de rutina. Ocho donantes, seis de Santiago, uno de Arica y un donante de Punta Arenas presentaron el fenotipo C+c+e+, y fueron clasificados por técnica serológica como RhD negativo. El fenotipo D-C+c+e+ se ha descrito que se presenta en el 83% de los asiáticos y alemanes que tienen el fenotipo Del (107). En esta tesis estudiamos las mutaciones causantes del fenotipo Del en muestras de cuatro de los ocho donantes mencionados, dos de ellos además presentaron una discrepancia en el Ag C entre método serológico y molecular, en ninguno se encontraron las mutaciones responsables de este fenotipo. El riesgo de que un donante de sangre presente el fenotipo Del, es que al ser clasificado erróneamente como RhD negativo, su sangre puede ser transfundida

a un paciente clasificado como RhD negativo, el que puede generar aloanticuerpos anti-D, sin una causa aparente. Más grave aún es que la transfusión de GR con el fenotipo Del a un paciente que presenta anti-D, puede causar una RHT (107).

En el sistema Duffy, se encontró el alelo *FY*B (265T)_FY*X* en ocho donantes: seis de Arica, uno de Santiago y uno de Punta Arenas, este alelo produce una expresión débil del Ag Fyb. En tres de los ocho donantes no se detectó el Ag Fyb con la técnica serológica, lo que refuerza la importancia de complementar las técnicas inmunohematológicas con métodos moleculares capaces de detectar Ag de expresión débil. En el caso del fenotipo Fyb débil, al igual que en el fenotipo Del, si el Ag Fyb está presente pero no es pesquisado puede generar aloinmunización, y posteriormente RHT o EHFRN (15).

Grupos sanguíneos raros. Se considera un “grupo sanguíneo raro” a los fenotipos que tienen una frecuencia igual o menor al 0.1% en la población, . La presencia de pacientes con grupos sanguíneos raros es un problema cuando requieren transfusión sanguínea. Para resolver la terapia transfusional segura y oportuna en los pacientes que tienen estos fenotipos se han creado en diferentes países bases de datos de donantes voluntarios fidelizados con fenotipos raros, los que son contactados para donar cuando un paciente con igual fenotipo lo requiere. Recientemente, nuestro país se ha incorporado a la iniciativa liderada por el Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional (GCIAMT), quienes están trabajando en la formación de una base de datos Iberoamericana de grupos sanguíneos raros. En este estudio detectamos tres donantes con un grupo sanguíneo raro: dos de ellos (uno de Santiago y uno de Arica) presentaron el fenotipo Duffy nulo o Fy nulo (ausencia de Ag Fya y Fyb) y un donante de Santiago que carece del Ag de alta frecuencia Dib del sistema Diego, todos fueron ingresados al Registro Iberoamericano de Donantes de Grupo Sanguíneo Raro.

El fenotipo Fy nulo se produce por la presencia homocigota del alelo denominado *FY*B_GATA* del sistema Duffy. El alelo *FY*B_GATA* se detectó en forma heterocigota en veintidós donantes distribuidos en las tres zonas estudiadas. La presencia de genotipos heterocigotos da cuenta de que existiría la probabilidad de encontrar en la población otros donantes Fy nulo.

Otro grupo sanguíneo raro que fue detectado es el de una donante de Santiago que carece del Ag de alta frecuencia Dib. El anti-Dib se ha reportado como responsable de casos leves de EHFRN y de RHTT moderadas (25, 26). Por lo infrecuente y la importancia de contar con donantes Dib negativo, se estudió a los hermanos y hermanas de la donante en búsqueda del mismo fenotipo, encontrando que uno también carecía del Ag Dib. La donante Dib- y su hermano se ingresaron al Registro Iberoamericano de Donantes de Grupo Sanguíneo Raro.

Los otros Ag de alta frecuencia analizados: k, Kpb y Jsb del sistema Kell; Ag U del sistema MNS; Ag Lub del sistema Lutheran; Ag Hy y Joa del sistema Dombrock; Ag LWa del sistema Landsteiner-Wiener; y Ag Sc1 del sistema Scianna fueron encontrados en un 100% de los donantes estudiados en las tres zonas.

Inmunogenicidad. Con las frecuencias de los Ag y aloanticuerpos presentes en población de Santiago utilizando la ecuación de Giblett, se calculó la inmunogenicidad estimada de algunos Ag eritrocitarios. Se obtuvo que el Ag con mayor potencial inmunogénico es Dia (sistema Diego), lo que no se había reportado previamente. Estos valores muestran que el Ag Dia debe ser priorizado al momento de decidir el nivel de compatibilidad de una transfusión sanguínea, por sobre otros Ag, como los del sistema Rh (C, c, E, e) y el Ag K del sistema Kell, que se consideran de mayor relevancia clínica (102). La escasez de células que permitan la detección de anticuerpos anti-Dia, probablemente ha contribuido a no poder visualizar el potencial inmunogénico de este Ag. En los valores de frecuencias utilizados para este cálculo, Dia se presentó en un 3.4% de los donantes, y a pesar de su baja frecuencia, es el tercer anticuerpo más prevalente en los pacientes aloinmunizados con un 13.3%.

Discrepancias entre resultados obtenidos por método serológico versus método molecular. En Chile, no se habían reportado incongruencias entre las determinaciones serológicas versus las moleculares, esta situación se debe a los pocos laboratorios de inmunohematología que cuentan con métodos de biología molecular para el estudio de sistemas sanguíneos. En este estudio se encontraron 15 resultados discrepantes entre el método serológico y el molecular: cuatro en el

Ag Fyb, cuatro en el Ag M, y siete en el Ag C, dentro de las cuales dos presentaron una discrepancia adicional en el Ag e. De las cuatro muestras discrepantes en el Ag Fyb, tres se deben a una expresión débil a causa del alelo mutado *FY*B (265T)_FY*X*, no fue posible explicar la causa de la cuarta muestra discrepante. Las discrepancias en el Ag M no se investigaron debido que no se logró obtener nueva muestra, la asistencia de los donantes para una segunda muestra ha sido dificultada por las limitaciones de desplazamiento intermitentes debido a la pandemia.

De los siete donantes con discrepancia en el Ag C, obtuvimos nueva muestra sólo de dos donantes, en ambas muestras se repitió el análisis por técnica serológica y molecular y se mantuvo la discrepancia, descartando problemas metodológicos. En dos muestras se detectó el alelo *(C)ce(48C,733G,1006T)* del gen *RH*CE* responsable de la expresión del Ag VS, característico de población africana y de la expresión disminuida de los Ag C y e, estos alelos explicarían la discrepancia entre el método serológico y molecular en el estudio del Ag C. También se detectaron en las dos muestras variantes parciales del gen *RH*D*, estos fueron los genotipos *DIIIa-CE(4-7)-D/ DIIIa-CE(4-7)-D* y *D+/DIIIa*. Las variantes parciales de los genes *RH*D* y *RH*CE* se producen por conversión génica entre ambos genes. El genotipo *DIIIa-CE(4-7)-D/ DIIIa-CE(4-7)-D* del gen *RH*D*, es uno de los mecanismos moleculares que subyace al fenotipo RhD negativo, característico de población afrodescendiente; el alelo *DIIIa* corresponde a una variante parcial de la proteína RhD la que carece de algunos epítopes.

No se habían descrito previamente variantes del gen *RH*CE* en chilenos, las que se han reportado en otros países, han sido principalmente en pacientes con ACF. Reid y cols. estudiaron los genes *RH*D* y *RH*CE* en 829 muestras de pacientes con ACF e identificaron 72 alelos diferentes: 32 del gen *RH*CE* y 40 del gen *RH*D*, de los cuales 22 eran nuevos (108). Por otra parte, Dezan y cols. genotiparon por next-generation sequencing (NGS) las muestras de 35 pacientes con ACF que presentaban anticuerpos con especificidad Rh, e identificaron 10 variantes de *RH*D* y 25 alelos del gen *RH*CE* (109).

En las cinco muestras en las que no se pudo dilucidar la causa de la

discrepancia en el Ag C, es necesario secuenciar el gen *RH*CE*, en búsqueda de mutaciones que no están incorporadas en el microarray, o de nuevas mutaciones inactivantes, también se debe considerar mutaciones en genes de proteínas asociadas que influyan en la expresión de la proteína RhCE en la membrana del GR. Se han descrito mutaciones en el gen *RH*AG*, que producen una expresión débil de la proteína RhD. El gen *RH*AG* codifica para la proteína RhAg que forma parte del complejo de proteínas de la membrana eritrocitaria que ancla a RhD y a RhCE, este vínculo estructural entre las tres proteínas podría explicar la expresión débil de la proteína RhD o de la proteína RhCE, sin necesariamente existir mutaciones en los genes que las codifican (10). No obstante, está fuera de los alcances de esta tesis, continuar más allá con el estudio.

Frecuencias de antígenos, fenotipos, genotipos y alelos eritrocitarios y diferencias estadísticas entre zonas, con caucásicos y con afrodescendientes. En el análisis estadístico de las frecuencias antigénicas se obtuvo diferencias significativas **entre Arica y Santiago en cinco Ag de tres sistemas sanguíneos: Rh, Duffy, y MNS; entre Arica y Punta Arenas en seis Ag de cuatro sistemas sanguíneos: Rh, Duffy, Diego, y Dombrock; por último, entre Santiago y Punta Arenas en nueve Ag de siete sistemas sanguíneos: Rh, Kidd, Duffy, Diego, Colton, MNS, y Scianna.** Las mayores diferencias se encontraron entre Santiago y Punta Arenas (diferencia en nueve Ag de siete sistemas sanguíneos).

En los análisis de las frecuencias fenotípicas, genotípicas y alélicas de las tres ciudades, **se encontraron diferencias significativas, entre las frecuencias de algunos fenotipos y genotipos de 7 sistemas sanguíneos (Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Diego, y Colton) y en la comparación de las frecuencias de alelos pertenecientes a cuatro sistemas sanguíneos (Rh, Duffy, Kidd, MNS).**

Sería interesante incluir otras zonas, como la novena región, que tiene un mayor componente amerindio-mapuche, por lo que se podría encontrar diferencias mayores con las frecuencias antigénicas de otras zonas del país.

Al comparar las frecuencias de Arica y Santiago con las de caucásicos se encontraron diferencias significativas en Ag de todos los sistemas sanguíneos

excepto Landsteiner-Wiener y Scianna. Entre las frecuencias antigénicas de Punta Arenas y caucásicos se encontraron diferencias en todos excepto en los sistemas Dombrock y Landsteiner-Wiener.

Entre Arica, Santiago, Punta Arenas y afrodescendientes se encontraron diferencias significativas en todos los sistemas sanguíneos, excepto en los sistemas Dombrock y Landsteiner-Wiener.

Se demuestra que las frecuencias antigénicas son diferentes al comparar las zonas norte, centro y sur en los sistemas sanguíneos Rh, Duffy, Kidd, MNS, Diego, Dombrock, y Scianna. No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre las frecuencias antigénicas de las tres ciudades ni al ser comparada cada una de estas con las frecuencias de caucásicos en los sistemas sanguíneos: Kell, Lutheran, y Landsteiner-Wiener, estos tres sistemas sanguíneos están formados por Ag de baja frecuencia o Ag de alta frecuencia con poca variación en la población, no obstante, en el sistema Kell hubo diferencia significativa en un fenotipo y un genotipo al ser comparado entre Santiago y Punta Arenas. Los Ag de alta frecuencia de los tres sistemas se presentaron en un 100%, por lo que no fue posible realizar el análisis estadístico.

Es necesario un análisis más profundo de las diferencias estadísticas encontradas entre las frecuencias de Ag, fenotipos, genotipos y alelos eritrocitarios de las tres zonas del país para determinar el impacto de estos datos en la seguridad de la terapia transfusional de personas que deben trasladarse a hospitales diferentes a los de su ciudad de origen, considerando que muchos pacientes residentes en regiones que padecen patologías dependientes de transfusión sanguínea, entre estas: trasplante de órganos, cirugías cardiovasculares, terapia para pacientes oncológicos, incluido el trasplante de progenitores hematopoyéticos, y ahora en pandemia, pacientes con COVID 19 en estado crítico, son trasladados a hospitales y clínicas de la región Metropolitana.

La información generada plantea desafíos para la medicina transfusional en Chile, entre ellos: i) presencia de Ag de baja frecuencia para los que no se dispone de antisueros; ii) existencia de variantes de expresión débil no detectadas en el estudio serológico; iii) presencia de fenotipos nulos para Ag de alta frecuencia; iv)

células de tamizaje no representativas de todos los Ag presentes en la población y ausencia de antisueros para Ag presentes en la población chilena; e v) inmunogenicidad de los Ag eritrocitarios diferente a la reportada en la literatura.

Por último, estos datos sirven a los servicios de sangre para:

- i) Enfocar las investigaciones inmunohematológicas de los resultados discrepantes en los Ag de expresión débil o de baja frecuencia encontrados, específicamente considerar los Ag: Fybx, variantes de RhCE, Dia, Sc2, Jsa, V y VS; por el contrario, en anticuerpos panaglutinantes pensar en anti-Dib o anti-Fy3 (anti-Fya/Fyb).
- ii) Utilizar las frecuencias descritas en chilenos para calcular las unidades disponibles de un fenotipo particular en los bancos de sangre.
- iii) Solicitar a las empresas del área la disponibilidad de reactivos de inmunohematología que pesquisen especificidades de Ag presentes en la población chilena y que son de relevancia clínica (V, VS, Jsa, Cob, Dia, Sc2), o generar proyectos para el desarrollo de paneles a nivel nacional.

IX. CONCLUSIONES

Las diferencias estadísticas existentes entre la mayoría de las frecuencias antigénicas de las tres zonas comparadas con las de caucásicos respalda la decisión de no utilizar las frecuencias provenientes de población caucásica como representativas de la población chilena.

Conocer los Ag eritrocitarios presentes en la población y sus frecuencias es fundamental para evitar la aloinmunización y sus consecuencias. En este sentido, el conocimiento generado en esta tesis, puede servir como antecedente en políticas para la prevención de la aloinmunización y RHT; en concreto: i) incluir Ag eritrocitarios adicionales en los estudios de rutina en donantes y pacientes, específicamente considerar los Ag: Dia, K y E; ii) incorporar como Norma en los estudios pre-transfusionales el uso células que presenten el Ag Dia para la identificación de anticuerpos; por último, iii) discutir estrategias o destinar fondos, para implementar métodos de biología molecular que permitan la detección de variantes de expresión débil y Ag para los que no existen antisueros. Debido a que FONASA financia desde este año la fenotipificación de Ag eritrocitarios, debiera ser plausible implementar estas estrategias.

Las acciones de prevención de la aloinmunización, deben acompañarse de sistemas de hemovigilancia que permitan obtener datos que midan el impacto de estas. Además, es importante potenciar otras áreas de investigación relacionadas, como el estudio de marcadores genéticos asociados a la aloinmunización y la influencia del estado inflamatorio en el momento de recibir una transfusión sanguínea. Conocer los factores que influyen en la formación de aloanticuerpos permite generar estrategias más eficientes y personalizadas, por ejemplo, transfundir GR fenotipados para los Ag más inmunogénicos solo a los pacientes politransfundidos que presenten un marcador genético de aloinmunización. Todo esto con el objetivo final de aumentar la seguridad en las transfusiones sanguíneas.

IX. BIBLIOGRAFÍA.

1. Política Nacional de Servicios de Sangre, Ministerio de Salud de Chile, Diciembre del 2012.
2. Daniels G. "Human Blood Groups". 3ª Edición. Cap. 1: 1 – 10, 2013.
3. ISBT: Red Cell Immunogenetic and Blood Group Terminology. Disponible en: <http://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/>. Consultado el 15 de julio del 2021.
4. Reid M y cols. "The Blood Group Antigen". 3ª Edición. Cap. 1, 3 – 23, 2012.
5. Storry J, Castilho L., Chen Q., et al. "International society of blood transfusion working party on red cell immunogenetics and terminology: report of the Seoul and London meetings". ISBT science series. 11(2): 118-122, 2016.
6. Castilho, L. "Blood group polymorphisms in Brazil". Revista brasileira de hematologia e hemoterapia. 38(3): 182-183, 2016.
7. Reid, M. E., et al. "Genomic analyses of RH alleles to improve transfusion therapy in patients with sickle cell disease". Blood Cells, Molecules, and Diseases. 52(4):195-202, 2014.
8. Dezan, M. R., et al. "RHD and RHCE genotyping by next-generation sequencing is an effective strategy to identify molecular variants within sickle cell disease patients". Blood Cells, Molecules, and Diseases. 65: 8-15, 2019.
9. Flegel W. "Molecular genetics and clinical application for Rh". Transfusion and Apheresis Science". 44 (1): 81-91, 2011.
10. Wen, Jizhi, et al. "A variant RhAG protein encoded by the RHAG* 572A allele causes serological weak D expression while maintaining normal RhCE phenotypes". Transfusion. 59 (1): 405-411, 2019.
11. Daniels G. "Human Blood Groups". 3ª Edición. Cap. 5: 207-210, 2013.
12. Daniels G. "Human Blood Groups". 3ª Edición. 2013: Cap. 5: 192, 2013.
13. Daniels G. "Human Blood Groups". 3ª Edición. Cap. 7: 278-282, 2013.
14. Reid M y cols. "The Blood Group Antigen". 3ª Edición. Section II: 297-316, 2012.

15. Meny, G.. "The Duffy blood group system: a review". *Immunohematology*. 26(2): 51-56, 2010.
16. Daniels G. "Human Blood Groups". 3ª Edición. Cap. 8: 306-313, 2013.
17. Reid M y cols. "The Blood Group Antigen". 3ª Edición. Section II: 361-372, 2012.
18. Lawicki Sh., Covin R., Powers A.. "The Kidd (JK) Blood Group System". *Transfusion Medicine Review*. 31 (3): 165-172, 2017.
19. Daniels G. "Human Blood Groups". 3ª Edición. Cap. 9: 325-331, 2013.
20. Reid M y cols. "The Blood Group Antigen". 3ª Edición. Section II: 373-381, 2012.
21. Daniels G. "Human Blood Groups." 3ª Edición. Cap. 3: 96-105, 2013.
22. Reid M y cols. "The Blood Group Antigen". 3ª Edición. Section II: 53-75, 2012.
23. Reid M. "MNS blood group system: A review". *Immunohematology*. 25:95–101, 2009.
24. Figueroa D.. "The Diego Blood Group Systems: a Review". *Immunohematology*. 29 (2): 73-81, 2013.
25. Daniels G. "Human Blood Groups". 3ª Edición. Cap. 10: 336-346, 2013.
26. Reid M y cols. "The Blood Group Antigen". 3ª Edición. Section II: 393-394. 2012.
27. Daniels G. "Human Blood Groups. 3ª Edición. Cap. 15: 384-387, 2013.
28. Reid M y cols. "The Blood Group Antigen". 3ª Edición: Section II: 457-466. 2012.
29. Halverson G.R. "A review of the blood group system". *Immunohematology*. 26: 22–26, 2009.
30. Daniels G. "Human Blood Groups". 3ª Edición. Cap. 15: 376-381, 2013.
31. Reid M y cols. "The Blood Group Antigen". 3ª Edición: Section II: 439-451, 2012.
32. Lomas-Francis C. and Reid M. "The Dombrock blood group: a review". *Immunohematology*. 26: 71-76, 2010.
33. Daniels G. "Human Blood Groups". 3ª Edición. Cap. 15: 259-262, 2013.

34. Reid M y cols. "The Blood Group Antigen". 3ª Edición: Section II: 263-267, 2012.
35. Vasquez M. "Sistemas Sanguíneos Eritrocitarios de Importancia Clínica". 1ª Edición. 62-63, 2013.
36. Srivastava K, Albari J, Alsuhaibani O., et al. "SCAR: The high-prevalence antigen 013.008 in the Scianna blood group system". *Transfusion*. 1-9, 2020.
37. Daniels G. "Human Blood Groups". 3ª Edición. Cap. 15: 376-381, 2013.
38. Reid M y cols. "The Blood Group Antigen". 3ª Edición. Section II: 471-474, 2012.
39. Daniels G. "Human Blood Groups". 3ª Edición. Cap. 16: 391-397, 2013.
40. Reid M y cols. "The Blood Group Antigen". 3ª Edición. 2012: Section II: 471-474, 2012.
41. Gomes do Valle Neto, Mendonca V, De Araujo G., et al. "Clinical and epidemiological profile of alloimmunized and autoimmunized multi-transfused patients against red blood cell antigens in a blood center of Minas Gerais". *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 40 (2):107-11, 2018.
42. Panch, S., Montemayor-Garcia, C., Klein, H.. "Hemolytic transfusion reactions". *New England Journal of Medicine*. 381(2): 150-162, 2019.
43. Insunza A., Behnke E., and Carrillo J. "Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negativo". *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 76(3), 188-206, 2011.
44. De Haas M., Thurik F., Koelewijn J., and van der Schoot C. "Haemolytic disease of the fetus and newborn". *Vox Sanguinis*. 109(2), 99-113, 2015.
45. Hendrickson J., Tormey C., and Shaz B.. "Red blood cell alloimmunization mitigation strategies". *Transfusion Medicine Reviews*. 28(3), 137-144, 2014.
46. Fasano R. and Chou S. Red blood cell antigen genotyping for sickle cell disease, thalassemia, and other transfusion complications. *Transfusion Medicine Reviews*. 30(4), 197-201, 2016.
47. Kacker S., Ness P., Savage W., et al. Economic evaluation of a hypothetical screening assay for alloimmunization risk among transfused patients with sickle cell disease. *Transfusion*. 54(8), 2034-2044, 2014.

48. Gehrie E., Ness P., Bloch E., et al. "Medical and economic implications of strategies to prevent alloimmunization in sickle cell disease". *Transfusion*. 57(9), 2267-2276, 2017.
49. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/report-problem-center-biologics-evaluation-research/transfusiondonation-fatalities>. Acceso el 15 de Julio del 2021.
50. <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-REPORT-2019-Final-Bookmarked-v2.pdf>.
51. https://www.blood.gov.au/system/files/documents/Australian-Haemovigilance-Report-2018-19-FINAL_v2.pdf.
52. <https://www.mscbs.gob.es/fr/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/hemovigilancia/docs/Informe2019.pdf>.
53. <https://www.ihn-org.com>.
54. Politis C, Wiersum J, Richardson C, et al. The International Haemovigilance Network Database for the Surveillance of Adverse Reactions and Events in Donors and Recipients of Blood Components: technical issues and results. *Vox Sanguinis*. 111(4):409-417, 2016.
55. Karafin M., Westlake M., Hauser R. et al. "Risk factors for red blood cell alloimmunization in the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III) database". *British Journal of Haematology*. 181(5), 672-681, 2018.
56. Lemay A., Faughnan M., Krok E., et al. "A curious of delayed hemolytic transfusion reaction with evanescent antibodies in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia". *Transfusion*. 1-5, 2019.
57. Koelewijn, J. M., Vrijkotte, T. G. M., de Haas, M., et al. "Risk factors for the presence of non-rhesus D red blood cell antibodies in pregnancy". *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 116 (5): 655-664, 2009.
58. Goldman M., Lane D., Webert K., et al. "The prevalence of anti-K in Canadian prenatal patients". *Transfusion*. 55:1468, 2015.
59. Núñez M.A., Arancibia C, Villalobos C, et al.. A mild case of hemolytic disease of the fetus and newborn due to anti-Sc2. *Immunoematology*, 37:3, septiembre, 2021.

60. www.fonasa.cl
61. Hendrickson J., Tormey C. "Understanding red blood cell alloimmunization triggers". Hematology, the American Society of Hematology Educacion Program Book. 446-451, 2016.
62. Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, et al. "Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions". Transfusion. 42:37–43, 2002.
63. Guelsin G., Sell A., Castilho L., et al. "Benefits of blood group genotyping in multi-transfused patients from the south of Brazil". Journal of clinical laboratory analysis. 24(5), 311-316, 2010.
64. Lin Y., Saskin A., Wells R., et al. "Prophylactic RhCE and Kell antigen matching: impact on alloimmunization in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes". VoxSanguinis. 112: 79-86, 2017.
65. Guelsin G., Rodrigues C., Visentainer J., et al. "Molecular matching for Rh and K reduces red blood cell alloimmunization in patients with myelodysplastic with myelodysplastic syndrome". Blood Transfusion. 13: 53-58, 2015.
66. Sippert E., Laguila J, Vicentin H., et al. "Red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease: correlation with HLA and cytokine gene polymorphisms". Transfusion. 57;379–389, 2017.
67. Shonewille H., Doxiadis I., Levering W., et al. "HLA-DRB1 associations in individuals with a single and multiple clinically relevant red blood cell antibodies". Transfusion. 54: 1971-1980, 2014.
68. Baleotti W., Ortega M., Fabron A., et al. "HLA-DRB1*07:01 allele is primarily associated with Diego a alloimmunization in a Brazilian population". Transfusion. 54: 2468-2476, 2014.
69. Verduin E., Brand A., van de Watering L. "The HLA-DRB1*15 phenotype is associated with multiple red blood cell and HLA antibody responsiveness". Transfusion. 1-6, 2016.

70. Zimring J, Hendrickson J. "The role of inflammation in alloimmunization to antigens on transfused red blood cells". *Current Opinion in Hematology*. 15: 631-635, 2008.
71. Dasararaju R., and Marques, M.. Adverse effects of transfusion. *Cancer Control*. 22(1), 16-25, 2015.
72. Guelsin G., Rodrigues C., Visentainer J., et al. "Molecular matching for Rh and K reduces red blood cell alloimmunisation in patients with myelodysplastic syndrome". *Blood Transfusion*. 13(1), 53, 2015.
73. El Kenz H., Efira A., Le P. et al. Transfusion support of autoimmune hemolytic anemia: how could the blood group genotyping help?. *Translational Research*. 2014: 163(1), 36-42.
74. Branch, D. "Detecting alloantibodies in patients with autoantibodies". *Transfusion*. 39, 6-10, 1999.
75. Pulgar-Alarcon, I., Fuentes-Guajardo, M., Llop, E., et al. "Amerindian admixture estimation based on serological and molecular methods". *Revista Médica de Chile*. 143(4), 439-443, 2015.
76. Orientaciones para Centros de Sangre y Unidades de Medicina Transfusional en Chile. MINSAL. 2006. Páginas: 139-140.
77. Guía Técnica: orientaciones sobre las Unidades de Medicina Transfusional. 2013. MINSAL. Páginas: 5-6.
78. Petz L. "Least incompatible" units for transfusion in autoimmune hemolytic anemia: should we eliminate this meaningless term? A commentary for clinicians and transfusion medicine professionals. *Transfusion*. 43(11), 1503-1507, 2003.
79. Manual Técnico Asociación Americana de Bancos de Sangre. Edición 17ª. Capítulo 14: 587-588.
80. Fuentes-Guajardo M., Gallo K., Bortolini M., et al. Geografía génica de Chile: Distribución regional de los aportes genéticos americanos, europeos y africanos. *Revista Médica de Chile*. 142: 281-9, 2014.

81. Etcheverry R y cols. Investigación de grupos Sanguíneos y Otros Caracteres Genéticos Sanguíneos en Indígenas de Chile. *Revista Médica de Chile*. 1967: 95 (2): 599 – 614, 1967.
82. Manual Técnico Asociación Americana de Bancos de Sangre. Edición 17ª. Capítulo 15-16: 475-504.
83. Núñez M. Base de datos de donantes altruistas genotipados para antígenos eritrocitarios y plaquetarios y su impacto en la transfusión en pacientes con auto y aloanticuerpos. *Revista Acta Médica*. 10 (1): 5-11, 2016.
84. www.ine.cl. Consultado el 22 de mayo del 2018.
85. Avent N. Large-scale blood group genotyping—clinical implications. *British Journal of Haematology*. 144(1), 3-13, 2009.
86. Reid M., and Hipsky C.. Looking beyond HEA: Matching SCD patients for RH variants. In *BeadChip Molecular Immunohematology* . 101-120. Springer, New York, NY, 2011.
87. Reid, M. E. Transfusion in the age of molecular diagnostics. *ASH Education Program Book*. 1: 171-177, 2009.
88. Castilho, L., and Pellegrino Júnior, J. “Blood group genotyping”. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 26(2), 135-140, 2004.
89. Avent N., Martinez A., Flegel W., et al. “The bloodgen project of the European Union, 2003–2009”. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 36(3), 162-167, 2009.
90. Liu Z., Liu M., Mercado T., et al. Extended blood group molecular typing and next-generation sequencing. *Transfusion Medicine Reviews*. 28 (4): 177-186, 2014.
91. Flegel W., Gottschall J. L., and Denomme G. “Integration of red cell genotyping into the blood supply chain: a population-based study”. *The Lancet Haematology*. 2 (7): 282-288, 2015.
92. Osman N., Sathar J., Leong C., et al. Importance of extended blood group genotyping in multiply transfused patients. *Transfusion and Apheresis Science*. 56(3), 410-416, 2017.

93. Delaney M., Harris S., Haile A., et al. "Red blood cell antigen genotype analysis for 9087 Asian, Asian American, and Native American blood donors". *Transfusion*. 55 (10): 2369-2375, 2015.
94. Costa D., Schinaider A., Santos T., et al. "Frequencies of polymorphisms of the Rh, Kell, Kidd, Duffy and Diego systems of Santa Catarina, Southern Brazil". *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 38(3), 199-205, 2016.
95. Finning, K., Bhandari, R., Sellers, F., et al. "Evaluation of red blood cell and platelet antigen genotyping platforms (ID CORE XT/ID HPA XT) in routine clinical practice". *Blood Transfusion*. 14(2), 160, 2016.
96. Gogri, H., Pitale, P., Madkaikar, M., and Kulkarni, S. "Molecular genotyping of Indian blood group system antigens in Indian blood donor"s. *Transfusion and Apheresis Science*. 57 (3): 388-390, 2018.
97. Aspillaga E. *Revista Chilena de Antropología*. 115-121, 1988.
98. Harb, Z., Llop, E., Moreno, R., and Quiroz, D. "Poblaciones costeras de Chile: marcadores genéticos en cuatro localidades". *Revista médica de Chile*. 126 (7): 753-760, 1998.
99. Acuña, M., Llop, E., and Rothhammer, F. "Composición genética de la población chilena: las comunidades urales de los valles de Elqui, Limarí y Choapa". *Revista médica de Chile*. 128(6): 593-600, 2000.
100. Henríquez, H., Moraga, M., Llop, E., and Rothhammer, F. "Caracterización genético molecular de habitantes de Caleta Paposó, último reducto Chango en Chile". *Revista médica de Chile*. 132 (6): 663-672, 2004.
101. Armanet L., Ling C., Correa N., y cols. "Frecuencia de los sistemas Rh, MNSs, Duffy, Diego, Kell, Lutheran y Xg en Chile". *Revista Médica de Chile*. 103– 108, 1980.
102. Tormey C., and Stack G. "Immunogenicity of blood group antigens: a mathematical model corrected for antibody evanescence with exclusion of naturally occurring and pregnancy-related antibodies". *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 114 (19): 4279-4282, 2009.

103. Eyheramendy, S., Martinez, F. I., Manevy, et al. "Genetic structure characterization of Chileans reflects historical immigration patterns". *Nature communications*. 6, 6472, 2015.
104. Daniels G. "Human Blood Groups". 3ª Edición. Cap. 5, 214-215, 2013.
105. Tuson, M., Hue-Roye, K., Koval, K., et al. "Possible suppression of fetal erythropoiesis by the Kell blood group antibody anti-Kpa". *Immunohematology*. 27 (2): 58-60, 2011.
106. Lemay, A., Tong, T., Branch, D., et al. "The first case of severe acute hemolytic transfusion reaction caused by anti-Sc2". *Transfusion*. 58 (11): 2506-2512, 2018.
107. Nuchnoi, P., Thongbus, J., Srisarin, A., et al. "Clinical and laboratory update on the Del variant". *Laboratory medicine*. 45 (4): 285-290, 2014.
108. Reid, M. E., et al. "Genomic analyses of RH alleles to improve transfusion therapy in patients with sickle cell disease". *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 52 (4): 195-202, 2014.
109. Dezan, M. R., et al. "RHD and RHCE genotyping by next-generation sequencing is an effective strategy to identify molecular variants within sickle cell disease patients". *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 65, 8-15, 2019.

Anexo 1: Aprobaciones Comités de Ética



UNIVERSIDAD DE TARAPACÁ
Universidad del Estado



COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

CONSTANCIA DE APROBACIÓN N° 16/2019

Con fecha del día 30 de mayo de 2019, la Vicepresidenta del Comité Ético Científico de la Universidad de Tarapacá, deja constancia que los protocolos de investigación descritos en el Proyecto de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Titulado: "TIPIFICACIÓN MOLECULAR DE SISTEMAS DE GRUPOS SANGUÍNEOS ERITROCITARIOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA EN POBLACIÓN CHILENA DE LAS ZONAS NORTE, CENTRO Y SUR DEL PAÍS", de la Dra. (C) Srta. María Antonieta Núñez Ahumada y dirigido por las Directoras de Tesis Dras. Mercedes López y Lilian Jara Soza, del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, cumplen con las normativas vigentes y los estándares que regulan las investigaciones, con población humana vulnerable (Ley 20.120), Ley 20.584 sobre los Derechos Deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud y la Ley 19.628 sobre Protección de la Vida Privada de las Personas.

Se analizaron los siguientes documentos:

- Carta de Presentación del Proyecto.
- Carta Compromiso del Investigador.
- Resumen del Proyecto.
- Metodología del Proyecto.
- Consentimiento Informado.
- Carta de Aprobación de Tesis de Proyecto, Coordinadora de programa Doctorado en Ciencias Biomédicas, Dra. Lisette Leyton Campos.
- Carta Dra. Sandra Mellado Villa, Médico Jefe Banco de Sangre y UMT Clínica Santa María. Autoriza uso de laboratorios.
- Certificado N° 051/CEC/2018, Presidenta CEC Universidad de Magallanes Dra. Mariela Alarcón Bustos.
- Acta de Aprobación de Estudios de Investigación Clínica, Comité Ético Científico Clínica Santa María 2018, emitida por Dr. Agustín Espejo García, Presidente CEC Clínica Santa María.
- Acta de Aprobación de Proyecto CEC de Investigación en Seres Facultad de Medicina U. de Chile.

CAMPUS VELÁSQUEZ, AVDA. GRAL VELÁSQUEZ N° 1775 CASILLA 6-D FONOS: (58) 2-388021 (58) 2-388022
(58) 2-205415 ARICA-CHILE



HOJA - 2 - CONSTANCIA DE APROBACIÓN N° 16/2019

- Carta Compromiso Director de Tesis Dra. Mercedes López Nitsche. U. Chile Facultad de Medicina, Escuela de Postgrado.
- Carta Compromiso Director de Tesis Dra. Lilian Jara U. Chile Facultad de Medicina, Escuela de Postgrado.
- Curriculum Vitae de Investigadora.
- Curriculum Vitae Directores de Banco de Sangre de Hospitales de Arica Sr. Enrique Torres y de Magallanes en Punta Arenas Dra. Daniela Cardemil.

Resolución del Comité:

Por lo tanto, leídos y analizados los documentos, éste Comité determina que el Proyecto de Investigación Titulado: **"TIPIFICACIÓN MOLECULAR DE SISTEMAS DE GRUPOS SANGUÍNEOS ERITROCITARIOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA EN POBLACIÓN CHILENA DE LAS ZONAS NORTE, CENTRO Y SUR DEL PAÍS"**, cumple con todos los requisitos y normas vigentes según Ley 20.120 y protocolos de la Convención de Helsinki, referente a intervención con seres humanos y poblaciones vulnerables.

Esta aprobación tiene **vigencia de dos años** a contar de la fecha de misión, al cabo del cual la Dra. (C) deberá enviar un informe de avance por año y un informe final, a fin de confirmar el estado del proyecto de investigación, para ello al finalizar se deberá realizar un Cierre Ético (auditoria) que consistirá asumir los costos de pasajes, alojamiento y estadía para un directivo o integrante del CEC-UTA. Se extiende la presente constancia para ser presentada en las instancias pertinentes.



Mg. BERNARDINA CISTERNA ARAPIO
VICEPRESIDENTA
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO
UNIVERSIDAD DE TARAPACÁ
ACREDITADO

**ACTA DE APROBACIÓN DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO CLÍNICA SANTA MARÍA**

FECHA 09 de julio de 2018

1. REFERENCIAS DEL ESTUDIO

TÍTULO DEL ESTUDIO:	Tipificación molecular de sistemas de grupos sanguíneos eritrocitarios de importancia clínica en población chilena																																		
INVESTIGADOR RESPONSABLE:	TM María Antonieta Núñez Ahumada																																		
CORREO ELECTRÓNICO:	mnunez@clnicasantamaria.cl	TELÉFONO:	957991683																																
CENTRO DE INVESTIGACIÓN (UNIDAD/ DEPTO/ SERVICIO):	Banco de Sangre Clínica Santa María																																		
FECHA INICIO DEL ESTUDIO:	01 septiembre 2018	FECHA TÉRMINO DEL ESTUDIO:	01 junio 2020																																
PATROCINADOR: (si fuera el caso)	_____																																		
TIPO DE ESTUDIO:	<table border="0"> <tr> <td>Unicéntrico</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Multicéntrico</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Internacional</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Nacional</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Observacional</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Descriptivo</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Análisis</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Experimental</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Prospectivo</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Retrospectivo</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td>Otros (especificar)</td> <td colspan="7">EXÁMENES DE LABORATORIO, HEMATOLÓGICOS</td> </tr> </table>			Unicéntrico	<input type="checkbox"/>	Multicéntrico	<input checked="" type="checkbox"/>	Internacional	<input type="checkbox"/>	Nacional	<input type="checkbox"/>	Observacional	<input type="checkbox"/>	Descriptivo	<input type="checkbox"/>	Análisis	<input type="checkbox"/>	Experimental	<input type="checkbox"/>	Prospectivo	<input checked="" type="checkbox"/>	Retrospectivo	<input type="checkbox"/>					Otros (especificar)	EXÁMENES DE LABORATORIO, HEMATOLÓGICOS						
Unicéntrico	<input type="checkbox"/>	Multicéntrico	<input checked="" type="checkbox"/>	Internacional	<input type="checkbox"/>	Nacional	<input type="checkbox"/>																												
Observacional	<input type="checkbox"/>	Descriptivo	<input type="checkbox"/>	Análisis	<input type="checkbox"/>	Experimental	<input type="checkbox"/>																												
Prospectivo	<input checked="" type="checkbox"/>	Retrospectivo	<input type="checkbox"/>																																
Otros (especificar)	EXÁMENES DE LABORATORIO, HEMATOLÓGICOS																																		
Nº EUDRACT: (Si fuere el caso)	_____																																		
CÓDIGO PROTOCOLO:	_____																																		
VERSIÓN PROTOCOLO:	_____	FECHA PROTOCOLO:	_____																																
VERSIÓN CONSENTIMIENTO INFORMADO:	001	FECHA CONSENTIMIENTO INFORMADO:	09 julio 2018																																
INFORME PÓLIZA DE SEGURO:	_____																																		

ACTA DE APROBACIÓN DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO CLÍNICA SANTA MARÍA

Tipificación molecular de sistemas de grupos sanguíneos eritrocitarios de importancia clínica en población chilena

2. CERTIFICACION DE APROBACION DEL ESTUDIO

El Comité Ético Científico de Clínica Santa María en sesión de fecha **09 DE JULIO DE 2018**, ha resuelto **OTORGAR SU APROBACION** al estudio de la referencia considerando que cumple con los requisitos metodológicos, éticos y legales para su realización. La aprobación consta en el Acta N° 012 de la señalada sesión.

Esta aprobación tiene **vigencia por un año** al cabo del cual el CEC CSM solicitará un estado de avance del estudio y/o revisará un seguimiento a fin de confirmar su reaprobación o determinar su eventual suspensión.

3. DOCUMENTOS APROBADOS

Documento de Consentimiento Informado

4. LA APROBACION DEL ESTUDIO IMPLICA LO SIGUIENTE:

EL COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO DE CLÍNICA SANTA MARÍA HA OTORGADO LA APROBACIÓN AL ESTUDIO DE LA REFERENCIA CONSIDERANDO QUE CUMPLE CON LOS SIGUIENTES REQUISITOS EXIGIDOS PARA SU REALIZACIÓN:

1. Idoneidad del investigador y sus colaboradores
2. Pertinencia y justificación del estudio teniendo en cuenta el conocimiento disponible
3. Rigor metodológico y calidad científica de la investigación
4. Justificación de los riesgos y molestias previsibles para los sujetos de investigación, así como los beneficios esperados.
5. El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos con información clara, suficiente y comprensible.
6. Pertinencia del plan de reclutamiento de sujetos
7. Compensaciones previstas para los sujetos por eventuales daños derivados de su participación en el estudio.
8. El seguro o la garantía financiera prevista
9. El cumplimiento de las normas científicas, técnicas y éticas, nacionales e internacionales que rigen este tipo de investigaciones.

ACTA DE APROBACIÓN DE ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO CLÍNICA SANTA MARÍA

Tipificación molecular de sistemas de grupos sanguíneos eritrocitarios de importancia clínica en población chilena

5. COMPROMISOS QUE ASUME EL INVESTIGADOR DURANTE LA EJECUCION DEL ESTUDIO

AL APROBAR EL ESTUDIO DE LA REFERENCIA EL CEC CLÍNICA SANTA MARÍA DA POR SENTADO QUE DURANTE EL DESARROLLO DEL ESTUDIO EL INVESTIGADOR RESPONSABLE Y SU EQUIPO DEBERÁN CUMPLIR CON LAS SIGUIENTES NORMAS DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS:

1. Mantener estricta confidencialidad de toda la información derivada de esta investigación, asegurando la anonimización de los datos de los sujetos participantes.
2. Garantizar que el acceso a los datos de la historia clínica de los sujetos estará restringida sólo a los miembros del equipo investigador autorizados por el CEC Clínica Santa María y será utilizada exclusivamente para el desarrollo de los objetivos del estudio.
3. Hacer uso de esta aprobación sólo en el Centro autorizado por este CEC: en Clínica Santa María
4. Informar estado de avance anual del estudio.
5. Disponibilidad para facilitar el seguimiento anual que el CEC hará del estudio.
6. Informar oportunamente de cualquier modificación o interrupción del protocolo
7. Comunicar toda modificación del equipo de investigadores
8. Comunicar oportunamente cualquier evento adverso grave que ocurra durante el desarrollo del estudio.
9. Una vez finalizado el estudio, enviar informe final al CEC Clínica Santa María.
10. Si el estudio se publica, enviar al CEC Clínica Santa María un ejemplar.
11. Cumplir con la las normas éticas, convenios y declaraciones aprobados internacionalmente en materia de investigación científica biomédica y con la normativa nacional vigente: leyes 20.120, 20.584, 19.628, 20.850.
12. Capacitación certificada y actualizada en BPC del IR y su equipo



pp *cccc*
Dr. Agustín Espejo García
Presidente
Comité Ético Científico
Clínica Santa María



Comité de Ética Científico
Vicerrectoría de Investigación y Postgrado

Universidad de Magallanes

Punta Arenas, septiembre 26 de 2018.

CERTIFICADO N° 051/CEC/2018

Nombre del Proyecto: *Tipificación molecular de sistemas sanguíneos eritrocitarios de importancia clínica en población chilena*

Investigador Responsable : *María Antonieta Núñez Ahumada*

Institución Responsable : *Universidad de Chile*

Institución Patrocinante : *Clinica Santa María – Hospital de Arica, Hospital Clínico de Magallanes*

Financiamiento : *Clinica Santa María*

De nuestra consideración:

Habiéndose constituido el Comité de Ética Científico de la Universidad de Magallanes y una vez revisado el proyecto "Tipificación molecular de sistemas sanguíneos eritrocitarios de importancia clínica en población chilena" se verifica que el estudio cumple con los criterios éticos que permiten el resguardo del respeto y de la dignidad de los probandos, es por ello que este Comité APRUEBA el proyecto de investigación.



Dra. Mariela Alarcón Bustos
Presidenta
Comité de Ética Científico
Universidad de Magallanes

MAB:ggp
c.c.: archivo

Avenida Bulnes N°01855 - Casilla 113-D - Teléfono (56) 612299783 - Punta Arenas - Chile - <http://www.umag.cl>



UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES

**INTEGRANTES DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN
EN SERES HUMANOS**

NOMBRE	CARGO	RELACIÓN CON LA INSTITUCIÓN
Dr. Manuel Oyarzún G.	Presidente	Sí
Dr. Hugo Amigo C.	Vicepresidente	Sí
Dra. Lucía Cifuentes O.	Miembro	Sí
Dra. Grisel Orellana V.	Miembro	Sí
Dra. María Ángela Delucchi B.	Miembro	Sí
Dr. Miguel O'Ryan G.	Miembro	Sí
Sra. Claudia Marshall F.	Miembro	No
Dra. Julieta Gonzalez B.	Miembro	Sí
Prof. ^a María Luz Bascuñán R.	Miembro	Sí

Santiago, 18 de Diciembre de 2018.


Dra. Julieta González Burgos
Comité de Ética de Investigación em Seres Humanos

Proyecto Nº 173-2018
Archivo Acta n° 134

Teléfono: 29789536 - Email: comiteceish@med.uchile.cl



Anexo 2

Frecuencias de los antígenos eritrocitarios de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landesteiner-Wiener, y Scianna de los donantes de sangre de la ciudad de Arica.

Sistemas Sanguíneos	Antígenos	Nombre ISBT	Frecuencia n (%)
Rh	C	RH*2	150 (70.8)
	E	RH*3	104 (49.1)
	c	RH*4	157 (74.1)
	e	RH*5	186 (87.7)
	V	RH*10	2 (0.9)
	VS	RH*20	4 (1.9)
Kell	K	KEL*1	9 (4.2)
	k	KEL*2	212 (100)
	Kpa	KEL*3	3 (1.4)
	Kpb	KEL*4	212 (100)
	Jsa	KEL*6	1 (0.5)
	Jsb	KEL*7	212 (100)
Duffy	Fya	FY*1	180 (84.9)
	Fyb	FY*2	122 (57.5)
Kidd	Jka	JK*1	142 (67)
	Jkb	JK*2	180 (84.9)
MNS	M	MNS*1	187 (88.2)
	N	MNS*2	118 (55.7)
	S	MNS*3	89 (42)
	s	MNS*4	196 (92.5)
	U	MNS*5	212 (100)
Lutheran	Lua	LU*1	3 (1.4)
	Lub	LU*2	212 (100)
Diego	Dia	DI*1	9 (4.2)
	Dib	DI*2	212 (100)
Colton	Coa	CO*1	212 (100)
	Cob	CO*2	8 (3.8)
Dombrock	Doa	DO*1	110 (51.9)
	Dob	DO*2	195 (92)
	Hy	DO*4	212 (100)
	Joa	DO*5	212 (100)
Landesteiner-Wiener	LW _a	LW*5	212 (100)
	LW _b	LW*7	0 (0)
Scianna	Sc1	SC*1	212 (100)
	Sc2	SC*2	1 (0.5)

Frecuencias de los fenotipos eritrocitarios de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landesteiner-Wiener, y Scianna de los donantes de sangre de la ciudad de Arica.

Sistemas Sanguíneos	Fenotipo	
Rh	c,C,e,E	54 (25.5)
	C,e	53 (25)
	c,C,e	43 (20.8)
	c,e,E	20 (9.4)
	c,E	25 (11.8)
	c,e	10 (4.7)
	C,E,e	2 (0.9)
	c, C, E	1 (0.5)
	c,e,V,VS	1 (0.5)
	c,e,E,V,VS	1 (0.5)
	c,C,e,E,VS	1 (0.5)
	c,C,e,VS	1 (0.5)
	c,C,e,E,V,VS	1 (0.5)
	c,C,e,V,VS	1 (0.5)
Kell	K,k,Kpb,Js b	9 (4.2)
	k,Kpb,Js b	199 (93.9)
	k,Kpa, Kpb,Js b	3 (1.4)
	k,Kpb,Js a,Js b	1 (0.5)
Duffy	Fy(a+b+)	91 (42.9)
	Fy(a+b-)	89 (42)
	Fy(a-b+)	31 (14.6)
	Fy(a-b-)	1 (0.5)
Kidd	Jk(a+b+)	110 (51.9)
	Jk(a+b-)	32 (15.1)
	Jk(a-b+)	70 (33)
MNS	M,N,S,s,U	27 (12.7)
	M,N,S,U	6 (2.8)
	M,S,s,U	38 (17.9)
	N,S,s,U	8 (3.8)
	M,N,s,U	60 (28.3)
	N,s,U	17 (8)
	M,s,U	46 (21.7)
M,S,U	10 (4.7)	
Lutheran	Lu(a+b+)	3 (1.4)
	Lu(a-b+)	209 (98.6)
Diego	Di(a+b+)	9 (4.2)
	Di(a-b+)	203 (95.8)
Colton	Co(a+b+)	8 (3.8)
	Co(a+b-)	204 (96.2)
Dombrock	Do(a+b-)	17 (8)
	Do(a+b+)	93 (43.9)
	Do(a-b+)	102 (48.1)
Landesteiner-Wiener	LW(a+b-)	212 (100)
	LW(a+b+)	0 (0)
Scianna	Sc1+Sc2-	211 (99.5)
	Sc1+Sc2+	1 (0.5)

Frecuencias de los genotipos eritrocitarios de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landesteiner-Wiener, y Scianna de los donantes de sangre de la ciudad de Arica.

Gen	Genotipo	Frecuencia n(%)
RHCE	<i>cE/Ce</i>	54 (25.5)
	<i>Ce/Ce</i>	53 (25)
	<i>ce/Ce</i>	43 (20.3)
	<i>ce/cE</i>	20 (9.4)
	<i>cE/cE</i>	25 (11.8)
	<i>ce/ce</i>	10 (4.7)
	<i>Ce/CE</i>	2 (0.9)
	<i>cE/CE</i>	1 (0.5)
	<i>ce/ce_(733G)</i>	1 (0.5)
	<i>cE/ce_(733G)</i>	1 (0.5)
	<i>CE/ce_(733G, 1006T)</i>	1 (0.5)
	<i>Ce/ce_(733G, 1006T)</i>	1 (0.5)
KEL	<i>K_KPB_JSB/k_KPB_JSB</i>	9 (4.2)
	<i>k_KPA_JSB/k_KPB_JSB</i>	3 (1.4)
	<i>k_KPB_JSA/k_KPB_JSB</i>	1 (0.5)
	<i>k_KPB_JSB/k_KPB_JSB</i>	199 (93.9)
FY	<i>FY*A/FY*A</i>	79 (37.3)
	<i>FY*A/FY*B</i>	88 (41.5)
	<i>FY*A/FY*B(265T)_FY*X</i>	3 (1.4)
	<i>FY*A/FY*B_GATA</i>	10 (4.7)
	<i>FY*B/ FY*B</i>	26 (12.3)
	<i>FY*B/FY*B(265T)_FY*X</i>	3 (1.4)
	<i>FY*B/FY*B_GATA</i>	2 (0.9)
<i>FY*B_GATA/FY*B_GATA</i>	1 (0.5)	
JK	<i>JK*A/JK*B</i>	32 (15.1)
	<i>JK*A/JK*A</i>	110 (51.9)
	<i>JK*B/JK*B</i>	70 (33)
GYPA	<i>GYPA*M/GYPA*M</i>	94 (44.3)
	<i>GYPA*M/GYPA*N</i>	93 (43.9)
	<i>GYPA*N/GYPA*N</i>	25 (11.8)
GYPB	<i>GYPB*s/GYPB*s</i>	123 (58)
	<i>GYPB*S/GYPB*s</i>	73 (34.4)
	<i>GYPB*S/GYPB*S</i>	16 (7.5)
LU	<i>LU*A/LU*B</i>	3 (1.4)
	<i>LU*B/LU*B</i>	209 (98.6)
DI	<i>DI*A/DI*B</i>	9 (4.2)
	<i>DI*B/DI*B</i>	203 (95.8)
CO	<i>CO*A/CO*A</i>	204 (96.2)
	<i>CO*A/CO*B</i>	8 (3.8)
DO	<i>DO*A/DO*A</i>	17 (8)
	<i>DO*A/DO*B</i>	93 (43.9)
	<i>DO*B/DO*B</i>	102 (48.1)
LW	<i>LW*A/LW*A</i>	212 (100)
	<i>LW*A/LW*B</i>	0 (0)
SC	<i>SC*1/SC1</i>	211 (99.5)
	<i>SC*1/SC2</i>	1 (0.5)

Frecuencias alélicas de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landesteiner-Wiener, y Scianna de los donantes de sangre de la ciudad de Arica.

Gen	Alelos	Frecuencia n(%)
RHCE	<i>RHCE*cE</i>	126 (29.7)
	<i>RHCE*Ce</i>	206 (48.6)
	<i>RHCE*CE</i>	4 (0.9)
	<i>RHCE*ce</i>	84 (19.8)
	<i>RHCE*ce_(733G, 1006T)</i>	2 (0.4)
	<i>RHCE*ce_(733G)</i>	2 (0.4)
KEL	<i>KEL*K_KPBJSB</i>	9 (2.1)
	<i>KEL*k_KPAJSB</i>	3 (0.7)
	<i>KEL*k_KPBJSA</i>	1 (0.2)
	<i>KEL*k_KPBJSB</i>	411 (96.9)
FY	<i>FY*A</i>	259 (61.1)
	<i>FY*B</i>	145 (34.2)
	<i>FY*B(265T)_FY*X</i>	6 (1.4)
	<i>FY*B_GATA</i>	14 (3.3)
JK	<i>JK*A</i>	252 (59.4)
	<i>JK*B</i>	172 (40.6)
GYPA	<i>GYPA*M</i>	213 (50.2)
	<i>GYPA*N</i>	211 (49.8)
GYPB	<i>GYPB*s</i>	319 (75.2)
	<i>GYPB*S</i>	105 (24.8)
LU	<i>LU*A</i>	3 (0.7)
	<i>LU*B</i>	421 (99.3)
DI	<i>DI*A</i>	9 (2.1)
	<i>DI*B</i>	415 (97.9)
CO	<i>CO*A</i>	416 (98.1)
	<i>CO*B</i>	8 (1.9)
DO	<i>DO*A</i>	127 (30)
	<i>DO*B</i>	297 (70)
LW	<i>LW*A</i>	424 (100)
	<i>LW*B</i>	0 (0)
SC	<i>SC*1</i>	423 (99.8)
	<i>SC*2</i>	1 (0.2)

Frecuencias de los antígenos eritrocitarios de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landesteiner-Wiener, y Scianna de los donantes de sangre de la ciudad de Santiago.

Sistemas Sanguíneos	Antígenos	Nombre ISBT	Frecuencias n (%)
Rh	C	RH*2	146 (71.2)
	E	RH*3	78 (38)
	c	RH*4	159 (77.6)
	e	RH*5	199 (97.1)
	V	RH*10	4 (2)
	VS	RH*20	5 (2.4)
Kell	K	KEL*1	10 (4.9)
	k	KEL*2	205 (100)
	Kpa	KEL*3	8 (3.9)
	Kpb	KEL*4	205 (100)
	Jsa	KEL*6	0 (0)
	Jsb	KEL*7	205 (100)
Duffy	Fya	FY*1	145 (70.7)
	Fyb	FY*2	135 (65.9)
Kidd	Jka	JK*1	144 (70.2)
	Jkb	JK*2	180 (84.9)
MNS	M	MNS*1	173 (84.4)
	N	MNS*2	120 (58.5)
	S	MNS*3	115 (56.1)
	s	MNS*4	181 (88.3)
	U	MNS*5	205 (100)
Lutheran	Lua	LU*1	8 (3.9)
	Lub	LU*2	205 (100)
Diego	Dia	DI*1	7 (3.4)
	Dib	DI*2	204 (99.6)
Colton	Coa	CO*1	205 (100)
	Cob	CO*2	11 (5.4)
Dombrock	Doa	DO*1	118 (57.6)
	Dob	DO*2	184 (89.8)
	Hy	DO*4	205 (100)
	Joa	DO*5	205 (100)
Landesteiner-Wiener	LWa	LW*5	205 (100)
	LWb	LW*7	0 (0)
Scianna	Sc1	SC*1	205 (100)
	Sc2	SC*2	1 (0.5)

Frecuencias de los fenotipos eritrocitarios de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landesteiner-Wiener, y Scianna de los donantes de sangre de la ciudad de Santiago.

Sistemas Sanguíneos	Fenotipo	Frecuencias n (%)
Rh	c, C, e, E	40 (19.5)
	C, e	44 (21.5)
	c, C, e	61 (29.8)
	c, e, E	29 (14.1)
	c, E	6 (2.9)
	c, e	20 (9.8)
	c,e,V,VS	1 (0.5)
	c,e,E,V,VS	2 (1)
	c,C,e,E,VS	1 (0.5)
Kell	c,C,e,VS	1 (0.5)
	K,k,Kpb,Js b	10 (4.9)
	k,Kpb,Js b	187 (91.2)
Duffy	k,Kpa, Kpb,Js b	8 (3.9)
	Fy(a+b+)	85 (41.5)
	Fy(a+b-)	69 (33.7)
	Fy(a-b+)	50 (24.4)
Kidd	Fy(a-b-)	1 (0.5)
	Jk(a+b+)	110 (53.7)
	Jk(a+b-)	33 (16.1)
MNS	Jk(a-b+)	62 (30.2)
	M,N,S,s,U	42 (20.5)
	M,N,S,U	6 (2.9)
	M,S,s,U	41 (20)
	N,S,s,U	8 (3.9)
	M,N,s,U	40 (19.5)
	N,s,U	22 (10.7)
	M,s,U	28 (13.7)
	M,S,U	16 (7.8)
N,S,U	2 (1.0)	
Lutheran	Lu(a+b+)	8 (3.9)
	Lu(a-b+)	197 (96.1)
Diego	Di(a+b+)	7 (3.4)
	Di(a-b+)	197 (96.1)
	Di(a+b-)	1 (0.5)
Colton	Co(a+b+)	11 (5.4)
	Co(a+b-)	194 (94.6)
Dombrock	Do(a+b-)	21 (10.2)
	Do(a+b+)	97 (47.3)
	Do(a-b+)	87 (42.4)
Landesteiner-Wiener	LW(a+b-)	205 (100)
	LW(a+b+)	0 (0)
Scianna	Sc1+Sc2-	204 (99.5)
	Sc1+Sc2+	1 (0.5)

Frecuencias genotípicas de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landesteiner-Wiener, y Scianna de los donantes de sangre de la ciudad de Santiago

Gen	Genotipo	Frecuencia n (%)
RHCE	<i>cE/Ce</i>	40 (19.5)
	<i>ce/Ce</i>	61 (29.8)
	<i>ce/cE</i>	29 (14.1)
	<i>Ce/Ce</i>	44 (21.5)
	<i>cE/cE</i>	6 (2.9)
	<i>ce/ce</i>	20 (9.8)
	<i>ce/ce_(733G)</i>	1 (0.5)
	<i>cE/ce_(733G)</i>	2 (1.0)
	<i>CE/ce_(733G)</i>	1 (0.5)
	<i>Ce/ce_(733G, 1006T)</i>	1 (0.5)
KEL	<i>K_KPB_JSB/k_KPB_JSB</i>	10 (4.9)
	<i>k_KPB_JSB/k_KPB_JSB</i>	187 (91.2)
	<i>k_KPA_JSB/k_KPB_JSB</i>	8 (3.9)
FY	<i>FY*A/FY*A</i>	61 (29.8)
	<i>FY*A/FY*B</i>	84 (41.1)
	<i>FY*B/FY*B</i>	49 (23.9)
	<i>FY*A/FY*B(265T)_FY*X</i>	1 (0.5)
	<i>FY*A/FY*B_GATA</i>	8 (3.9)
	<i>FY*B/FY*B_GATA</i>	1 (0.5)
	<i>FY*B_GATA/FY*B_GATA</i>	1 (0.5)
JK	<i>JK*A/JK*B</i>	110 (53.7)
	<i>JK*A/JK*A</i>	33 (16.1)
	<i>JK*B/JK*B</i>	62 (30.2)
GYP A	<i>GYP A*M/GYP A*M</i>	85 (41.5)
	<i>GYP A*M/GYP A*N</i>	88 (42.9)
	<i>GYP A*N/GYP A*N</i>	32 (15.6)
GYP B	<i>GYP B*s/GYP B*s</i>	89 (43.4)
	<i>GYP B*S/GYP B*s</i>	92 (44.9)
	<i>GYP B*S/GYP B*S</i>	24 (11.7)
LU	<i>LU*A/LU*B</i>	8 (3.9)
	<i>LU*B/LU*B</i>	197 (96.1)
DI	<i>DI*A/DI*B</i>	7 (3.4)
	<i>DI*B/DI*B</i>	197 (96.1)
	<i>DI*A/DI*A</i>	1 (0.5)
CO	<i>CO*A/CO*A</i>	194 (94.6)
	<i>CO*A/CO*B</i>	11 (5.4)
DO	<i>DO*A/DO*A</i>	21 (10.2)
	<i>DO*A/DO*B</i>	97 (47.3)
	<i>DO*B/DO*B</i>	87 (42.5)
LW	<i>LW*A/LW*A</i>	205 (100)
	<i>LW*A/LW*B</i>	0 (0)
SC	<i>SC*1/SC1</i>	204 (99.5)
	<i>SC*1/SC2</i>	1 (0.5)

Frecuencias alélicas de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landesteiner-Wiener, y Scianna de los donantes de sangre de la ciudad de Santiago.

Gen	Alelos	Frecuencia n (%)
RHCE	<i>RHCE*cE</i>	83 (20.2)
	<i>RHCE*Ce</i>	190 (46.3)
	<i>RHCE*CE</i>	1 (0.2)
	<i>RHCE*ce</i>	131 (32)
	<i>RHCE*ce_(733G)</i>	4 (1.0)
	<i>RHCE*ce_(733G, 1006T)</i>	1 (0.2)
KEL	<i>KEL*k_KPB_JSB</i>	392 (95.6)
	<i>KEL*k_KPA_JSB</i>	8 (2)
	<i>KEL*K_KPB_JSB</i>	10 (2.4)
FY	<i>FY*A</i>	215 (52.4)
	<i>FY*B</i>	183 (44.6)
	<i>FY*B(265T)_FY*X</i>	1 (0.2)
	<i>FY*B_GATA</i>	11 (2.7)
JK	<i>JK*A</i>	176 (42.9)
	<i>JK*B</i>	234 (57.1)
GYPA	<i>GYPA*M</i>	258 (62.9)
	<i>GYPA*N</i>	152 (37.1)
GYPB	<i>GYPB*s</i>	270 (65.9)
	<i>GYPB*S</i>	140 (34.1)
LU	<i>LU*A</i>	8 (2)
	<i>LU*B</i>	402 (98)
DI	<i>DI*A</i>	9 (2.2)
	<i>DI*B</i>	401(97.8)
CO	<i>CO*A</i>	399 (97.3)
	<i>CO*B</i>	11 (2.7)
DO	<i>DO*A</i>	137 (33.4)
	<i>DO*B</i>	273 (66.6)
LW	<i>LW*A</i>	410 (100)
	<i>LW*B</i>	0 (0)
SC	<i>SC*1</i>	409 (99.8)
	<i>SC*2</i>	1 (0.2)

Frecuencias de los antígenos eritrocitarios de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landesteiner-Wiener, y Scianna de los donantes de sangre de la ciudad de Punta Arenas.

Sistemas Sanguíneos	Antígenos	Nombre ISBT	Frecuencia n (%)
Rh	C	RH*2	99 (80.5)
	E	RH*3	55 (44.7)
	c	RH*4	97 (78.9)
	e	RH*5	116 (94.3)
	V	RH*10	4 (3.3)
	VS	RH*20	4 (3.3)
Kell	K	KEL*1	4 (3.3)
	k	KEL*2	123 (100)
	Kpa	KEL*3	2 (1.6)
	Kpb	KEL*4	123 (100)
	Jsa	KEL*6	0 (0)
	Jsb	KEL*7	123 (100)
Duffy	Fya	FY*1	99 (80.5)
	Fyb	FY*2	91 (74)
Kidd	Jka	JK*1	78 (63.4)
	Jkb	JK*2	111 (90.2)
MNS	M	MNS*1	105 (85.4)
	N	MNS*2	71 (57.7)
	S	MNS*3	40 (32.5)
	s	MNS*4	115 (93.5)
	U	MNS*5	123 (100)
Lutheran	Lua	LU*1	5 (4.1)
	Lub	LU*2	123 (100)
Diego	Dia	DI*1	1 (0.8)
	Dib	DI*2	123 (100)
Colton	Coa	CO*1	123 (100)
	Cob	CO*2	2 (1.6)
Dombrock	Doa	DO*1	74 (60.2)
	Dob	DO*2	106 (86.2)
	Hy	DO*4	123 (100)
	Joa	DO*5	123 (100)
Landesteiner-Wiener	LWa	LW*5	123 (100)
	LWb	LW*7	0 (0)
Scianna	Sc1	SC*1	123 (100)
	Sc2	SC*2	3 (2.4)

Frecuencias fenotípicas de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landesteiner-Wiener, y Scianna de los donantes de sangre de la ciudad de Punta Arenas obtenidos utilizando técnica molecular.

Sistemas Sanguíneos	Antígenos	Frecuencia n (%)
Rh	c, C, e, E	35 (28.5)
	C, e	23 (18.7)
	c, C, e	39 (31.7)
	c, e, E	9 (7.3)
	c, C, E	3 (2.4)
	c, E	4 (3.3)
	c, e	7 (5.7)
	c,C,e,V, VS	1 (0.8)
	c,e,E,V,VS	2 (1.6)
Kell	K,k,Kpb,Js b	4 (3.3)
	k,Kpb,Js b	117 (95.1)
	k,Kpa,Kpb,Js b	2 (1.6)
Duffy	Fy(a+b+)	67 (54.5)
	Fy(a+b-)	32 (26)
	Fy(a-b+)	24 (19.5)
Kidd	Jk(a+b+)	71 (57.7)
	Jk(a+b-)	9 (7.3)
	Jk(a-b+)	43 (35)
MNS	M,N,S,s,U	12 (9.8)
	M,N,S,U	4 (3.3)
	M,S,s,u	15 (12.2)
	N,S,s,U	5 (4.1)
	M,N,s,U	37 (30.1)
	N,s,U	13 (10.6)
	M,s,U	33 (26.8)
M,S,U	4 (3.3)	
Lutheran	Lu(a+b+)	5 (4.1)
	Lu(a-b+)	118 (95.9)
Diego	Di(a+b+)	1 (0.8)
	Di(a-b+)	122 (99.2)
Colton	Co(a+b+)	2 (1.6)
	Co(a+b-)	121 (98.4)
Dombrock	Do(a+b-)	16 (13)
	Do(a+b+)	58 (47.2)
	Do(a-b+)	49 (39.8)
Landesteiner-Wiener	LW(a+b-)	123 (100)
	LW(a+b+)	0 (0)
Scianna	Sc1+Sc2-	120 (97.6)
	Sc1+Sc2+	3 (2.4)

Frecuencias genotípicas de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landesteiner-Wiener, y Scianna de los donantes de sangre de la ciudad de Punta Arenas.

Gen	Genotipo	Frecuencia n (%)
RHCE	<i>cE/Ce</i>	35 (28.5)
	<i>ce/Ce</i>	39 (31.7)
	<i>ce/cE</i>	9 (7.3)
	<i>Ce/Ce</i>	23 (18.7)
	<i>cE/cE</i>	4 (3.3)
	<i>ce/ce</i>	7 (5.7)
	<i>cE/CE</i>	3 (2.4)
	<i>Ce/ce_(733G)</i>	1 (0.8)
	<i>cE/ce_(733G)</i>	2 (1.6)
KEL	<i>K_KPB_JSB/k_KPB_JSB</i>	4 (3.3)
	<i>k_KPA_JSB/k_KPB_JSB</i>	2 (1.6)
	<i>k_KPB_JSB/k_KPB_JSB</i>	117 (95.1)
FY	<i>FY*A/FY*B</i>	67 (54.5)
	<i>FY*A/FY*A</i>	31 (25.2)
	<i>FY*B/FY*B</i>	23 (18.7)
	<i>FY*A/FY*B_GATA</i>	1 (0.8)
	<i>FY*B/FY*B(265T)_FY*X</i>	1 (0.8)
JK	<i>JK*A/JK*B</i>	71 (57.7)
	<i>JK*A/JK*A</i>	9 (7.3)
	<i>JK*B/JK*B</i>	43 (35)
GYPA	<i>GYPA*M/GYPA*M</i>	53 (43.1)
	<i>GYPA*M/GYPA*N</i>	52 (42.3)
	<i>GYPA*N/GYPA*N</i>	18 (14.6)
GYPB	<i>GYPB*s/GYPB*s</i>	82 (66.7)
	<i>GYPB*S/GYPB*s</i>	33 (26.8)
	<i>GYPB*S/GYPB*S</i>	8 (6.5)
LU	<i>LU*A/LU*B</i>	5 (4.1)
	<i>LU*B/LU*B</i>	118 (95.9)
DI	<i>DI*A/DI*B</i>	1 (0.8)
	<i>DI*B/DI*B</i>	122 (99.2)
CO	<i>CO*A/CO*A</i>	121 (98.4)
	<i>CO*A/CO*B</i>	2 (1.6)
DO	<i>DO*A/DO*A</i>	16 (13)
	<i>DO*A/DO*B</i>	58 (47.2)
	<i>DO*B/DO*B</i>	49 (39.8)
LW	<i>LW*A/LW*A</i>	123 (100)
	<i>LW*A/LW*B</i>	0 (0)
SC	<i>SC*1/SC1</i>	120 (97.5)
	<i>SC*1/SC2</i>	3 (2.5)

Frecuencias alélicas de los sistemas sanguíneos: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lutheran, Diego, Colton, Dombrock, Landesteiner-Wiener, y Scianna de los donantes de sangre de la ciudad de Punta Arenas.

Gen	Alelos	Frecuencia n (%)
RHCE	<i>RHCE*cE</i>	57 (23.2)
	<i>RHCE*Ce</i>	121 (49.2)
	<i>RHCE*CE</i>	3 (1.2)
	<i>RHCE*ce</i>	62 (25.2)
	<i>RHCE*ce_(733G)</i>	3 (1.2)
KEL	<i>KEL*k_KPB_JSB</i>	240 (97.6)
	<i>KEL*k_KPA_JSB</i>	2 (0.8)
	<i>KEL*K_KPB_JSB</i>	4 (1.6)
FY	<i>FY*A</i>	130 (52.8)
	<i>FY*B</i>	114 (46.3)
	<i>FY*B(265T)_FY*X</i>	1 (0.4)
	<i>FY*B_GATA</i>	1 (0.4)
JK	<i>JK*A</i>	89 (36.2)
	<i>JK*B</i>	157 (63.8)
GYPA	<i>GYPA*M</i>	158 (64.2)
	<i>GYPA*N</i>	88 (35.8)
GYPB	<i>GYPB*s</i>	197 (80.1)
	<i>GYPB*S</i>	49 (19.9)
LU	<i>LU*A</i>	5 (2)
	<i>LU*B</i>	241 (98)
DI	<i>DI*A</i>	1 (0.4)
	<i>DI*B</i>	245 (99.6)
CO	<i>CO*A</i>	244 (99.2)
	<i>CO*B</i>	2 (0.8)
DO	<i>DO*A</i>	90 (36.6)
	<i>DO*B</i>	156 (63.4)
LW	<i>LW*A</i>	246 (100)
	<i>LW*B</i>	0 (0)
SC	<i>SC*1</i>	243 (98.8)
	<i>SC*2</i>	3 (1.2)