

Sistema de grupo sanguíneo ABO

Carlos Alberto Arbeláez García¹

Resumen: el descubrimiento del grupo sanguíneo ABO en el año 1900 por el científico austriaco Karl Landsteiner, causó gran entusiasmo en la comunidad científica de la época. Hasta entonces, toda la sangre se consideraba igual en todas las personas, y no se entendían las consecuencias a menudo trágicas de las transfusiones de sangre. Con los descubrimientos realizados en el grupo sanguíneo ABO, no sólo la transfusión de sangre en el mundo se hizo más segura, sino que permitió el estudio de una de las primeras características hereditarias humanas descubiertas más importantes en medicina. El grupo sanguíneo ABO ha sido también utilizado para la confirmación de pruebas de paternidad, para el estudio de las víctimas en medicina forense, y por los antropólogos en el estudio de diversas poblaciones. Los antígenos de grupo sanguíneo ABO son de gran importancia en medicina transfusional; son los más inmunogénicos de todos los antígenos de los grupos sanguíneos, convirtiendo la transfusión de sangre ABO incompatible en la causa más común de muerte por este procedimiento. A pesar de su importancia clínica, las funciones fisiológicas de los antígenos del grupo sanguíneo ABO siguen siendo un misterio. Se han realizado numerosas asociaciones entre algunos fenotipos ABO y una mayor susceptibilidad a determinadas enfermedades; por ejemplo, el grupo sanguíneo O se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar úlcera gástrica, en tanto que el grupo sanguíneo A se ha asociado con mayor riesgo de cáncer gástrico. El presente módulo revisa las características genéticas, bioquímicas, serológicas y de laboratorio del grupo sanguíneo ABO, y su importancia en la medicina transfusional.

Palabras clave: grupo sanguíneo ABO, antígenos, anticuerpos, genética, inmunología.

Arbeláez-García CA. Sistema de grupo sanguíneo ABO. Medicina & Laboratorio 2009; 15: 329-346.

Módulo 22 (Banco de sangre), número 3. Editora Médica Colombiana S.A., 2009®.

Recibido el 26 de mayo, 2009; aceptado el 8 de julio, 2009.

El sistema de grupo sanguíneo ABO, descubierto hace más de 100 años por Karl Landsteiner, es uno de los sistemas más importantes en medicina transfusional. Está compuesto por los antígenos A, los antígenos B, y los correspondientes anticuerpos contra estos antígenos, como se describe en la **tabla 1**. Opuesto a lo que sucede en otros sistemas, como por ejemplo el Rh, en este sistema la presencia de anticuerpos naturales contra los antígenos A y B en personas que no expresan estos antígenos (ley de Landsteiner) causa reacciones adversas, ocasionalmente fatales, luego de la primera transfusión de sangre incompatible. El concepto de que “sólo la sangre del donante compatible que no produce aglutinación de los eritrocitos, puede ser transfundida”, prepara el camino para una transfusión de sangre segura.

¹ Médico Especialista en Medicina de Laboratorio. Diplomado en Medicina Transfusional. Coordinador Laboratorio Clínico, Instituto Neurológico de Antioquia. Calle 55 No. 46-36. Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín, Colombia. E-mail: arbelaez_carlos@hotmail.com

Tabla 1. Antígenos y anticuerpos del sistema sanguíneo ABO

Grupo	Subgrupo	Antígenos sobre los eritrocitos	Anticuerpos (aglutininas en el suero)
O	—	Ninguno ^a	Anti-A Anti-A ₁ Anti-B Anti-AB ^b
A	A ₁ A ₂	A + A ₁ A	Anti-B
B	—	B	Anti-A Anti-A ₁
AB	A ₁ B A ₂ B	A + A ₁ + B A + B	Ninguno ^c

^a Normalmente los eritrocitos tienen el antígeno H, pero la cantidad de H está influenciada por el grupo ABO: las células O tienen la mayor cantidad de H y los eritrocitos A₁B la menor cantidad.
^b Inseparable.
^c Anti-A₁ en 1% a 8% de las personas A₂ y en 22% a 35% de las personas A₂B.

El sistema ABO es de interés en una variedad de campos científicos. Además de los cuatro grupos sanguíneos (A, B, AB y O), se sabe que existen subgrupos adicionales que exhiben diferentes patrones y grados de aglutinación. Los antígenos A y B fueron identificados inicialmente sobre la membrana de los eritrocitos y posteriormente sobre la superficie de otros tipos de células, así como también en algunas secreciones. Por lo tanto, el sistema ABO también es llamado el sistema de grupo histo-sanguíneo, más que sistema de grupo sanguíneo. Debido a que estos antígenos existen en otras células diferentes a los eritrocitos, la compatibilidad ABO es importante no sólo en la transfusión de sangre, sino también en el trasplante de células, tejidos y órganos. Igualmente, la medicina forense tiene en cuenta el grupo sanguíneo ABO, al realizar el análisis de evidencias en la escena del crimen, tales como sangre, saliva, líquido seminal y cabello [1-2].

La expresión de los antígenos ABO presenta cambios durante el desarrollo fetal y del individuo, especialmente en los primeros años de vida y en los ancianos, y en la patogénesis de ciertas enfermedades; por ejemplo, se ha documentado la pérdida de la expresión de los antígenos ABO en cáncer de próstata [3-8]. Por lo tanto, la expresión de los genes ABO es tema de interés en diferentes áreas de la salud, como son la biología del cáncer y la biología molecular, celular y del desarrollo.

Antígenos del sistema ABO

Los antígenos del sistema ABO se detectan sobre los eritrocitos entre la quinta y sexta semana del embrión y no se desarrollan completamente hasta después del nacimiento. Esta podría ser una razón para que la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido por incompatibilidad ABO, sea usualmente leve [9]. Durante el crecimiento, se van adicionando los azúcares terminales sobre la cadena de oligosacáridos en la membrana de los eritrocitos, dando origen a cada uno de los antígenos de forma específica. Entre los 2 y 4 años de edad, los antígenos A y B están completamente desarrollados y permanecen constantes durante toda la vida [10].

Genética

Hay tres genes que controlan la expresión de los antígenos ABO. El gen *H*, ubicado en el cromosoma 19, codifica para la producción de una enzima transferasa (transferasa H), que une una molécula de L-fucosa a la galactosa terminal (Gal) de un precursor común (sustancia precursora) unido a los lípidos o proteínas de membrana del eritrocito, dando origen al antígeno H, el cual es el paso anterior en la formación de los antígenos de los grupos sanguíneos ABO, como se observa en la **figura 1**. Los individuos que son homocigóticos para el gen nulo (*h/h*)

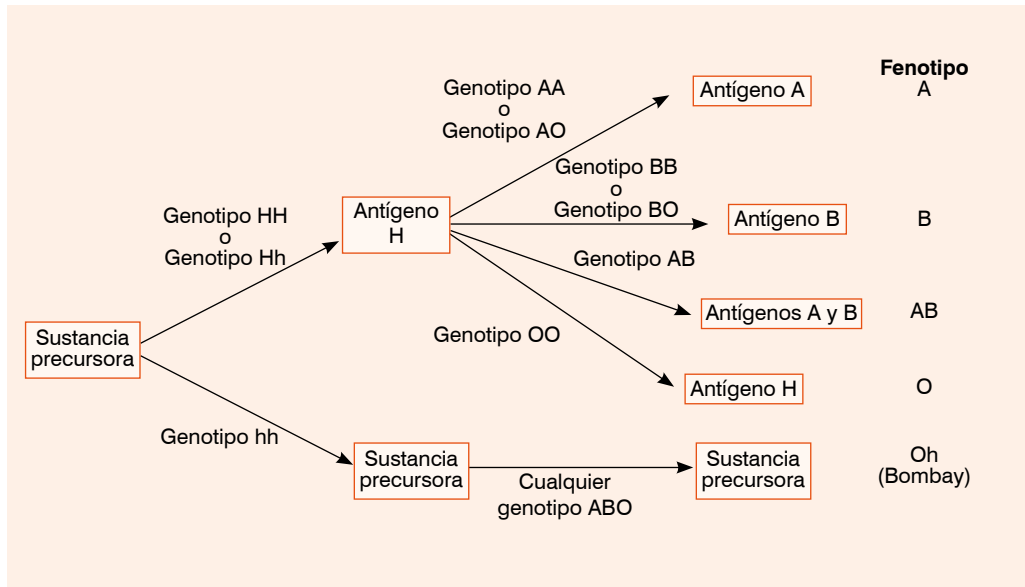


Figura 1. Desarrollo de los antígenos del sistema ABO.

no producen antígeno H y desarrollan anticuerpos anti-H; por lo tanto, estas personas aparte de no producir el antígeno H, tampoco producen los antígenos A o B, y su suero contiene anti-A, anti-B y anti-H. Este fenotipo se conoce como el fenotipo Bombay, y será discutido más adelante [9, 11].

El gen *ABO*, ubicado en el cromosoma 9, posee tres alelos que son el A, el B y el O, que varían de acuerdo a las sustituciones de nucleótidos, las cuales determinan las especificidades de las enzimas para las cuales codifican. El alelo A codifica para la enzima transferasa A que cataliza la adición de un residuo de N-acetilgalactosamina (GalNAc) al antígeno H, generándose así el antígeno A. El alelo B codifica para la enzima transferasa B que cataliza la adición de un residuo de D-galactosa (Gal) al antígeno H, generándose el antígeno B. El alelo O sólo difiere del alelo A en la delección de un nucleótido (guanina G en la posición 261), lo que tiene como consecuencia un cambio en el marco de lectura o *frameshift* y la producción de una proteína sin actividad de transferasa [12-14]. La **figura 2** ilustra la síntesis de los antígenos ABO.

El gen *Se*, ubicado también en el cromosoma 19, codifica para una enzima (fucosiltransferasa) que se expresa en el epitelio de tejidos secretores, incluidas las glándulas salivares y los tractos respiratorio y gastrointestinal. Esta enzima cataliza la producción de antígeno H en secreciones del organismo; así, los individuos "secretores" poseen al menos una copia del gen *Se* (*Se/Se* o *Se/se*) que codifica para una enzima funcional, produciendo antígeno H en las secreciones, el cual a su vez es procesado como antígeno A y/o B, dependiendo del genotipo ABO del individuo. Por su parte, los individuos "no secretores" son homocigóticos para el gen nulo (*se/se*) y por lo tanto no pueden producir la forma soluble del antígeno H [9].

Estructura de los antígenos del sistema ABO

Los antígenos del sistema ABO están compuestos por azúcares que protruyen de la membrana de la superficie de los eritrocitos [15-16], unidos a un componente denominado ceramida, el cual se encuentra en la membrana de los eritrocitos. Una serie de cuatro azúcares se une a la ceramida. A esta estructura de cuatro azúcares o sustancia precursora, se le unen otros azúcares

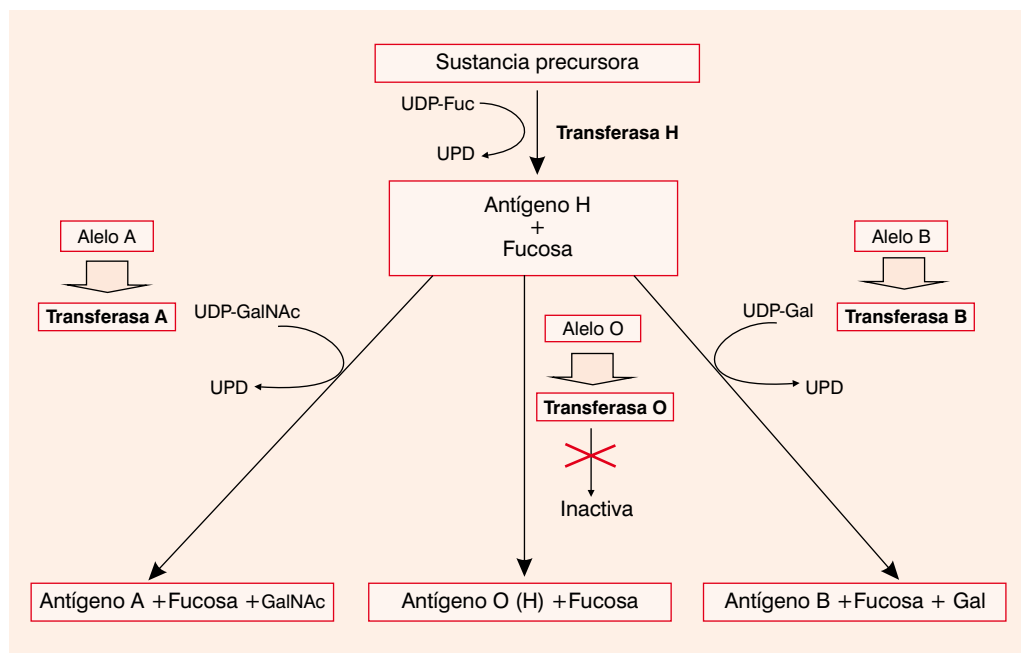


Figura 2. Expresión de los genes ABO. *Convenciones:* Fuc: L-fucosa; Gal: D-galactosa; GalNAc: N-acetilgalactosamina.

que le dan la especificidad a cada antígeno ABO, como se observa en la **figura 3**. Por ejemplo, fucosa y D-galactosa unidas al azúcar terminal de la sustancia precursora, da la especificidad del grupo sanguíneo B. En la **tabla 2** se nombran los azúcares específicos de cada antígeno [10].

Biosíntesis

El primer paso en la biosíntesis de los antígenos ABO es la adición de una L-fucosa a la galactosa terminal (Gal) de un precursor común (sustancia precursora) unido a los lípidos o proteínas de membrana, por la enzima α 1,2 fucosiltransferasa (transferasa H), dando origen al antígeno H. Posteriormente, se forman los determinantes para los grupos sanguíneos A o B por la acción de enzimas transferasas, que catalizan la adición de azúcares específicos: la transferasa A para los que tendrán grupo A y la transferasa B para los que tendrán grupo B, formando así los antígenos A y B, respectivamente. En el caso de las personas con grupo O, se produce una transferasa O que es inactiva, quedando el antígeno H sin modificarse. Las personas que sintetizan el antígeno A exclusivamente, tendrán grupo sanguíneo A; las que sintetizan el antígeno B exclusivamente, tendrán grupo sanguíneo B; y las que producen ambos antígenos A y B, tendrán grupo AB [17-20]. Ver **figura 2**.

Proteínas transportadoras de antígenos

Los antígenos que conforman los grupos sanguíneos hacen parte integral de la membrana del eritrocito y pueden atravesar completamente la membrana una sola vez, dejando su extremo N-terminal en la parte externa de la célula y su extremo C-terminal en el interior (estos antígenos son llamados de Tipo 1); también hay de Tipo 2, los cuales dejan su extremo N-terminal en la parte interna de la célula y su extremo C-terminal en la externa; de Tipo 3, que atraviesan la membrana varias veces y pueden tener ambos extremos, N y C-terminal, en el interior, o tener el C-terminal en el interior y el N-terminal en el exterior de la célula (como sucede con la glicoproteína Duffy); y finalmente, pueden no atravesar la membrana, sino estar anclados a ella mediante

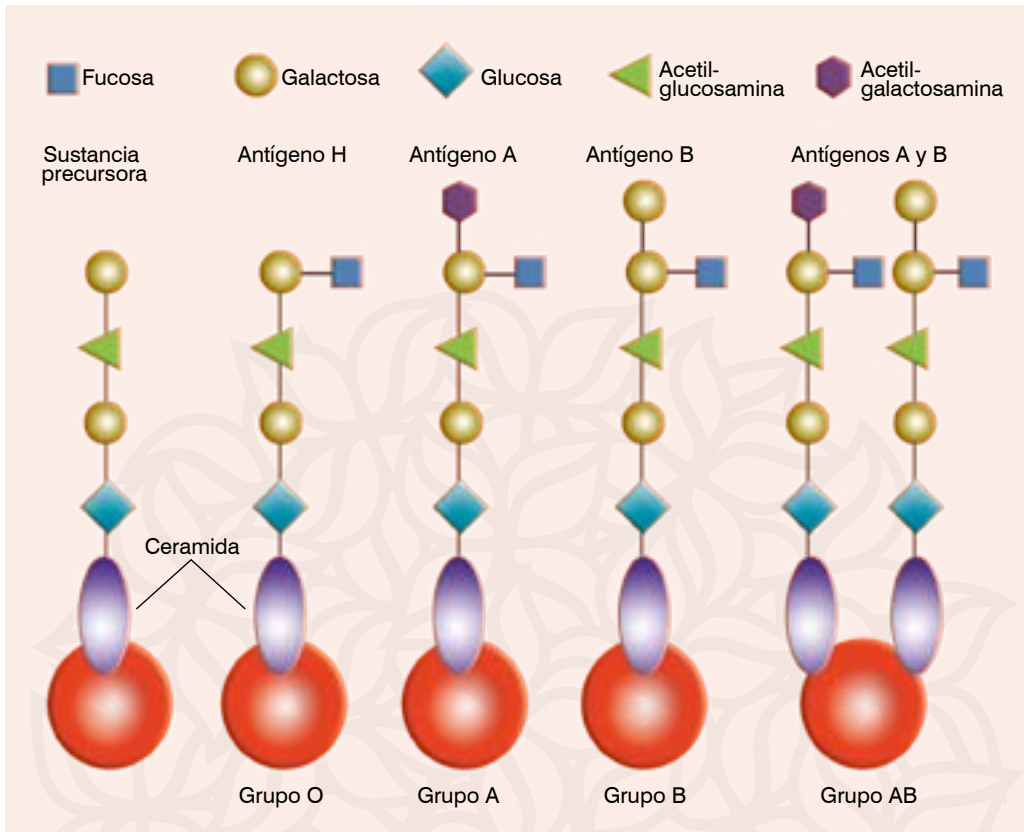


Figura 3. Estructura de los antígenos del sistema ABO.

una estructura lipídica (glicosilfosfatidilinositol o GPI), que serían los Tipo 5, como se observa en la **figura 4**. No existen glicoproteínas tipo 4 en la membrana de los eritrocitos [21].

En el caso del sistema sanguíneo ABO, muy poco se conoce acerca de las funciones de estos azúcares en los eritrocitos, excepto que ellos hacen parte del glucocálix, una matriz de azúcar que rodea la célula y la protege de daños químicos e invasión de patógenos [21].

Tabla 2. Azúcares específicos del sistema ABO

Grupo sanguíneo	Azúcares terminales
A	Acetilgalactosamina + fucosa
B	Galactosa + fucosa
O	Fucosa
AB	Acetilgalactosamina + fucosa; Galactosa + fucosa

Fenotipos ABO en diferentes poblaciones

La distribución de los cuatro grupos sanguíneos A, B, AB y O varía en las diferentes poblaciones en el mundo y depende de la frecuencia de los tres alelos del gen ABO en las poblaciones, siendo más frecuente el grupo O, seguido del grupo A, grupo B y grupo AB [22-24].

En la **tabla 3** se observa la frecuencia de los fenotipos ABO en diferentes poblaciones seleccionadas [22].

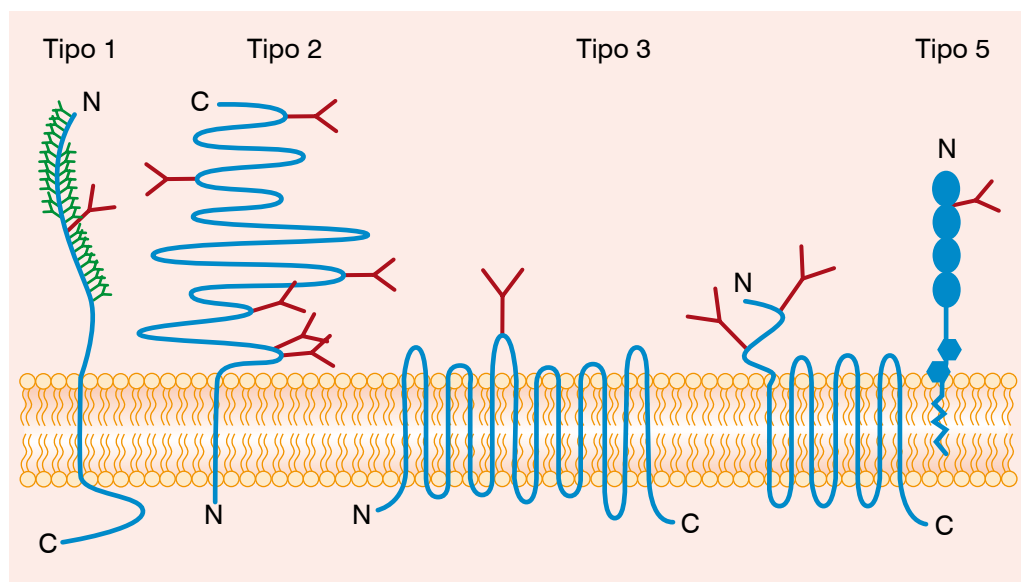


Figura 4. Diagrama de los diferentes tipos de proteínas y glicoproteínas que conforman los grupos sanguíneos, de acuerdo con su integración con la membrana del eritrocito [21].

Tabla 3. Distribución en porcentaje de los fenotipos ABO de acuerdo con la raza o grupo étnico [22]

Raza o grupo étnico	(n)	Fenotipo			
		O	A	B	AB
Blancos no hispanos	2.215.623	45,2	39,7	10,9	4,1
Hispanos ^a	259.233	56,5	31,1	9,9	2,5
Negros no hispanos	236.050	50,2	25,8	19,7	4,3
Asiáticos ^b	126.780	39,8	27,8	25,4	7,1
Indígenas norteamericanos	19.664	54,6	35,0	7,9	2,5
Todos los donantes	3.086.215	46,6	37,1	12,2	4,1

^a Los hispanos incluyen mexicanos (68,8%), puertorriqueños (5%), cubanos (1,6%) y otros donantes hispanos (24,6%)
^b Los asiáticos incluyen chinos (29,8%), filipinos (24,1%), hindúes (13,8%), japoneses (12,7%), coreanos (12,5%) y vietnamitas (7,1%)

Subgrupos de A y B

Los subtipos del grupo sanguíneo ABO se denominan subgrupos y/o variantes. Los subgrupos de ABO se diferencian por las cantidades de antígenos A, B, u O (H) sobre los eritrocitos. Los más comunes son los subgrupos de A y B, y de estos dos, son más comunes los subgrupos de A. Los dos principales subgrupos de A son A_1 y A_2 . Los subgrupos son clasificados por la cantidad de antígeno A, y esta cantidad disminuye en el orden $A_1, A_2, A_3, A_x, A_{end}, A_m, A_{el}$. Los subgrupos varían también en las diferentes poblaciones; por ejemplo, en los europeos aproximadamente el 80% de las personas del grupo sanguíneo A y AB poseen el subgrupo A_1 y el restante 20% el A_2 o A_2B [25-26].

Entre los subgrupos A_1 y A_2 hay diferencias cualitativas y cuantitativas. La transferasa A_1 es más eficiente que la transferasa A_2 en convertir la sustancia H al antígeno A. Aproximadamente el 80% de las personas de grupo sanguíneo A o grupo AB tienen eritrocitos que son aglutinados por anti- A_1 , por lo tanto son clasificadas como A_1 o A_1B , el restante 20% cuyas células son aglutinadas

por anti-A pero no por anti-A₁, son A₂ o A₂B. Las pruebas con anti-A₁ son innecesarias de rutina para donantes o receptores [27-28].

En general, la distinción serológica entre A₁ y A₂ se basa en la aglutinación de los eritrocitos A₁ y la no aglutinación de los eritrocitos A₂ con anti-A₁ lectina (extracto de semillas de *Dolichos biflorus*) [29]. Los eritrocitos de las personas A₁ y A₂ reaccionan fuertemente con el reactivo anti-A en las pruebas de aglutinación directa, como se observa en la **tabla 4**. Recientemente, la secuencia del alelo A₂ que codifica para el tipo A₂ se analizó por genética molecular y mostró que tiene una delección de una base cerca al grupo carboxi-terminal. Esta delección causa un cambio en el marco de lectura *frame-shift*, que resulta en la pérdida de la actividad de la transferasa A₂ [30]. De igual manera, los subtipos del grupo sanguíneo B, son clasificados por la cantidad de antígeno B, y la cantidad de antígeno B disminuye en el orden B, B₃, B_x, B_m, B_{el}. La expresión de los antígenos A y B se resume en la **tabla 5** [31-32].

Tabla 4. Reacciones de los eritrocitos de los subgrupos A₁ y A₂ con los diferentes antisueros

	Reacciones con				Anticuerpos ABO en suero
	Suero Anti-A	Suero Anti-AB	Anti-A ₁ Lectina	Anti-H Lectina	
A ₁	4+	4+	4+	O	anti-B
A ₂	4+	4+	O	3+	anti-B y anti-A ₁ *

* Raramente y no muy fuerte

Tabla 5. Expresión de los antígenos ABO por eritrocito

Grupo sanguíneo	Expresión
A ₁ Adulto	810.000 ~ 1.170.000
A ₁ Recién nacido	250.000 ~ 370.000
A ₂ Adulto	240.000 ~ 290.000
A ₂ Recién nacido	140.000
A ₁ B Adulto	460.000 ~ 850.000
A ₁ B Recién nacido	240.000 ~ 290.000
A ₂ B Adulto	120.000
A ₃	7.000 ~ 100.000
A _x	1.400 ~ 10.000
A _{end}	1.100 ~ 4.400
A _m	200 ~ 1.900
A _{el}	100 ~ 1.400
B Adulto	610.000 ~ 830.000
B Recién nacido	200.000 ~ 320.000
A ₁ B Adulto	310.000 ~ 560.000

notipo muy raro y tiene tres tipos cisA₂B (A₂B₃/B) y cisA₁B₃ (A₂B₃/A₁) [15]. La detección de esta variante AB es muy importante, especialmente en transfusiones sanguíneas y en la solución de problemas de paternidad.

Antígeno H

El antígeno H se encuentra sobre la membrana de los eritrocitos, excepto en las personas de fenotipo O_h (fenotipo Bombay). Como H es un precursor de A y B, las personas de los grupos

Los subgrupos se reconocen más frecuentemente cuando existe una discrepancia entre la prueba globular (directa) y la sérica (inversa). Los estudios moleculares han confirmado que los subgrupos de A y B son heterogéneos, y la clasificación serológica no se correlaciona consistentemente con el análisis genómico: múltiples alelos presentan el mismo fenotipo débil, y en algunos casos, más de un fenotipo tiene el mismo alelo [33].

Subgrupos de AB

El grupo sanguíneo AB se clasifica en 9 subgrupos (A_xB, A₁B_x, A_mB, A₁B_m, A_{el}B, A₁B_{el}, cisA₂B₃, cisA₂B y cisA₁B₃) de acuerdo con la cantidad de antígeno A o B. En particular cisAB es un fe-

sanguíneo, cisA₂B₃ (A₂B₃/O),

sanguíneos A, B y AB tienen menos H que las personas O. El orden de reactividad de anti-H con eritrocitos de diferentes grupos sanguíneos es $O > A_2 > A_2B > B > A_1 > A_1B$ [34].

Secretores y no secretores de los antígenos ABH

Aproximadamente el 80% de las personas son secretoras de antígenos ABH. La secreción de H, A y B es controlada por los alelos *Se* y *se*, del gen secretor *Se*. El término secretor se aplica a aquellas personas (genotipo *Se/Se* o *Se/se*) quienes secretan antígeno H con o sin A y/o B en las secreciones. Las glicoproteínas específicas de grupo se han encontrado en saliva, líquido seminal, lágrimas, sudor, orina, jugos digestivos, bilis, leche materna, líquido pleural, líquido pericárdico y peritoneal, líquido amniótico, y en los líquidos de hidroceles y quistes de ovario [9, 35]; por el contrario, no se han encontrado antígenos en líquido cefalorraquídeo. La cantidad de antígenos solubles en secreciones de la misma persona, varía ampliamente. Las secreciones de los secretores con grupo O contienen antígeno H, en tanto que las secreciones de los secretores con grupo A y grupo B contienen los antígenos A y H, y B y H, respectivamente [36]. Los no secretores, con genotipo (*se/se*) no producen antígeno H soluble [37].

Fenotipo Bombay

El fenotipo Bombay clásico (O_h) se caracteriza por la ausencia de los antígenos A, B y H tanto sobre los eritrocitos como en las secreciones, debido a la herencia de dos genes *hh* en el locus *H*; por lo tanto, la síntesis de los antígenos A y B está bloqueada por la ausencia del antígeno H necesario para su expresión. En otras palabras, para que se produzca antígeno H, debe existir al menos una copia funcional del gen *H* (*H/H* o *H/h*); si ambas copias del gen son inactivas (*h/h*) se produce el fenotipo Bombay [37-38]. Debido a que estas personas son deficientes en los antígenos A, B y H, ellos producen anti-H, anti-A y anti-B de origen natural. En las pruebas iniciales los eritrocitos Bombay se clasifican como grupo O. Los eritrocitos no reaccionan con anti-A, anti-B ni anti-AB, mientras que el suero reacciona con células A, B, AB y O. Por lo tanto, las personas con el fenotipo Bombay deben ser transfundidas sólo con eritrocitos de fenotipo Bombay. La ausencia de los antígenos ABH en este fenotipo no está asociada con defectos de membrana o cambios en la vida media de los eritrocitos. La presencia de los anticuerpos en el suero hace muy difícil la transfusión sanguínea, ya que todos los eritrocitos, excepto aquellos de otro fenotipo Bombay, son incompatibles. La frecuencia del fenotipo Bombay clásico es de 1 en 13.000 en India, y raramente se encuentra en otras poblaciones [39]. Ver **figura 1**.

Fenotipo Para-Bombay

El fenotipo Para-Bombay se caracteriza por tener eritrocitos deficientes de antígenos ABH, pero a diferencia del fenotipo Bombay, son secretores. La frecuencia de este fenotipo en Tailandia es de 1 en 5.000 donantes normales y en China es de 1 en 15.620 [40-42].

En la **tabla 6** se observan los fenotipos y genotipos de los genes *H* y *Se*.

Tabla 6. Fenotipos y genotipos de los loci *H* y *Se*

	Fenotipo		Genotipos posibles
	Eritroide	Epitelio secretor	
Secretor	H positivo	H positivo	<i>H/H, Se/Se, Se/se</i>
No secretor	H positivo	H negativo	<i>H/h, se/se</i>
Para-Bombay	H negativo	H positivo	<i>h/h, Se/Se, Se/se</i>
Bombay	H negativo	H negativo	<i>h/h, se/se</i>

Presencia de antígenos ABH en otras células

Aparte de los eritrocitos, las glicoproteínas del sistema sanguíneo ABO se expresan en otras células y tejidos, y se ha demostrado que su expresión sufre cambios durante la diferenciación celular y el desarrollo de enfermedades malignas [5, 43-44]. La presencia de los antígenos A y B se ha demostrado sobre las células epidérmicas, células del líquido amniótico, células sinusoidales del bazo y espermatozoides, al igual que en las paredes celulares del endotelio de los capilares, venas y arterias. En no secretores, A y B se demuestran únicamente en las capas profundas de la mucosa gástrica, pero en los secretores, también se demuestran en glándulas, células de goblet y epitelio superficial secretor. La cantidad de glicolípidos ABH activos en órganos parenquimatosos (hígado, bazo, riñón) es la misma que la de los eritrocitos, mientras que la cantidad en tejidos glandulares (páncreas, mucosa gástrica) es mayor [45]. Algunas células, como el endotelio vascular y las células biliares, son ricas en antígenos ABH, en tanto que otras células como los hepatocitos, están totalmente libres de estos antígenos. Estas diferencias en la distribución de antígenos a nivel de órganos es de gran importancia en el rechazo de trasplantes [46].

Los antígenos A y B también están presentes sobre linfocitos y se pueden detectar por pruebas de linfocitotoxicidad [47]. En las plaquetas se pueden detectar antígenos A, B y H, que se adquieren por adsorción de glicolípidos del plasma. La expresión del antígeno A sobre las plaquetas se encuentra en donantes con el fenotipo A₁ sobre los eritrocitos y la intensidad de la expresión varía considerablemente entre donantes, pero es constante en un mismo individuo [48].

Anticuerpos del sistema ABO

Cuando una persona no tiene un antígeno particular en sus eritrocitos, se espera que su suero contenga un anticuerpo dirigido contra ese antígeno que carece; sin embargo, la presencia de este anticuerpo depende de si el sistema inmune de la persona ha sido expuesto y ha respondido a este antígeno o a un antígeno similar, previamente. Por lo tanto, los anticuerpos del sistema ABO se forman como resultado de la exposición a antígenos A, B o similares. Esta exposición previa puede darse *in utero* o inmediatamente postparto, en el caso de antígenos A y B, o como respuesta a una exposición a antígenos similares en partículas de polen, alimentos, bacterias y virus. Es así como sólo se generan anticuerpos dirigidos contra los antígenos ausentes en los eritrocitos de cada persona (ver **tabla 1**) [49-50].

Los anticuerpos anti-A y anti-B pueden ser detectables en los niños entre los 3 y 6 meses de vida, luego del nacimiento. La mayoría de los anticuerpos anti-A y anti-B presentes en el cordón umbilical son de origen materno, adquiridos por la transferencia placentaria de IgG materna; por lo tanto, los anticuerpos anti-A y anti-B en el suero de recién nacidos o niños menores de 6 meses, no se consideran válidos. La producción de anticuerpos se incrementa, alcanzando el nivel de los adultos entre los 5 y 10 años de edad, y disminuyen posteriormente en adultos de edad avanzada. Las personas ancianas tienen niveles menores de anti-A y anti-B que los adultos jóvenes [10].

Reactividad de los anticuerpos anti-A y anti-B

Los anticuerpos ABO son una mezcla de IgM e IgG; sin embargo, los anticuerpos anti-A y anti-B de las personas con grupos sanguíneos A y B son predominantemente del tipo IgM, en tanto que las personas con grupo sanguíneo O son de tipo IgG predominantemente. Debido a que la IgG atraviesa la placenta y la IgM no, los niños de grupo sanguíneo A o B, de madres O, presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido, que los niños de madres A o B, pero la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido también se puede presentar en niños de madres de grupo sanguíneo A y grupo sanguíneo B [51].

Tanto los anticuerpos anti-A y anti-B tipo IgM como los tipo IgG aglutinan los eritrocitos principalmente a temperatura ambiente (20°C a 24°C) o por debajo de ésta, y activan eficientemente el complemento a 37°C. La capacidad lítica mediada por complemento de estos anticuerpos se vuelve aparente si el suero problema se incuba a 37°C. La hemólisis debida a anticuerpos ABO se debe sospechar cuando el sobrenadante del suero problema es de apariencia rosada o roja, o cuando el botón de células está ausente o su tamaño es reducido. La hemólisis se debe interpretar como un resultado positivo; es decir, hay presencia de anticuerpos. Debido a que la hemólisis es mediada por el complemento, ésta no ocurre si se usa plasma para las pruebas, o si el reactivo de células rojas está suspendido en soluciones que contienen EDTA u otros agentes que previenen la activación del complemento.

Algunas veces los anticuerpos anti-A y anti-B se encuentran como autoanticuerpos. Seudoanticuerpos anti-A o anti-B se pueden encontrar en personas A, B o AB que han recibido trasplante de médula ósea o de órgano sólido de grupo O [52].

Reactividad de los anticuerpos anti-AB

El suero de personas de grupo O puede contener además de los anticuerpos anti-A y anti-B, anticuerpos anti-AB, los cuales no se pueden separar por procesos de adsorción diferencial. Estos anticuerpos anti-AB reaccionan tanto con eritrocitos grupo A como grupo B [10].

Anticuerpos anti-A₁

Los anticuerpos anti-A₁ se presentan en el suero como un aloanticuerpo entre el 1% y el 2% de las personas A₂ y en el 25% de las personas A₂B. Algunas veces también se pueden encontrar anticuerpos anti-A₁ en el suero de personas con otros subgrupos débiles de A. Los anticuerpos anti-A₁ pueden causar discrepancias en las pruebas ABO e incompatibilidad en las pruebas cruzadas con eritrocitos A₁ o A₁B. Los anticuerpos anti-A₁ usualmente reaccionan mejor o sólo a temperaturas por debajo de 37°C y se consideran clínicamente insignificantes a menos que sean reactivos a 37°C. Cuando son reactivos a 37°C, sólo se deben usar unidades de eritrocitos O o A₂ en caso de necesitarse una transfusión [50].

En estudios de adsorción simple, los anticuerpos anti-A del suero de una persona grupo B, contienen anti-A y anti-A₁ diferenciables. El suero original de las personas con grupo B aglutina eritrocitos A₁ y A₂; después de la adsorción con eritrocitos A₂, el suero del grupo B reacciona sólo con eritrocitos A₁ [50].

Respuesta inmune a los antígenos ABO

La respuesta inmune a los antígenos del sistema ABO tiene como resultado la producción de altos títulos de anticuerpos tipo IgM, los cuales se conocen con el nombre de isohemaglutininas. Estos anticuerpos activan el complemento luego de unirse a los eritrocitos causando hemólisis intravascular. Por otra parte, la presencia de complejos inmunes antígeno-anticuerpo puede llevar a una falla renal, shock, coagulación intravascular diseminada y muerte [53].

Una respuesta inmune a los antígenos del sistema ABO puede ser el resultado de transfusiones incompatibles, inyecciones de productos de origen humano, en las cuales pueden estar presentes sustancias específicas de los grupos A y B, como ocurre con crioprecipitados y concentrados de factor IX [54], y finalmente también puede ser el resultado de la aloinmunización por los antígenos A y B durante el embarazo, que se analizará a continuación [55].

Aloinmunización durante el embarazo

La incompatibilidad por ABO, en el contexto del proceso de gestación, es un problema hematológico frecuente que afecta al recién nacido. Su curso es relativamente benigno y rara vez causa la hiperbilirrubinemia o la anemia asociadas con la enfermedad hemolítica por Rh. Estos casos se presentan cuando los eritrocitos del niño portan los antígenos A y/o B, y el suero de la madre contiene el correspondiente anticuerpo [56].

Pruebas para determinar el grupo sanguíneo ABO

La prueba para la clasificación sanguínea de rutina se basa en una técnica de hemaglutinación. Se utilizan reactivos comerciales que contienen anticuerpos específicos para cada antígeno, que se mezclan con la sangre a clasificar. Después de mezclar una gota del reactivo con una gota de sangre, se observa la presencia de hemaglutinación (ver **figura 5**).

Idealmente las pruebas de rutina para determinar el grupo sanguíneo ABO deben hacerse en dos partes: primero buscando en los eritrocitos la presencia de antígenos A y/o B en la membrana (prueba globular o directa), y segundo, buscando en el suero o plasma los anticuerpos anti-A y/o anti-B que correspondería tener esa persona (prueba sérica o inversa). Por lo tanto, las pruebas globulares y las inversas se complementan y la una confirma la otra. Por ejemplo, si se encuentra antígeno A en los eritrocitos y anti-A en el suero del mismo paciente, es necesario repetir la prueba debido a una discrepancia sanguínea. Ambas pruebas deben hacerse en donantes y receptores, de rutina. Las dos circunstancias en las cuales no es necesario realizar ambas pruebas, son la confirmación del tipo ABO de la unidad del donante que ya ha sido previamente rotulada y la clasificación de niños menores de 4 meses de edad, en quienes todavía pueden no haberse desarrollado los anticuerpos completamente; en ambos casos, sólo se requiere la prueba globular o directa. En general, los anticuerpos ABO se detectan a temperatura ambiente, en solución salina y reaccionan de forma óptima a 4°C [49].

Los reactivos anti-A y anti-B aglutinan la mayoría de las células antígeno-positivas por contacto directo, aun sin centrifugación. Sin embargo, en el suero de algunas personas los anticuerpos anti-A y anti-B son muy débiles para aglutinar los eritrocitos sin centrifugación o sin incubación prolongada; por lo tanto, las pruebas séricas deben ser realizadas por un método eficiente que detecte hasta los anticuerpos débiles, como por ejemplo usando técnicas en tubo, microplato o de aglutinación en columna [49].

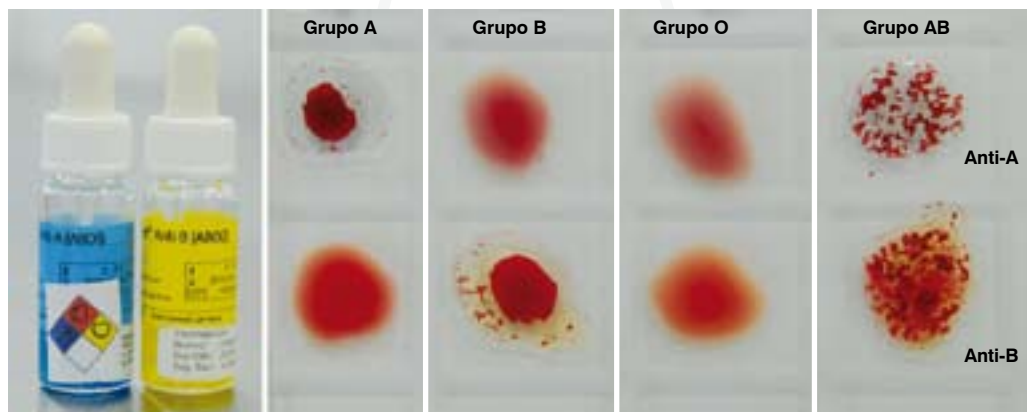


Figura 5. Hemoclasificación. Aglutinación de la sangre de acuerdo a los antígenos del sistema ABO presentes en la membrana de los eritrocitos. La aglutinación de los eritrocitos es un resultado positivo e indica la presencia del correspondiente antígeno.

Discrepancias sanguíneas

Las discrepancias ABO implican que la prueba directa o globular no concuerda con la prueba indirecta o sérica, al hacer la clasificación sanguínea. La clasificación sanguínea ABO exacta es la prueba más importante que se realiza en el banco de sangre. Un error en la clasificación del donante o del receptor puede llevar a la transfusión de sangre ABO incompatible. Los anticuerpos ABO son extremadamente eficientes en la activación del complemento produciendo hemólisis *in vivo*, que puede tener consecuencias clínicas tan importantes que causen la muerte del receptor. Usualmente las causas de las discrepancias son errores técnicos (ver **tabla 7**), por esto el primer paso a seguir ante una discrepancia, es repetir las pruebas. Una vez se verifique que no hubo error en el proceso, se trata de establecer su causa.

Para resolver discrepancias se puede recurrir al uso de reactivos adicionales, como el anticuerpo anti-AB para las pruebas globulares, y los eritrocitos A₂ y O para las pruebas séricas. El reactivo anti-AB se usa para la detección de antígenos A y B débiles. Los eritrocitos A₂ se usan para facilitar la identificación de anticuerpos anti-A₁, en tanto que los eritrocitos O se utilizan para la búsqueda de otros anticuerpos diferentes de los anti-A y anti-B en donantes, los cuales pueden ser el resultado de una inmunización o transfusión previa [57].

Las discrepancias ABO se pueden clasificar de acuerdo a si son mediadas por eritrocitos o si son mediadas por suero (ver **tabla 8**), como se describe a continuación:

Discrepancias mediadas por células

Subgrupos de A o B

Los subgrupos de A y B poseen menos antígenos en la superficie de los eritrocitos, dando unas reacciones débiles o incluso ausentes con los reactivos anti-A y anti-B. En estas discrepancias, la prueba globular o directa ABO clasifica la sangre como tipo O, pero la prueba indirecta la clasifica como A o B. Esta discrepancia se puede resolver utilizando sueros anti-H y anti-AB, con el fin de comprobar la presencia de un antígeno menor. Los estudios de saliva, si la persona es secretora, también pueden ser útiles, así como el estudio de las familias [58].

Agglutinación de campo mixta

Ocasionalmente se pueden encontrar muestras que contienen dos poblaciones diferentes de eritrocitos, lo cual se observa como segmentos con pequeños o grandes aglutinados junto con segmentos sin aglutinación, que es el resultado de una población mixta de eritrocitos. Comúnmente esto refleja una transfusión reciente de células de grupo O a un receptor diferente a grupo O, o un trasplante de médula ósea de grupo ABO diferente al del receptor. Las reacciones de

Tabla 7. Errores técnicos que producen discrepancias ABO

Falla para adicionar los reactivos y las muestras de los pacientes
Mezcla inadecuada de las muestras y los reactivos
Suspensión de los eritrocitos con muy alta o baja concentración
Sub o sobre centrifugación de las pruebas
Error en la identificación de las muestras
Interpretación incorrecta o registro de los resultados
Falla para seguir las instrucciones del fabricante

Tabla 8. Discrepancias en la clasificación sanguínea ABO

Discrepancias mediadas por células
Subgrupos de A o B
Agglutinación de campo mixta
Poliagglutinación
Sustancias en el suero o plasma
Prueba de antiglobulina directa positiva
Reactivos
Discrepancias mediadas por suero
Aloanticuerpos
Autoanticuerpos
<i>Rouleaux</i>
Transfusión de componentes plasmáticos ABO no idénticos
Edad
Enfermedad
Reactivos

campo mixto debido a transfusión permanecen sólo durante la vida de las células transfundidas. Después del trasplante hematopoyético, la reacción de campo mixto usualmente desaparece cuando las células propias del receptor no se producen más. La aglutinación de campo mixta también puede ser debida a una condición de “quimerismo” por un intercambio intrauterino de precursores eritroides entre mellizos o por la fusión de dos ovocitos fertilizados que sólo dan origen a un individuo [59-60].

Poliaglutinación

La poliaglutinación se define como los eritrocitos que reaccionan con casi todos los sueros de donantes en las pruebas cruzadas para ABO, pero no reaccionan con el suero autólogo ni con el de recién nacidos [61]. La poliaglutinación puede ser transitoria, como el resultado de exposición a antígenos bacterianos durante una infección [62-63], o puede ser persistente, como el resultado de problemas genéticos [64].

Sustancias en el suero o plasma

Algunas sustancias presentes en el plasma pueden inhibir la reacción esperada en la prueba globular. Esto incluye la secreción en exceso de antígenos AB, como ocurre con ciertos tumores. En estos casos, el anticuerpo que se usa para la clasificación sanguínea se combina con los abundantes antígenos solubles de grupo sanguíneo, evitando que reaccionen con el antígeno presente sobre los eritrocitos. Este tipo de discrepancia ABO no se presenta si se lavan los eritrocitos previamente [65].

Otras sustancias presentes en el plasma también pueden causar reacciones falsas positivas con los reactivos de tipificación ABO y las células rojas; entre ellos, los anticuerpos anti-acriflavina, un colorante usado en algunos reactivos anti-B. En este tipo de discrepancia ABO se forman complejos inmunes produciendo la aglutinación de los eritrocitos. Este tipo de reacción no se detecta cuando se utilizan eritrocitos lavados con solución salina [65].

La gelatina de Wharton, compuesta por ácido hialurónico, un “contaminante” de la sangre de cordón umbilical, también puede causar clasificación ABO celular incorrecta. El recién nacido se clasifica como AB. Sin embargo, debido a que en los recién nacidos no se realiza la prueba sérica, no existe en este caso una forma de evaluar la correcta clasificación ABO. Por lo tanto, es común en los laboratorios de los bancos de sangre analizar con sumo cuidado las clasificaciones AB de cordón umbilical. La gelatina de Wharton se puede remover lavando las células con solución salina, por esto se deben lavar las células de cordón umbilical cuatro o cinco veces antes de determinar su grupo sanguíneo. En algunas ocasiones se debe agregar hialuronidasa con el fin de excluir el efecto aglutinante de la gelatina [65].

Prueba de antiglobulina directa (Coombs directo) positiva

Aunque raro, los eritrocitos pueden estar sensibilizados con autoanticuerpos que producen aglutinación cuando se prueban con los reactivos anti-A y anti-B, clasificándose como AB. En estos casos, el control con solución salina es positivo. La remoción de los anticuerpos con calor, cloroquina o ZZAP (papaína activada con cisteína y DDT-diclorodifeniltricloroetano) puede ser útil para resolver este tipo de discrepancia [65].

Reactivos

Aunque poco común, los reactivos ABO pueden contener un anticuerpo que detecta antígenos de baja incidencia. Esto se soluciona utilizando reactivos monoclonales [65].

Discrepancias mediadas por suero

Aloanticuerpos

Aloanticuerpos del tipo IgM, como anti-Le_a, anti-P, anti-M y anti-N, pueden causar discrepancias mediadas por suero, debido a que los eritrocitos utilizados en la prueba sérica o reversa, además de expresar los antígenos A o B, también expresan el antígeno al cual el aloanticuerpo presente en el suero del receptor, está dirigido. La prueba globular puede por ejemplo mostrar que es un grupo A, pero la prueba sérica aparece como O. Es necesario entonces realizar la identificación del anticuerpo, usando reactivos con eritrocitos control A o B, que carezcan de estos antígenos [65].

Autoanticuerpos

Potentes autoanticuerpos como anti-I o anti-IH también pueden ser responsables de discrepancias mediadas por suero, en las cuales la prueba globular puede ser A y la sérica O. El suero que contiene estos anticuerpos debe ser autoadsorbido para remover estos anticuerpos y se debe repetir la prueba sérica nuevamente usando el suero autoadsorbido [65].

Rouleaux

Los pacientes con globulinas anormales pueden inducir la formación de *rouleaux* (pilas de monedas) en los eritrocitos, los cuales dan la apariencia de estar aglutinados. La prueba celular puede aparecer como A, pero la sérica como O. Si se prueban eritrocitos sin lavar, la prueba globular clasifica como AB. Las pruebas realizadas con solución salina deben resolver estas discrepancias [65].

Transfusión de componentes plasmáticos ABO no idénticos

Los pacientes que reciben plaquetas y plasma fresco que son ABO incompatibles, pueden presentar este tipo de discrepancias. Por ejemplo, si una persona de grupo B recibe plaquetas O, de un donante grupo O, puede mostrar anti-A y anti-B en su suero. La historia transfusional del paciente es la mejor orientación para la identificación de esta discrepancia [65].

Edad

Como se mencionó anteriormente, los recién nacidos no expresan sus respectivos anticuerpos ABO. Si este concepto se olvida o no se tiene en cuenta la edad del paciente, resultan discrepancias ABO. El suero de los pacientes de edad avanzada también puede causar discrepancias mediadas por suero debido a que sus niveles de anticuerpos ABO disminuyen con la edad. La historia clínica del paciente también es útil en los casos en quienes la prueba sérica muestre un probable grupo AB [65].

Enfermedad

Pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia pueden mostrar discrepancias ABO mediadas por suero. En estos casos es probable que los pacientes aparezcan como grupo AB al realizar la prueba sérica. En ellos, como en los anteriores, la historia clínica es de suma importancia [65].

Reactivos

Puede presentarse deterioro de los eritrocitos usados en los reactivos para las pruebas reversas, si éstos no se almacenan de forma apropiada o si se usan más allá de la fecha de vencimiento [65].

Importancia clínica del sistema sanguíneo ABO

Los antígenos y anticuerpos que hacen parte del sistema sanguíneo ABO juegan un papel importante no sólo en las reacciones transfusionales, sino en la susceptibilidad a infecciones por parásitos como el *Plasmodium falciparum*, virus y bacterias. Además, algunas enfermedades, como la artritis reumatoide y la enfermedad de von Willebrand, se han asociado con alteraciones en la expresión de antígenos en la membrana de los eritrocitos.

Importancia en las reacciones transfusionales

Durante las tres últimas décadas se ha mejorado la seguridad en las transfusiones sanguíneas debido a una disminución en los riesgos de contaminación infecciosa; sin embargo, la transfusión con sangre incompatible continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. Una transfusión con sangre ABO incompatible tiene grandes riesgos y aun pequeñas cantidades pueden ser fatales en ciertas condiciones. La destrucción de los eritrocitos ocurre a nivel intravascular y es inmediata, produciendo coagulación intravascular diseminada, falla renal y muerte. Las causas más comunes no se asocian con errores técnicos, sino con errores administrativos, como fallas en la identificación de los pacientes o de las unidades a transfundir [66].

La transfusión sanguínea se debe monitorizar de cerca, en especial durante los primeros 30 minutos. Si se observa o percibe algún signo o síntoma asociado con una transfusión incompatible, como puede ser hipotensión, fiebre o sospecha de sangrado, se debe suspender la transfusión inmediatamente y dar el tratamiento apropiado [66].

Importancia en el recién nacido

La incompatibilidad por el sistema ABO en el recién nacido es frecuente, ocurre en aproximadamente el 20% de todos los embarazos y aunque las manifestaciones clínicas pueden variar ampliamente, se sabe que siempre existe algún grado de enfermedad hemolítica [67].

Los anticuerpos ABO tipo IgG que cruzan la placenta son la causa más común de enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido. Afortunadamente su presentación es leve a moderada y raramente es clínicamente importante, produciendo usualmente un cuadro de ictericia leve que cede con fototerapia. La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido se presenta por lo general en fetos y recién nacidos con grupos sanguíneos A o B de madres grupo O, y puede ocurrir con el primer embarazo [67].

Importancia en transplantes

La poca disponibilidad de órganos en la medicina de transplantes ha estimulado el desarrollo de nuevas estrategias que amplíen el “pool” de donantes, incluyendo el uso de donantes vivos, de órganos ABO incompatibles y de xenotransplantes (cerdo a humano) [68]; sin embargo, los anticuerpos naturales en los receptores pueden mediar un rechazo hiperagudo, como el que se presenta después de un transplante cardiaco o renal. Algunos estudios han realizado transplantes renales con éxito de donantes A₂ a receptores B o O [69].

En el caso del transplante de médula ósea ABO incompatible se puede producir hemólisis por dos factores: 1) que el receptor tenga anticuerpos dirigidos contra eritrocitos del donante y 2) que los linfocitos del donante produzcan anticuerpos contra los eritrocitos del receptor (enfermedad injerto-versus-huésped). Este riesgo disminuye sustancialmente si se utilizan células madres purificadas obtenidas de sangre periférica, ya que contienen menos eritrocitos y más linfocitos que la médula ósea [70].

Asociación con otras enfermedades e infecciones

Los antígenos del sistema ABO se han asociado con susceptibilidad a diferentes enfermedades e infecciones; por ejemplo, el cáncer gástrico es 20% más frecuente en personas con grupo sanguíneo A, en tanto que las úlceras gástricas y duodenales son más frecuentes en las personas con grupo sanguíneo O [9, 71].

Los niveles de factor VIII, V y IX son mayores en personas de grupo A y presentan mayor riesgo de trombosis; por el contrario, las personas con grupo O son más susceptibles a padecer úlceras gástricas y duodenales, artritis reumatoide y enfermedad de von Willebrand, entre otras [71].

También se han demostrado variaciones cuantitativas en la expresión de los antígenos del sistema ABO en tejidos neoplásicos y en enfermedades hematopoyéticas. Las alteraciones pueden ayudar con el pronóstico, clasificar las leucemias y determinar el tipo de malignidad. La pérdida o disminución de la expresión antigénica ABH indica una malignidad más agresiva con un mal pronóstico. Por ejemplo, hay expresión débil de los antígenos en la leucemia mieloide aguda como resultado de una actividad disminuida de las enzimas transferasas. La expresión de los antígenos se normaliza una vez la enfermedad entra en remisión [71].

En la **tabla 9** se observan algunas enfermedades asociadas con los diferentes fenotipos del sistema sanguíneo ABO [71].

Tabla 9. Fenotipos del sistema sanguíneo ABO asociados con enfermedad

Grupo A	Carcinoma de glándulas salivares, estómago, colon, recto, ovario, útero, cérvix, vejiga Púrpura trombocitopénica idiopática Trombosis coronaria Trombosis por anticonceptivos orales Giardiasis Meningitis por meningococo
Grupo B	Infecciones urinarias por <i>Escherichia coli</i> Blenorragia
Grupo O	Úlceras gástricas y duodenales Artritis reumatoide Enfermedad de von Willebrand Enfermedad tifoidea, paratifoidea y cólera
No secretores	Úlceras duodenales Espondiloartropatías Mayor susceptibilidad a infecciones por <i>Candida albicans</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>

Abstract: The discovery of the ABO blood group in 1900 by the Austrian scientist Karl Landsteiner in 1900, brought enthusiasm to the medical community at the time. Until then, blood was considered equal in all humans and the sometimes tragic consequences of blood transfusions were not understood. With the discovery of the ABO blood type, blood transfusions became more safe and allowed the study of one of the first hereditary characteristics to be discovered in humans. The ABO blood group system has also been useful in paternity studies, in forensic medicine and to anthropologists in the study of different populations. ABO blood group antigens are extremely important in transfusion medicine; they are the most immunogenic of all blood group antigens, making the ABO-incompatible transfusion the most common cause of deaths associated with the procedure. Despite their clinical importance, their physiological functions remain unclear. Numerous associations between some ABO phenotypes and certain conditions have been found; for instance, O blood type is associated with a higher risk of developing gastric ulcers, while A blood type

is associated with a higher risk of developing gastric cancer. The present module reviews the genetic, biochemical, serological and laboratory characteristics of the ABO blood type, as well as their importance in transfusion medicine.

Key words: ABO blood group, antigens, antibodies, genetics, immunology.

Arbeláez-García CA. ABO blood group system. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 329-347.

Module 22 (Blood bank), number 3. Editora Médica Colombiana S.A., 2009®.

Received on May 26, 2009, accepted on July 8, 2009.

Bibliografía

1. **De Soyza K.** Evaluation of an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method for ABO and Lewis typing of body fluids in forensic samples. *Forensic Sci Int* 1991; 52: 65-76.
2. **Ferri G, Bini C, Ceccardi S, Ingravallo F, Lugaresi F, Pelotti S.** Minisequencing-based genotyping of Duffy and ABO blood groups for forensic purposes. *J Forensic Sci* 2006; 51: 357-360.
3. **Abel PD, Marsh C, Henderson D, Leatham A, Powell PH, Williams G.** Detection of blood group antigens in frozen sections of prostatic epithelium. *Br J Urol* 1987; 59: 430-435.
4. **Chastonay P, Hurlimann J, Gardiol D.** Biological tissue markers in benign and malignant disease of the human prostate. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986; 410: 221-229.
5. **Chihara Y, Sugano K, Kobayashi A, Kanai Y, Yamamoto H, Nakazono M, et al.** Loss of blood group A antigen expression in bladder cancer caused by allelic loss and/or methylation of the ABO gene. *Lab Invest* 2005; 85: 895-907.
6. **Le Pendu J, Marionneau S, Cailleau-Thomas A, Rocher J, Le Moullac-Vaidye B, Clement M.** ABH and Lewis histo-blood group antigens in cancer. *APMIS* 2001; 109: 9-31.
7. **Orntoft TF, Hvid H, Clausen H, Hakomori S, Dabelsteen E.** Loss of blood group ABO-related antigen expression in urothelium from patients with chronic cystitis. *Lab Invest* 1989; 60: 305-310.
8. **Ulger AF, Keklik T, Kumbasar OO, Arbak P, Demirkazyk A, Gungor A, et al.** Prognostic significance of blood group antigen expression of tumor tissue in lung cancer patients. *Tumori* 2002; 88: 395-399.
9. **Dean L.** The ABO blood group. In: Dean L, ed. *Blood groups and red cell antigens*. Bethesda; NCBI. 2005.
10. **Flynn J.** The ABO blood group system. In: *Essentials of immunohematology*. Flynn JC, ed. 1ra ed. Philadelphia; W.B. Saunders Company. 1998.
11. **Barclay S.** Red blood cell antigens and human blood groups. In: Hillyer CD et al, eds. *Handbook of transfusion medicine*. San Diego; Elsevier Academic Press. 2001.
12. **Yamamoto F, Clausen H, White T, Marken J, Hakomori S.** Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature* 1990; 345: 229-233.
13. **Yamamoto F, McNeill PD, Hakomori S.** Genomic organization of human histo-blood group ABO genes. *Glycobiology* 1995; 5: 51-58.
14. **Yamamoto F, Hakomori S.** Sugar-nucleotide donor specificity of histo-blood group A and B transferases is based on amino acid substitutions. *J Biol Chem* 1990; 265: 19257-19262.
15. **Hosoi E.** Biological and clinical aspects of ABO blood group system. *J Med Invest* 2008; 55: 174-182.
16. **Watkins W.** Molecular basis of antigenic specificity in the ABO, H and Lewis blood group systems. In: Montreuil H, Vliegenhart JFG, Schachter H, eds. *Glycoproteins*. Amsterdam; Elsevier. 1995.
17. **Oriol R.** Genetic control of the fucosylation of ABH precursor chains. Evidence for new epistatic interactions in different cells and tissues. *J Immunogenet* 1990; 17: 235-245.

18. **Watkins W.** Biochemistry and genetics of the ABO, Lewis, and P blood systems. In: Harris H, Hirschhorn K, eds. *Advances in human genetics*. New York; Plenum Press. 1980.
19. **Hakomori S.** Philip Levine award lecture: blood group glycolipid antigens and their modifications as human cancer antigens. *Am J Clin Pathol* 1984; 82: 635-648.
20. **Schachter H, Michaels MA, Tilley CA, Crookston MC, Crookston JH.** Qualitative differences in the N-acetyl-D-galactosaminyltransferases produced by human A1 and A2 genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973; 70: 220-224.
21. **Daniels G, Bromilow I.** An introduction to blood groups. In: Daniels G, Bromilow I, eds. *Essential guide to blood groups*. Oxford; Wiley-Blackwell. 2006.
22. **Garratty G, Glynn SA, McEntire R.** ABO and Rh(D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States. *Transfusion* 2004; 44: 703-706.
23. **Mourant AE, Kopic AC, Domaniewska-Sobczak K.** The distribution of the human blood groups and other biochemical polymorphisms, 2nd ed. Oxford; Oxford University Press. 1976.
24. **Gibbs MB, Akeroyd JH, Zapf JJ.** Quantitative subgroups of the B antigen in man and their occurrence in three racial groups. *Nature* 1961; 192: 1196-1197.
25. **Sturgeon P, Moore BP, Weiner W.** Notations for Two Weak a Variants: Aend and Ael. *Vox Sang* 1964; 9: 214-215.
26. **Reed TE, Moore BP.** A New Variant of Blood Group A. *Vox Sang* 1964; 9: 363-366.
27. **Daniels G.** *Human blood groups*. 2nd ed. Oxford; Wiley-Blackwell. 2002.
28. **Reid ME, Lomas-Francis C.** *The blood group antigen factsbook*. 2nd ed. San Diego; Academic Press. 2004.
29. **Bird GW.** Relationship of the blood sub-groups A1, A2 and A1B, A2B to haemagglutinins present in the seeds of *Dolichos biflorus*. *Nature* 1952; 170: 674.
30. **Yamamoto F, McNeill PD, Hakomori S.** Human histo-blood group A2 transferase coded by A2 allele, one of the A subtypes, is characterized by a single base deletion in the coding sequence, which results in an additional domain at the carboxyl terminal. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187: 366-374.
31. **Economidou J, Hughes-Jones NC, Gardner B.** Quantitative measurements concerning A and B antigen sites. *Vox Sang* 1967; 12: 321-328.
32. **Cartron JP, Gerbal A, Hughes-Jones NC, Salmon C.** 'Weak A' phenotypes. Relationship between red cell agglutinability and antigen site density. *Immunology* 1974; 27: 723-727.
33. **Olsson ML, Irshaid NM, Hosseini-Maaf B, Hellberg A, Moulds MK, Sareneva H, et al.** Genomic analysis of clinical samples with serologic ABO blood grouping discrepancies: identification of 15 novel A and B subgroup alleles. *Blood* 2001; 98: 1585-1593.
34. **Pittiglio DH.** Genetics and biochemistry of A, B, H, and Lewis antigens. In: Wallace ME, Gibbs FL, eds. *Blood group systems: ABH and Lewis*. Arlington, VA; American Association of Blood Banks. 1986.
35. **Marcus DM.** The ABO, Hh, secretor, and Lewis systems. *Immunol Ser* 1989; 43: 685-699.
36. **Morgan WT, Watkins WM.** The detection of a product of the blood group O gene and the relationship of the so-called O-substance to the agglutinates A and B. *Br J Exp Pathol* 1948; 29: 159-173.
37. **Dean L.** The Hh blood group. In: Dean L, ed. *Blood groups and red cell antigens*. Bethesda; NCBI. 2005.
38. **Yunis EJ, Svardal JM, Bridges RA.** Genetics of the Bombay phenotype. *Blood* 1969; 33: 124-132.
39. **Bhatia HM, Sathe MS.** Incidence of "Bombay" (Oh) phenotype and weaker variants of A and B antigen in Bombay (India). *Vox Sang* 1974; 27: 524-532.
40. **Kaneko M, Nishihara S, Shinya N, Kudo T, Iwasaki H, Seno T, et al.** Wide variety of point mutations in the H gene of Bombay and para-Bombay individuals that inactivate H enzyme. *Blood* 1997; 90: 839-849.
41. **Yip SP, Chee KY, Chan PY, Chow EY, Wong HF.** Molecular genetic analysis of para-Bombay phenotypes in Chinese: a novel non-functional FUT1 allele is identified. *Vox Sang* 2002; 83: 258-262.
42. **Kelly RJ, Ernst LK, Larsen RD, Bryant JC, Robinson JS, Lowe JB.** Molecular basis for H blood group deficiency in Bombay (Oh) and para-Bombay individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 5843-5847.
43. **Meldgaard P, Johnson PH, Langkilde NC, Wolf H, Orntoft TF.** Loss of ABH antigen expression in bladder cancer is not caused by loss of heterozygosity of the ABO locus. *Int J Cancer* 1995; 63: 341-344.
44. **Orntoft TF, Wolf H.** Blood group ABO and Lewis antigens in bladder tumors: correlation between

- glycosyltransferase activity and antigen expression. *APMIS Suppl* 1988; 4: 126-133.
45. **Watkins WM, Greenwell P, Yates AD, Johnson PH.** Regulation of expression of carbohydrate blood group antigens. *Biochimie* 1988; 70: 1597-1611.
 46. **Rouger P, Salmon C.** Tissue distribution and development of blood group antigens. *Rev Fr Transfus Immunohematol* 1982; 25: 643-656.
 47. **Rachkewich RA, Crookston MC, Tilley CA, Wherrett JR.** Evidence that blood group A antigen on lymphocytes is derived from the plasma. *J Immunogenet* 1978; 5: 25-29.
 48. **Cooling LL, Kelly K, Barton J, Hwang D, Koerner TA, Olson JD.** Determinants of ABH expression on human blood platelets. *Blood* 2005; 105: 3356-3364.
 49. **Malomgre W, Neumeister B.** Recent and future trends in blood group typing. *Anal Bioanal Chem* 2009; 393: 1443-1451.
 50. **American Association of Blood Banks.** Technical manual. 15th ed. Bethesda, Maryland; 2005.
 51. **Grundbacher FJ.** The etiology of ABO hemolytic disease of the newborn. *Transfusion* 1980; 20: 563-568.
 52. **Wright J, Lim FC, Freedman J.** An example of auto-anti-A1 agglutinins. *Vox Sang* 1980; 39: 222-224.
 53. **Siegel DL.** Pretransfusion compatibility testing. In: Hillyer CD et al, eds. *Handbook of transfusion medicine*. San Diego; Elsevier Academic Press. 2001.
 54. **McShine RL, Kunst VA.** The stimulation of immune antibodies anti-A and anti-B in patients after treatment with cryprecipitate and factor IX concentrate (PPS.B. according to Soulier). *Vox Sang* 1970; 18: 435-440.
 55. **Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R, Windle JA.** Autoimmune haemolysis and red cell autoantibodies with ABO blood group specificity. *Haematologia (Budap)* 1995; 26: 121-129.
 56. **Ziprin JH, Payne E, Hamidi L, Roberts I, Regan F.** ABO incompatibility due to immunoglobulin G anti-B antibodies presenting with severe fetal anaemia. *Transfus Med* 2005; 15: 57-60.
 57. **Organización Mundial de la Salud.** *Sangre y componentes seguros*. Ginebra; WHO. 1998.
 58. **Yazer MH, Hosseini-Maaf B, Olsson ML.** Blood grouping discrepancies between ABO genotype and phenotype caused by O alleles. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 618-624.
 59. **Sheppard CA, O'Reilly KC, Schniederjan SD, Hillyer CD, Roback JD.** Transfusion medicine illustrated. Detection of mixed-field agglutination due to loss of red cell antigen in hematopoietic malignancy. *Transfusion* 2006; 46: 1463-1464.
 60. **Drexler C, Glock B, Vadon M, Staudacher E, Dauber EM, Ulrich S, et al.** Tetragametic chimerism detected in a healthy woman with mixed-field agglutination reactions in ABO blood grouping. *Transfusion* 2005; 45: 698-703.
 61. **Horn KD.** The classification, recognition and significance of polyagglutination in transfusion medicine. *Blood Rev* 1999; 13: 36-44.
 62. **Beck ML.** Blood group antigens acquired de novo. In: Garraty G, ed. *Blood group antigens and disease*. American Association of blood banks; Arlington, VA. 1983.
 63. **Gerbal A, Maslet C, Salmon C.** Immunological aspects of the acquired B antigen. *Vox Sang* 1975; 28: 398-403.
 64. **Beck ML.** Red blood cell polyagglutination: clinical aspects. *Semin Hematol* 2000; 37: 186-196.
 65. **Rudmann SV.** *Textbook of blood banking and transfusion medicine*. Philadelphia, PA; WB Saunders Company. 1995.
 66. **Janatpour KA, Kalmin ND, Jensen HM, Holland PV.** Clinical outcomes of ABO-incompatible RBC transfusions. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 276-281.
 67. **Madlon-Kay DJ.** The clinical significance of ABO blood group incompatibility. *Arch Fam Med* 1993; 2: 285-287.
 68. **Stussi G, West L, Cooper DK, Seebach JD.** ABO-incompatible allotransplantation as a basis for clinical xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2006; 13: 390-399.
 69. **Warner PR, Nester TA.** ABO-incompatible solid-organ transplantation. *Am J Clin Pathol* 2006; 125 Suppl: S87-94.
 70. **Rowley SD, Liang PS, Ulz L.** Transplantation of ABO-incompatible bone marrow and peripheral blood stem cell components. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 749-757.
 71. **Reid ME, Calhoun L, Petz LD.** Erythrocyte antigens and antibodies. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. *Williams Hematology*, 7th ed. McGraw-Hill. 2005.

Preséntenos un
referido
o renueve su suscripción
para el **Volumen 15**
de **Medicina & Laboratorio**
y reciba como obsequio
un volumen anterior



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA



EDIMECO S.A.

Pagos sólo a **EDIMECO S.A.**
Válido hasta agotar existencias
