PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL GRADO ACADÉMICO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA: IDENTIFICACIÓN DEL ANTÍGENO D DÉBIL PARA UN CORRECTO MANEJO DE LAS PERSONAS PORTADORAS DE ESTA VARIANTE EN EL CAMPO DE LA MEDICINA TRANSFUSIONAL Y OBSTÉTRICA.

POR
NICOLE JAZMIN TOBAR ALMEIDA

DIRECTORA: MTR. ROSA DE FÁTIMA CHIRIBOGA PONCE

QUITO, 2022

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Nicole Jazmín Tobar Almeida; C.C 1720792645, autora del trabajo de graduación intitulado: **"Identificación del antígeno D débil para un correcto manejo de las personas portadoras de esta variante en el campo de la medicina transfusional y obstétrica",** previa a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICA CLÍNICA en la Facultad de Medicina-Carrera de Bioquímica:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

Nombre del estudiante: Nicole Jazmín Tobar Almeida
C.I. 1720792645

CERTIFICACIÓN

Certifico que el trabajo de titulación de la Señorita. Nicole Jazmín Tobar Almeida, intitulado “Identificación del antígeno D débil para un correcto manejo de las personas portadoras de esta variante en el campo de la medicina transfusional y obstétrica” ha concluido de conformidad con las normas establecidas por la Unidad Académica, por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.

Máster. Rosa Chiriboga Ponce
Directora
Quito, 21/03/2022

DEDICATORIA

A mis padres Fernando y Susana, quienes con su apoyo y amor incondicional me dieron fuerzas para no rendirme en cada etapa de mi vida, me impulsaron y me guiaron para seguir y culminar mi carrera universitaria.

A mi abuela Amanda, quien con su amor infinito jamás dejó de creer en mí y siempre me apoyó.

A mi abuelo Ernesto, quien me acompañó desde el primer momento en todo este proceso y ahora desde el cielo estará aplaudiendo cada logro mío.

A mis hermanos de crianza Brenda y Alexis, quienes me acompañaron y creyeron en mí siempre, celebrando cada logro y levantándome en mis caídas.

A mis primos/as y tíos/as, quienes a pesar de la distancia me brindaron siempre su fortaleza y me alentaron a seguir en este arduo camino.

A mis amigos Aramis y Boris, quienes con sus ocurrencias y amor hicieron de este camino más llevadero.

Nicole Tobar Almeida

AGRADECIMIENTO

Agradezco a la Magister Rosa Chiriboga Ponce, quien asumió la tutoría de este trabajo con responsabilidad y dedicación, me guió en todo el proceso con paciencia y con sus conocimientos se llevó a cabo la finalización del mismo.

A la Magister Delia Sosa, quien con su profesionalismo me ayudó a culminar este trabajo.

A todos los docentes de la carrera de Bioquímica Clínica, por haber impartido sus conocimientos de manera profesional y sobre todo cordial.

Nicole Tobar Almeida

TABLA DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN ii
CERTIFICACIÓN iii
DEDICATORIA iv
AGRADECIMIENTO v
TABLA DE CONTENIDOS vi
LISTA DE TABLAS viii
LISTA DE FIGURAS ix
LISTA DE SIGLAS x
RESUMEN xi
ABSTRACT xii

1. INTRODUCCIÓN 1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 4
1.2. JUSTIFICACIÓN 6
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 7
1.4. OBJETIVOS 8
1.4.1. Objetivo General 8
1.4.2. Objetivos Específicos 8
1.5. Delimitación del estudio 8

2. MARCO METODOLÓGICO 9
2.1. Tipo de estudio 9
2.2. Identificación del campo de estudio 9
2.3. Proceso de revisión bibliográfica 9
2.4. Selección de las fuentes de Información 10
2.5. Búsqueda Bibliográfica 11

3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS 13
3.1. Revisión de la información 13
3.2. Pasos de depuración y selección de información 15

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 16
4.1 Población. 16
4.2 Análisis bibliográfico de la importancia de la detección del antígeno D débil 21

4.3. Causas que impiden la detección del antígeno D débil. _____ 26
4.4 Metodologías utilizadas para la identificación del antígeno d débil _____ 31

CONCLUSIONES _____ 36
RECOMENDACIONES _____ 37
BIBLIOGRAFÍA _____ 38
ANEXOS _____ 43

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Fuentes de búsqueda bibliográfica de la hemeroteca virtual de la PUCE. 11
Tabla 2. Términos MeSH para búsqueda y estructuración de la sintaxis. 12
Tabla 3. Evaluación de sesgos 14
Tabla 4. Población relacionadas en la detección de D débil 19
Tabla 5. Importancia de la identificación del antígeno D débil por autor 24
Tabla 6. Causas que impiden la detección del antígeno D débil 29
Tabla 7. Metodologías para identificación del antígeno D débil 34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fases del proceso de revisión bibliográfica 10
Figura 2. Diagrama de flujo para selección de información 13

LISTA DE SIGLAS

- EHRN: Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido
- ISTB: International Society of Blood Transfusion
- AABB: Association for the Advancement of Blood & Biotherapies
- Anti-D: Anticuerpo del antígeno D
- D: Antígeno D
- D^u: Variante del antígeno D
- IgM: Inmunoglobulina M
- IgG: Inmunoglobulina G
- Rh: Sistema Rhesus

RESUMEN

Introducción: El sistema Rh es polimórfico, complejo e inmunógeno con una elevada capacidad para inducir la producción de aloanticuerpos durante el embarazo o una transfusión sanguínea incompatible. La identificación inequívoca de los antígenos del sistema Rh es fundamental para la prevención de una aloinmunización y reacciones postransfusionales, por lo que es necesario establecer algoritmos y normativas de detección que garanticen la inclusión de las variantes del antígeno D, especialmente la de D débil. Por lo tanto, el propósito de esta revisión bibliográfica fue analizar artículos científicos relacionados con la detección de la variante D débil para determinar si es un requerimiento necesario para un correcto manejo en pacientes multitransfundidos y mujeres embarazadas.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica narrativa en publicaciones de carácter científico en un periodo comprendido entre el año 2010 hasta el 2021. Para la selección de información se utilizaron fuentes de información primaria y secundaria y la búsqueda se realizó con el uso de términos MeSH en las bases de datos PUBMED, SCIELO, SCIENCE DIRECT y GOOGLE ACADÉMICO; las publicaciones seleccionadas debían cumplir los criterios de inclusión y exclusión con la finalidad de recolectar la información en función del antígeno D débil, la importancia de su detección, las causas de la no detección y las principales metodologías para identificarlo.

Resultados: Se analizaron un total de 48 artículos, de los cuales se excluyeron los duplicados y aquellos que no cumplieron con los criterios establecidos, quedando finalmente 14 artículos para la revisión bibliográfica narrativa. Los autores incluidos en el estudio manifiestan en sus escritos la variabilidad del antígeno D y su relación con la etnia que complica aún más su identificación. La generación de reacciones transfusionales y aloinmunización durante las trasfusiones sanguíneas incompatibles y el embarazo se ponen de manifiesto en las investigaciones analizadas aspectos que deben ser considerados por los daños que conllevan. Finalmente, las metodologías de detección estarían vinculadas a las características del método utilizado, la disponibilidad y costos siendo las variables que impiden o facilitan la implementación de la identificación del antígeno D débil siempre dependiente de cada país, población y normativas del sistema de salud.

Conclusiones: La detección del antígeno D débil es fundamental para evitar riesgos de aloinmunización, tratamientos innecesarios en mujeres embarazadas y mantener una identificación adecuada de esta variable tanto a donantes como receptores de hemocomponentes.

Palabras clave: Sistema Rh, antígenos, anticuerpos, reacción postransfusional, aloinmunización.

ABSTRACT

Introduction: The Rh system is polymorphic, complex and immunogenic with a high capacity to induce the production of alloantibodies during pregnancy or an incompatible blood transfusion. The unequivocal identification of the extensive Rh system is essential for the prevention of alloimmunization and post-transfusion reactions, so it is necessary to establish detection algorithms and regulations that guarantee the inclusion of variants of the D increase, especially the weak D variant. Therefore, the purpose of this bibliographic review was to analyze scientific articles related to the detection of the weak D variant to determine if it is a necessary requirement for correct management in multitransfused patients and pregnant women.

Methodology: A narrative bibliographic review was carried out in scientific publications in a period between 2010 and 2021. For the selection of information, primary and secondary information sources were used, and the search was carried out with the use of MeSH terms in the PUBMED, SCIELO, SCIENCE DIRECT and GOOGLE ACADEMIC databases; the selected publications must meet the inclusion and exclusion criteria in order to collect information based on the weak D limit, the importance of its detection, the causes of non-detection and the main methodologies to identify it.

Results: A total of 48 articles were analyzed, of which duplicates and those that did not meet the established criteria were excluded, finally leaving 14 articles for the narrative bibliographic review. The authors included in the manifesto in their writings select it from germ D and its relationship with the ethnic group that further complicates its identification. The generation of transfusion reactions and alloimmunization during incompatible blood transfusions and pregnancy are revealed in the analyzed investigations, aspects that must be considered due to the damage they entail. Finally, detection methodologies would be linked to the characteristics of the method used, availability and costs, being the variables that prevent or facilitate the implementation of weak D antigen identification, always depending on each country, population and health system regulations.

Conclusions: The detection of the weak D antigen is essential to avoid risks of alloimmunization, unnecessary treatments in pregnant women and maintain adequate identification of this variable in both donors and recipients of blood components.

Keywords: Rh system, antigens, antibodies, posttransfusion reaction, alloimmunization,

1. INTRODUCCIÓN

El sistema ABO y Rh son sistemas sanguíneos con mayor importancia en el área clínica, actualmente se conoce que el sistema Rh está formado por más de 60 antígenos, lo que le confiere un alto grado de polimorfismo y alta inmunogenicidad (Brig *et al*., 2013; Cruz *et al*., 2019). La complejidad de este sistema lo convierte en el segundo de mayor importancia en la práctica transfusional por su capacidad de inducir la producción de aloanticuerpos, cuando no se obtiene una compatibilidad sanguínea (Zavaleta *et al*., 2020).

Los antígenos que forman parte del sistema Rh son proteicos y son reconocidos por su elevada antigenicidad al estimular una respuesta inmune al momento de realizar una transfusión sanguínea o durante el embarazo (Zavaleta *et al*., 2020). Una de las variantes cuantitativas más importantes es "D débil" antes conocido como Du, la cual se caracteriza por presentar menos cantidad de antígenos en el eritrocito que un D normal, que a pesar de poseer todos los epítopos reacciona débilmente en pruebas de laboratorio, lo que dificulta la detección serológica (Gupta *et al*., 2016), como consecuencia de ello muchos individuos son clasificados erróneamente como Rh D negativo.

De la misma manera, las variantes D débil se caracterizan por ser muy comunes y su aparición depende de las poblaciones y los lugares geográficos, así en los caucásicos la presencia de D débil están asociados a los genotipos D débil de tipo 1, 2 y 3 sin presencia de aloinmunización (Bonet *et al*., 2017); sin embargo, en mujeres embarazadas cuyos eritrocitos son identificados como D débil y los fetos como Rh D positivo existe una gran probabilidad de que en su primer embarazo la madre genere anticuerpos contra la sangre Rh D positivo del feto y en consecuencia de esto, en un segundo embarazo puede desencadenarse la enfermedad hemolítica del recién nacido; además, las mujeres embarazadas Rh negativas corren el riesgo de que se les proporcione un incorrecto manejo en la aplicación de la inmunoglobulina anti-D (Elsayid *et al*., 2017; Orlando *et al*., 2014).

La guía de control prenatal del Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP), 2018, dentro de los lineamientos de seguimiento a mujeres embarazadas especifica la determinación de los sistemas ABO y Rh, pero no recomienda la identificación de las variantes del antígeno D y tampoco de los fenotipos Rh (Ministerio de Salud Pública,

2018); sin embargo, cabe resaltar que en el proceso de transfusión sanguínea es importante identificar a los donantes que tienen D débil ya que sus concentrados de glóbulos rojos deben ser etiquetados como D positivo y así evitar una aloinmunización al receptor (Dezan *et al*., 2018).

Por otro lado, resulta fundamental analizar las artículos científicos de investigadores sobre la inclusión de pruebas para detección de variantes de D y fenotipos Rh en mujeres embarazadas para mejorar las estrategias de inmunoprofilaxis, puesto que la detección de la variante D débil presenta una reactividad disminuida en presencia del reactivo serológico anti-D (Aguila *et al*., 2019; Dezan *et al*., 2018) y de igual manera la detección de fenotipos Rh da un indicativo del antígeno D débil ya que este se encuentra estrechamente relacionado con los fenotipos C-c+E+e+ y C+c+E-e+ (Gallegos y Chiriboga, 2020)**.** En estos casos cuando existe una menor expresión de antígeno D, su detección requiere de una incubación larga con el reactivo anti-D o mediante la técnica de Coombs en gel y tubo**.**

Otra variante es el D parcial débil clasificado por la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (ISTB), la misma que presenta cambios cualitativos en los epítopes y son identificados como D débil 4.2, 11,15 y 21 (Subramaniyan, 2019). Finalmente la Variante DEL que se define como rara debido a la gran debilidad del antígeno D; se puede detectar por pruebas de elución por adsorción o mediante pruebas moleculares (Subramaniyan, 2019).

El manual técnico de la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB), 2013, menciona que la tipificación mediante el método en tubo con reactivos monoclonales anti-D dual que contienen anticuerpos IgM e IgG va a detectar eritrocitos que poseen el antígeno D, D débil, D parcial, incluido la variante de D parcial denominada DVI; y todas aquellas muestras en las que se observara aglutinación deberán ser clasificadas como variantes de D (Hussein y Teruya, 2013).

Para lograr la detección del antígeno D también se puede utilizar reactivos monoclonales IgM, los mismos que se encargan de aglutinar la mayoría de los glóbulos rojos, con excepción de la variante de D parcial DVI; actualmente existen varios tipos de

reactivos policlonales y monoclonales anti-D en metodología de gel que detectan variantes de D como DVI y los clasifican adecuadamente (Centeno *et al*., 2015; Rodríguez, 2015).

Una nueva opción para la identificación de las variantes del antígeno D son los estudios moleculares clasificándolas como D débil, D parcial, D parcial débil y DEL, estas variantes son de naturaleza imprecisa ya que algunas presentan una baja densidad del antígeno, otras no presentan epítopos y desarrollan anticuerpos anti-D (Aguila *et al*., 2019; Dezan *et al*., 2018)**.**

Debido a que el sistema Rh se caracteriza por poseer un alto grado de polimorfismo es indispensable identificarlo de forma inequívoca mediante el uso de técnicas moleculares y no solamente a través de las pruebas serológicas utilizadas en la rutina. Usualmente las discrepancias al momento de realizar la tipificación sanguínea pueden llevar a la omisión serológica de las variantes y terminar en transfusiones incompatibles, que pueden ir desde la ineficiencia de la transfusión hasta la muerte del paciente. (El Housse *et al*., 2019).

Las técnicas moleculares para identificación de los antígenos del sistema Rh, utilizan la extracción de ADN genómico, donde los genes RHD y RHCE son analizados para determinar la existencia de variaciones en el número de copias e identificar alelos D-CE híbridos mediante la reacción en cadena de polimerasa multiplex cuantitativa de fragmentos fluorescentes cortos (El Housse *et al*., 2019).

El método molecular no es aplicado en la práctica transfusional como una prueba de rutina debido a diversos factores como disponibilidad, costo y estandarización algorítmica, por lo que una clasificación del D débil es inexacta; ante esto, se sabe que las personas que portan glóbulos rojos de este fenotipo no podrían producir anti-D; sin embargo, este efecto no deja de lado que podrían desarrollar una reacción hemolítica (Trucco, 2016).

En relación a lo mencionado para la tipificación RhD se debería incluir métodos moleculares para las variantes D ya que no se pueden discriminar de manera confiable con métodos serológicos y se podría mantener una interpretación adecuada de los resultados de las variantes D débiles ya que del 0.2 al 1% de la población caucásica y el 1.7% en la

población afro heredan un genotipo RhD que codifica una variante D serológico débil (Sandler *et al*., 2017), a esto se suma que en la mayoría de países latinoamericanos incluido Ecuador son considerados multiétnicos y pluriculturales con escasa información en la existencia de variantes D.

Por tal razón, es necesario determinar si la detección de la variante D débil es necesaria en la población o si existen nuevas estrategias para su identificación de acuerdo con las publicaciones científicas relacionadas al tema y si pueden ser de aplicabilidad nacional.

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La identificación del antígeno D se realiza a través de pruebas inmunohematológicas, como pruebas enzimáticas, pruebas de antiglobulina indirecta y las técnicas de adsorción / elución mediante la utilización de reactivos comerciales, sin embargo, existen pacientes que expresan trazas de antígeno Rh o se presentan variantes que no es posible detectarlas con estos métodos convencionales porque la visualización de la reacción serológica antígeno-anticuerpo es nula, ocasionando interpretaciones erróneas y resultados equívocos (Guzijan *et al*., 2019; Then *et al*., 2017).

La connotación clínica de estos antígeno o variantes débiles del sistema Rh es la estimulación del sistema inmune en individuos carentes del antígeno D y la formación de anticuerpos en el receptor ocasionando reacciones hemolíticas en transfusiones posteriores, constituyendo esta situación una preocupación constante y no resuelta en la práctica transfusional (Trucco, 2016).

La dificultad de la identificación de las variantes D débil está en la disponibilidad de métodos de detección más sensibles como los moleculares. McGowan. *et al*., recomiendan el genotipado del gen RhD para identificar fácilmente la existencia de los fenotipos D débil, ya que actualmente la Sociedad Internacional de Transfusión (ISTB) ha clasificado al menos 98 variantes genéticas asociadas al D débil causantes de reacciones hemolíticas (McGowan *et al*., 2017).

De la misma manera, la Asociación Estadounidense de Bancos de Sangre y el Colegio de Patólogos Estadounidenses proponen utilizar el término "fenotipo D débil serológico" para poder diferenciar los resultados de las pruebas serológicas D débiles que utilizan globulina antihumana con los resultados de genotipado D débil basado en métodos moleculares, cuestión que conlleva a estudiar el mecanismo molecular de un fenotipo D débil serológico a nivel genético y de esta manera determinar el tipo de fenotipo D débil presente en las muestras de sangre de donantes y de pacientes (Zhang *et al*., 2019).

En Ecuador se ha identificado que alrededor del 9.8%de las aloinmunizaciones y producción de anticuerpos en los receptores de sangre se encuentran relacionados con el sistema RhD (Ulloa *et al*., 2019); siendo el D débil una de las variantes más importantes al presentar una incidencia que oscila entre el 0,2 y 1% en diferentes poblaciones y en diferentes zonas geográficas (Gupta *et al*., 2016).

En la mayoría de los laboratorio clínicos y algunos centros de medicina transfusional solamente se realizan tipificaciones del sistema Rh, pero no se realiza la detección de las variantes del antígeno D (Molano *et al*., 2018); las causas pueden ser varias cómo económicas, dificultad para interpretar un D serológico débil, el uso de reactivos que no detectan la expresión de D débil (Bonet *et al*., 2017) o simplemente la carencia de prácticas estandarizadas en el país.

1.2. JUSTIFICACIÓN

La correcta tipificación sanguínea contribuye a la seguridad transfusional y obstétrica especialmente la del sistema Rh por estar relacionado con reacciones adversas a la transfusión y la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) (Gallegos C, 2020).

Ulloa, *et al*., 2019, identificó en donantes de sangre una aloinmunización del 0,24%, los aloanticuerpos identificados con mayor frecuencia fueron los relacionados con el sistema Rh. Por otro lado, en un estudio sobre la frecuencia de variantes D débil realizada por Gallegos, *et al*., 2020, identificaron que alrededor del 2,28 % fueron D débil de toda la población tipificada inicialmente como Rh D negativa y con mayor frecuencia en la mujeres en edad fértil entre 16 y 45 años de edad (Gallegos C, 2020).

Las personas que han desarrollado un aloanticuerpo anti-D tienen un alto riesgo de sufrir una reacción postransfusional hemolítica, igual situación ocurre en mujeres mal tipificadas y principalmente durante el embarazo, además es importante la detección inequívoca de esta variante D en la población especialmente cuando se clasifica a un donante de sangre pues este al convertirse en receptor debe ser considerado como D(negativo) y como donante D(positivo) (Gallegos C, 2020).

Las variantes D débil presentan cambios a nivel del ADN como mutaciones sin sentido, cambios de marco, intercambio y deleción de genes, entre otros, lo que es difícil de ser detectado a nivel serológico y se requiere metodologías moleculares, cabe mencionar que no es sólo una variante D débil sino varias y están relacionadas con la población y su etnia.(Zhang *et al*., 2019).

La detección de las variantes D débil presenta gran complejidad debido a que muchas de estas variantes requieren de la metodología molecular, la misma que no está disponible en todos los países; por lo que los sistemas de sangre podrían haber adoptado varias estrategias de detección cuyo conocimiento sería útil en otras regiones que no disponen de tecnologías más sensibles.

Por otro lado se considera que el fenotipo D débil es de inmunogenicidad baja y no provocaría la producción de anticuerpos anti-D (Trucco, 2016) ; por lo tanto, para determinar si es necesario identificar la variante D débil de forma inequívoca se propone la presente revisión bibliográfica que aporte con la información y estrategias factibles para una futura implementación a nivel nacional.

1.3.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Con estas referencias se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué importancia clínica tiene la detección de la variante D débil para un correcto manejo de las personas portadoras de esta variante en el campo de la medicina transfusional y obstétrica?

1.4.OBJETIVOS

1.4.1. Objetivo General

Analizar en la literatura actual la importancia clínica de la identificación de la variante D débil en la población para evitar aloinmunización en transfusiones y durante el embarazo.

1.4.2. Objetivos Específicos

- Establecer la importancia de la identificación del antígeno D débil en la población general de acuerdo revisión bibliográfica de artículos científicos.
- Analizar las causas que impiden la detección del antígeno D débil en algunos sistemas de salud y las estrategias implementadas para evaluar su presencia de acuerdo con la revisión bibliográfica de artículos científicos.
- Identificar las principales metodologías utilizadas para la identificación del antígeno D débil y su implementación de acuerdo con la revisión bibliográfica de artículos científicos.

1.5. Delimitación del estudio

La presente revisión bibliográfica narrativa se centrará únicamente en las variantes D débil reportadas en la literatura y la importancia de su detección en la población. La bibliografía seleccionada de fuentes primarias serán artículos científicos publicados en PUBMED, Scielo, Informes de Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB), Asociaciones científicas de inmunohematología durante el periodo 2010 al 2021 y bibliografía de fuentes secundarias como trabajos de tesis. No abarca todas las variantes de D.

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo de estudio

El estudio es de tipo narrativo y descriptivo, se realizó una revisión bibliográfica de artículos académicos y revistas de interés clínico para la detección de la variante D débil en el campo de la medicina transfusional y obstetricia; el periodo de la revisión bibliográfica pertenece a la literatura publicada entre 2010 al 2021 por ser el periodo donde se inicia la investigación del antígeno D débil.

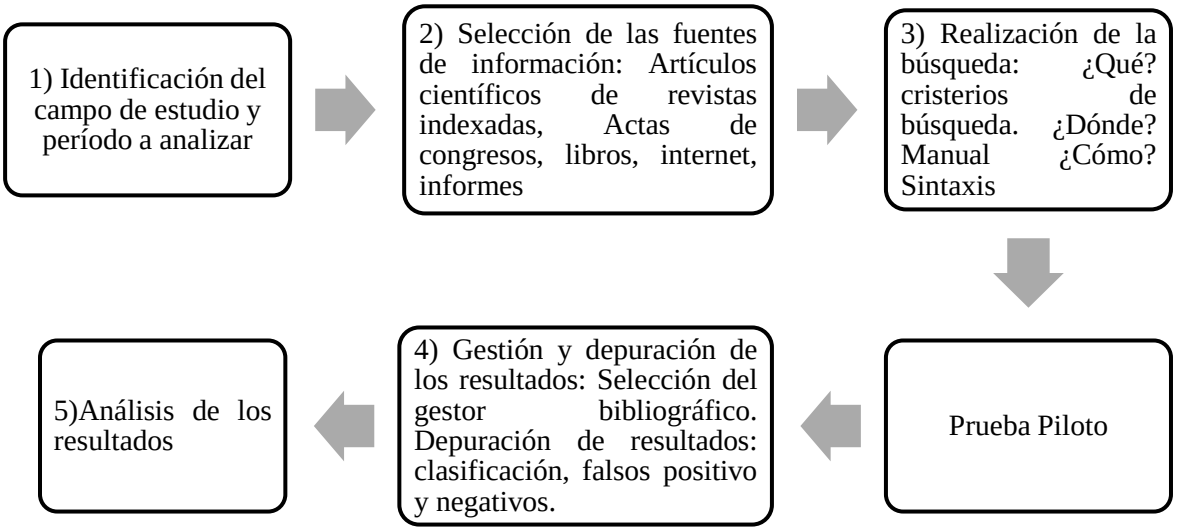
2.2. Identificación del campo de estudio

El presente trabajo tuvo como campo de estudio la inmunohematología e inmunología clínica, la revisión bibliográfica plantea el análisis de las variantes D débil y el estímulo al sistema inmune que le confiere su importancia clínica.

2.3. Proceso de revisión bibliográfica

Con el fin de responder a la pregunta de investigación planteada, se empleó las fases del proceso de una revisión bibliográfica, recomendado por Medina, Marín y Alfalla (2010) (Figura 1).

Figura 1.*Fases del proceso de revisión bibliográfica*



Nota. La imagen incluye las fases del proceso de revisión bibliográfica en Working Papers on Operations Management. De Carmen Medina, Juan Marín y Rafaela Alfalla, 2010. (https://doi.org/10.4995/wpom.v1i2.786).

2.4. Selección de las fuentes de Información

Para la realización del presente estudio se utilizó como fuente primaria de información artículos de revistas indexadas publicadas en la base de datos PUBMED, SCIELO, SCIENCE DIRECT y GOOGLE ACADEMICO por medio del ingreso a *free full text* que contienen información relacionada a hematología, inmunohematología y banco de sangre, revistas indexadas en PUBMED: *British Journal of Haemathology, Journal of Clinical Laboratory Analysis, Journal of Clinical and Diagnostic Research*; en SCIELO: Revista chilena de obstetricia y ginecología, Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia; en SCIENCE DIRECT: Revista de Hematología, transfusión y terapia celular y en GOOGLE ACADÉMICO: Revista Médica de Trujillo. Por otro lado, se utilizó como fuentes de información secundaria trabajos de tesis de grado relacionados con el tema y que fueron obtenidos de las bases de datos que se encuentra en la hemeroteca de la Biblioteca General de la PUCE (Tabla 1).

Tabla 1. *Fuentes de búsqueda bibliográfica de la hemeroteca virtual de la PUCE.*

Fuente	Dirección URL
PubMed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
Science Direct	https://sciencedirect.puce.elogim.com/
Scielo	https://scielo.org/es/
Google Académico	https://scholar.google.es/schhp?hl=es

2.5. Búsqueda Bibliográfica

Para realizar la búsqueda bibliográfica se utilizó las bases de datos antes mencionadas, teniendo en cuenta que todos los artículos cumplieran con los criterios de inclusión establecidos.

Criterios de Inclusión:

- Artículos relacionados con la detección de la variante D débil en donantes de sangre, mujeres embarazadas o población en general.
- Contenido: Importancia clínica de la detección de variante D débil.
- Población: donantes de sangre, pacientes, mujeres embarazadas
- Tipo de estudio: observacional, reporte de caso y estudios de prevalencia.
- Idioma: inglés/español
- Documento: de acceso libre
- Año: 2010-2021

Criterios de exclusión:

- Artículos que contengan información relacionada con otras variantes D.

2.5.1. Estrategias de Búsqueda y Su Registro

Toda la información recolectada de manera sistemática se ingresa al gestor bibliográfico Mendeley, el mismo que proporciona las referencias bibliográficas; también, se genera carpetas para el almacenamiento y eliminación de la información según los criterios de inclusión y exclusión.

2.5.2. Descriptores MesH

Para la búsqueda electrónica en PUBMED se realizó una búsqueda de texto libre, un lenguaje controlado, palabras claves principales relacionadas con el tema, encabezados de temas médicos, tesauros como la Biblioteca Nacional de Medicina y descriptores MeSH "*Medical Subject Headings*" (Tabla 2); también, se utilizó sinónimos y abreviaciones de los conceptos claves. Por otro lado, también se realizó la búsqueda electrónica en SCIENCE DIRECT, SCIELO y GOOGLE ACADÉMICO con un lenguaje controlado, palabras claves relacionadas con el tema y abreviaciones con los conceptos.

Tabla 2. *Términos MeSH para búsqueda y estructuración de la sintaxis.*

Términos MeSH
Blood Receptors
RhD Phenotypes
Weak D
Blood Donors
Pregnant Women

2.5.3. Operadores Booleanos y de Truncamiento

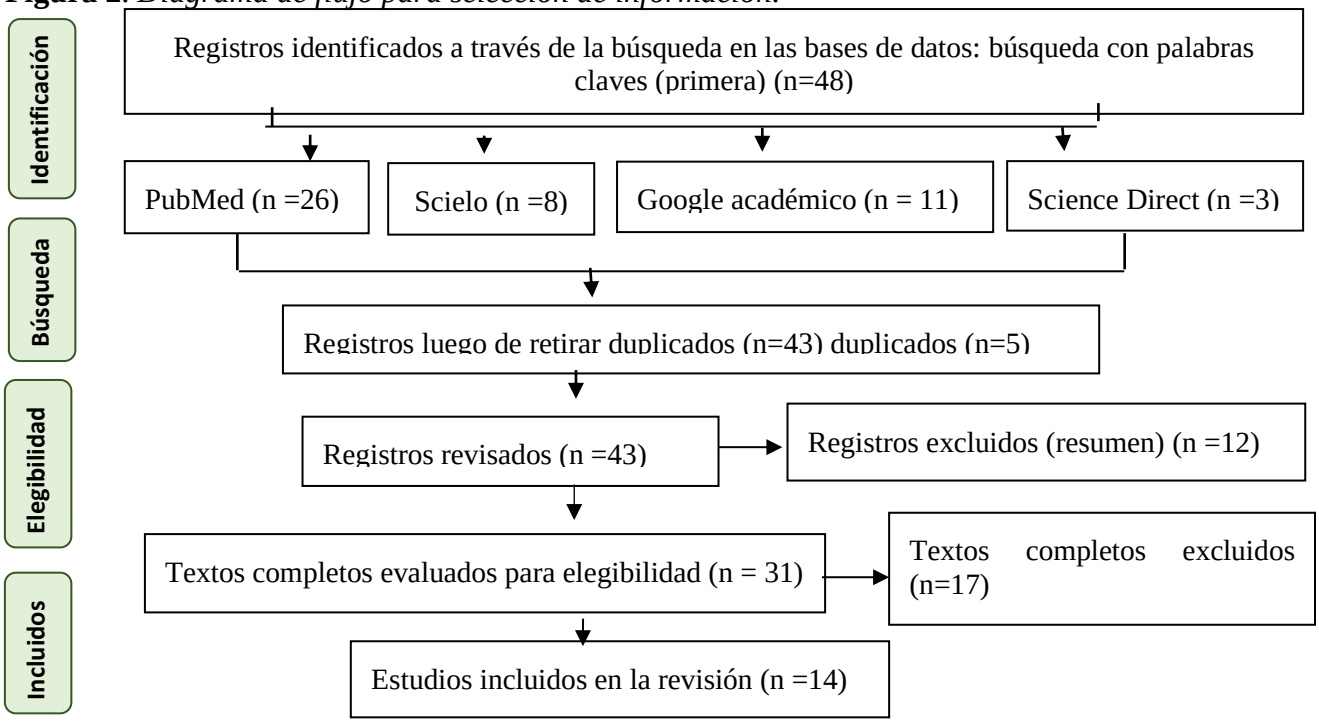
La sintaxis se fundamenta en la construcción de palabras y frases con la aplicación de operadores del sistema booleano como son AND y OR, operadores de proximidad de acuerdo con la base de datos, aplicación de diversos campos para una mejor búsqueda de partes de artículos. Además, para mejorar la búsqueda electrónica en PUBMED, SCIENCE DIRECT, SCIELO y GOOGLE ACADÉMICO se utiliza filtros de búsqueda avanzada como resultados por año, disponibilidad de mensajes de texto y tipo de artículo en base con los criterios de inclusión.

3. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

3.1. Revisión de la información

La revisión y selección de los artículos fue en base al diagrama de flujo de selección de información (Figura 2); se realizaron matrices para el registro de los artículos. De esta manera, de los 48 artículos que fueron seleccionados por título en 4 bases de datos, se eliminaron los artículos duplicados que en total fueron 5, quedando un total de 43 artículos revisados; seguidamente, se realizó la lectura del resumen excluyéndose un total de 12 artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión, mientras que los 31 restantes fueron analizados mediante lectura crítica de texto completo y se aplicó los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente se mantuvieron 14 artículos que fueron analizados en la revisión bibliográfica planteada.

Figura 2. *Diagrama de flujo para selección de información.*



Nota. La imagen incluye el diagrama de flujo para selección de información en Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. De Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2010. (Doi: 10.1371/journal.pmed.1000097)

Fase de identificación: para la fase de identificación se realizó una búsqueda de la información, la misma que consta en una matriz (Anexo 1), donde se puntualiza cual fue la

base de datos utilizada, la estrategia de búsqueda que consistió en la construcción de palabras y frases junto a operadores booleanos; además, la fecha y el número de artículos que se encontraban disponibles.

Fase de exclusión: para la fase de exclusión se realizó una eliminación de todos los artículos duplicados en las bases de datos; también, se eliminó a todos los artículos por resumen y finalmente a los artículos luego de realizar una lectura completa. Esto se registró en una matriz de recolección de información primaria (Anexo 2).

3.1.1. Riesgo de Sesgo

El análisis del riesgo de sesgo es fundamental para la evaluación de la metodología de cualquier tipo de evidencia científica; así como también, para el análisis en estudios individuales. El riesgo de sesgo en la presente revisión bibliográfica narrativa se llevó a cabo mediante la evaluación a través una lista de sesgos con siete dominios correspondientes de cada artículo incluido en la revisión, utilizando los criterios referidos por Alarcón, M. *et al*, 2015 (Tabla 3).

Tabla 3. *Evaluación de sesgos*

Dominio	Valoración de artículos
Sesgo de selección (Generación de la Secuencia - Ocultamiento de la asignación)	No aplica
Sesgo de realización (Cegamiento de los participantes y del personal)	No aplica
Sesgo de detección (Cegamiento de los evaluadores del resultado)	No aplica
Sesgo de desgaste (Datos de resultado Incompletos)	No aplica
Sesgo de notificación (Notificación selectiva de los resultados)	No aplica

3.2. Pasos de depuración y selección de información

La información se presentó de acuerdo con los formatos de extracción de información, los mismos que están relacionados con las variables de estudio; además, se realizó un análisis crítico de la información y una redacción académica para el cumplimiento de los objetivos. Finalmente se realizó la discusión que permita responder a la pregunta de investigación.

Fase de elegibilidad: fue fundamental tomar como referencia una pregunta de investigación para poder obtener los resultados; se debe identificar los cuatro componentes PICO que en relación al estudio realizado son: (P) población que motivó a la investigación realizada, (I) intervención enfocada a determinar qué método se utilizó para la determinación de los fenotipos, (C) comparación de los resultados que obtuvieron los autores y (O) outcome resultados que se obtuvieron por parte de los autores (Santillán, 2010). También, se procede a analizar el texto completo de acuerdo con los lineamientos y criterios STROBE, 2021 (Anexo 3). Todos los artículos excluidos se registraron en el Anexo 4, el mismo que muestra la razón por la cual no se seleccionaron.

Fase de incluidos: una vez que se obtuvo los artículos seleccionados y registrados en el Anexo 5, se procedió a revisar toda la bibliografía para comprobar algún artículo que se haya omitido y que sea de interés para el estudio e incluirlo dentro del grupo de seleccionados si aporta con información fundamental y está dentro de los criterios de inclusión.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El sistema Rh es considerado como un sistema de elevada complejidad, compuesto por más de 50 antígenos diferentes (Cruz et al., 2019). Su identificación está basada en la presencia o ausencia del antígeno D en la membrana de los glóbulos rojos; pero existe ocasiones que debe ser confirmado por la existencia de variantes ocultas que pasan desapercibidas en la tipificación convencional. Los riesgos de la no identificación adecuada de las variantes del antígeno D siguen siendo un problema en los establecimientos que brindan el atención obstétrica y servicio de medicina transfusional (Ayenew, 2021; Ouchari *et al*., 2017).

La revisión bibliográfica realizada se enfoca en la importancia clínica de la identificación de la variante D débil, se obtuvieron 14 artículos seleccionados, los mismos que aportaron con información para el desarrollo del análisis del presente trabajo. Por consiguiente, se presentan los resultados y la discusión obtenidos en base a los objetivos planteados.

4.1 Población.

La población analizada en los artículos seleccionados para este estudio estuvo representada por donantes de sangre, mujeres embarazadas y pacientes tanto de género masculino como femenino. Así Souza *et al*., (2020) reclutó para su estudio un total de 48 donantes de sangre y 29 pacientes, ambos de procedencia brasileña e identificó que 45 donantes eran portadores de la variante D débil mientras que 11 pacientes desarrollaron anticuerpos anti-D lo que indicaba la exposición a transfusiones incompatibles relacionadas con el antígeno D.

La población de estudio de Gupta *et al*., (2016) también incluyó pacientes y donantes de sangre, 3619 muestras fueron evaluadas y de las 117 (3,2%) tipificadas como negativas finalmente 9 (0,25%) fueron identificadas como D débil. De igual manera, Brar *et al*., (2020) realizaron su estudio en donantes de sangre, analizando un total de 6415 muestras y determinando que el 5,14% fueron tipificados como D negativo y de estos el 1,51% fue identificado como D débil.

Por otro lado, Guzijan *et al*., (2019) incluyeron en su estudio otros criterios de selección de donantes entre estos esta la reactividad de la aglutinación que presentaban las muestras luego de realizada la prueba serológica con reactivos monoclonales anti-D, presencia de antígeno CE/ce y la detección e identificación de aloanticuerpos anti-D, reclutando así un total de 177 individuos de Banja y 123 de Belgrado identificando un 17,7% de prevalencia de D débil. Los autores en este estudio expresan la necesidad de considerar aspectos de selección como la reactividad en las pruebas serológicas; además de considerar la existencia de los antígenos C-E que interfieren en la expresión del antígeno D, demostrando de esta forma otras variables que deben ser observadas durante la detección de las variantes D.

De la misma manera Ouchari *et al*., (2017), utilizaron como criterio de selección la fuerza de aglutinación en la prueba serológica de anti-D aplicada de forma rutinaria a donantes de sangre; y mediante una selección al azar, analizaron un total de 3431 donaciones identificando a 1390 (10,35%) como negativas para el antígeno D y de estas 67 (0,50%) se clasificaron finalmente como D débil. Lamba *et al.*, (2017) por su parte también determinó una prevalencia de 0,06% de D débil en su población de estudio formada por donantes de sangre de procedencia hindú bajo los mismos criterios de selección, siendo casi la misma que Krishna *et al*., (2015) al presentar una prevalencia de 0.07% en donantes y 0.06% en pacientes también de procedencia hindú; mientras que Makroo *et al*., (2010) toma en consideración la presencia de anticuerpos irregulares relacionados con el sistema Rh y analiza a 84 072 donantes provenientes de varias regiones de la India identificando una prevalencia de 0,01%; a pesar de considerarse un resultado no significativo, el autor menciona que existe una elevado hallazgo de aloinmunización por el antígeno D.

Por otra parte, Maryam *et al*., (2021) realizó su estudio con una población de 830 mujeres embarazadas mediante la técnica de muestreo convencional, también incluyó a donantes de sangre elegidos al azar obteniendo un total de 4482 participantes todos provenientes del noroeste de Nigeria, identificaron una prevalencia del 4,2% de Rh D negativo y de estos el 10,6% (20) fueron portadores del antígeno D débil y así se introduce la existencia de subtipos de D de acuerdo a la presencia de otros antígenos del sistema Rh (CE/ce) que complica aún más la disponibilidad de sangre compatible; dato que fue corroborado en el estudio realizado en Ecuador por Gallegos y Chiriboga, (2020) que

identificaron la existencia de donantes portadores tanto de la variante D como de subtipos en donantes de sangre.

Otro aspecto que se menciona en el estudio de El Wafi *et al*., (2016) es la relación entre la prevalencia del antígeno D débil y la migración de la población marroquí; estudio que se complementa con el de Gupta *et al*., (2016) donde muestran que la incidencia de D débil varía en diferentes poblaciones de acuerdo al lugar geográfico, introduciendo así la importancia del conocimiento del origen étnico para la tipificación de D débil ya que se podría distinguir el probable genotipo, se podría mantener un cálculo de probabilidad de frecuencias de genotipos dentro de una misma población y la disponibilidad de sangre correcta para pacientes con necesidades crónicas de transfusión como es el caso del estudio de Gupta *et al*., (2016) donde la población del norte de la India presenta alta prevalencia de talasemia; siendo un aspecto que debe considerarse especialmente en países multiétnicos y pluriculturales como Ecuador.

El análisis de los artículos seleccionados determina que el estudio de la variante D débil es importante en la población especialmente de donantes de sangre, pacientes y mujeres embarazadas, además de considerar que existen grupos étnicos con una amplia variabilidad genética que conlleva a complicaciones en la detección del antígeno D débil con significativas implicaciones en individuos portadores de esta variante que constituyen un riesgo de aloinmunización y finalmente que debe observarse la existencia de otras variables que interactúan para la identificación de esta variante de D como el grado de aglutinación y el fenotipo del sistema Rh. (Tabla 4)

Tabla 4. Población relacionada en la detección de D débil.

Autor (es)	Título del artículo	Población de estudio	Procedencia	Propósito de la investigación	Porcentaje de detección D débil
Souza TC; Cruz BR; Costa SS; Chiba AK; Barros MMO; Langhi DM; Bordin JO.	RHD and RHCE molecular analysis in weak D blood donors and in patients with Rh antibodies against their own corresponding Rh antigen.	Donantes de sangre Pacientes	Brasil	Transfusiones de sangre más seguras	53%
Brar RK; Shaiji PS; Sehgal S.	Testing for weak D Antigen: Spectrum and its applied role in rhesus-negative transfusions in Andaman and Nicobar Islands	Donantes de sangre	Port Blair y las islas adyacentes de Andaman y Nicobar	Evitar riesgo de aloinmunización	0,15%
Guzijan G; Jovanovic S; Pavlovic N; Djilas I; Lilić M.	Implementation of Molecular RHD Typing at Two Blood Transfusion Institutes from Southeastern Europe	Donantes de sangre	Banja Luka y Belgrade	Importante en medicina transfusional y EHRN	17,7%
Ouchari M; Srivastava K; Romdhane H; Jemni S; Flegel WA.	Transfusion strategy for weak D Type 4.0 based on RHD alleles and RH haplotypes in Tunisia	Donantes de sangre	Túnez	Aplicar estrategias transfusión	0,50%
Gupta A; Mirza S; Khurana S; Singh R; Chaturvedi S; Singh B.	Enigmatic Weak D antigen: An Experience in a Tertiary Care Hospital of East Delhi	Pacientes y donantes	Delhi	Riesgo de aloinmunización	0,25%
Ouchari M; Romdhane H; Chakroun T; Abdelkefi S; Houissa B; Hmida S; Yacoub SJ.	Weak D in the Tunisian population	Donantes de sangre	Túnez	No existen datos de frecuencias de los tipos D débiles en población	1,76%
Makroo R; Raina V; Chowdhry M; Bhatia A; Gupta R; Rosamma NL.	Weak D prevalence among Indian blood donors	Donantes de sangre	India	Riesgo de aloinmunización	0,01%
Gallegos C; Chiriboga R.	Prevalencia del antígeno D “débil” y su clasificación fenotípica en donantes voluntarios de sangre	Donantes de sangre	Ecuador	Evitar inmunización Mejorar planificación en servicios de medicina transfusional	2,02%

…continua

...continua

Autor (es)	Título del artículo	Población de estudio	Procedencia	Propósito de la investigación	Porcentaje de detección D débil
Maryam D; Mukhtar I; Yusuf A; Salisu AI.	High prevalence of serological weak D phenotype and preponderance of weak D type 4.0.1. genetic variant in a Nigerian population: implications for transfusion practice in a resource-limited setting	Donantes de sangre y mujeres embarazadas de entre 26,50 ± 5,79 años	Nigeria	Menor disponibilidad de glóbulos rojos RhD- para transfusión	10,60%
Kanwar R;Awasthi S; Dutta S.	Detection of Weak Rh D (DU) Phenotype among Blood Donors	Donantes de sangre	Brasil	Riesgo de aloinmunización	0.19%
EL Wafi M; EL Housse H; Nourichafi N; Bouisk Kamal; Benajiba M; Habti N.	Prevalence of weak D phenotype among D negative C/E+ blood donors in Morocco	Donantes de sangre	Marruecos	Transfusiones seguras	15,87%
Krishna G; Babu K; Arun R; Jothibai, D.	A study on Rh incompatibility and frequency of weak D among blood donors and patients at a tertiary care referral teaching hospital in Tirupati, Andhra Pradesh	Pacientes y donantes	Tirupati, Andhra Pradesh	Evitar sensibilizaciones y reducir la inmunoprofilaxis	Donantes de sangre 0.07% Pacientes 0.06%
Lamba H; Kaur K; Kaur K; Vij A.	Prevalence of Weak D (Du) in blood donors in a referral teaching hospital	Donantes de sangre	Punjab, India	Evitar EHRN	0.06%

4.2 Análisis bibliográfico de la importancia de la detección del antígeno D débil

En medicina transfusional la identificación de los antígenos eritrocitarios debe ser inequívoca especialmente los relacionados con el Sistema Rh por su elevada antigenicidad que ocasiona reacciones adversas a la transfusión y la EHRN.

Maryam *et al*., (2021) enfatizan la necesidad de determinar los fenotipos del sistema Rh en hospitales debido a la elevada proporción de donantes de sangre portadores del antígeno D débil que se pasan por alto durante la tipificación serológica, conduciendo a una aloinmunización en receptores D negativo , afirmación que corrobora Souza Silva *et al*., (2020), detallando en su estudio que también se han detectado identificaciones erróneamente como Rh D negativo en hemocomponentes de donantes portadores del antígeno D débil a esto se suma que la sospecha de ser portadores de variantes de D únicamente ocurre cuando se produce la aloinmunización por lo que es necesario implementar estrategias para la detección de esta variante, aspecto que lo confirma Guzijan *et al*., (2019), al indicar que debe evitarse tipificaciones erróneas y prever así una aloinmunización en receptores D negativo y Brar *et al*., (2020), quienes también concluyen que la falta de identificación de D débil afecta a mujeres en edad fértil por la elevada probabilidad de generar una enfermedad hemolítica del recién nacido y pone énfasis en que los individuos con antígeno D débil deben ser considerados como D positivo al ser donantes y como receptores D negativo, al igual que Souza Silva *et al*., (2020) y Guzijan *et al*., (2019) quienes también señalan que un inadecuado etiquetado de los hemocomponentes de donantes portadores de D débil como Rh D negativo, expone no solamente a mujeres embarazadas, sino también a todos los pacientes de sufrir una aloinmunización, consideraciones que refuerzan Makroo *et al*., (2010) y Krishna *et al*., (2015), determinando que pacientes con D débil deben ser considerados D negativo y asegurar de esta manera que reciban transfusiones compatibles.

Gallegos y Chiriboga, (2020), también afirman la necesidad de identificación de esta variante ya que existe una falta de estandarización del algoritmo para su detección en servicios de medicina transfusional; además, se ha establecido que el contacto de 800-1.500 antígeno/células de sangre tipificada como D débil puede estimular al sistema inmune y producir la formación de anticuerpos de importancia clínica.

Otro aspecto de la importancia de la tipificación correcta del antígeno D que Maryam *et al*., (2021), consideran, es que mujeres embarazadas y tipificadas erróneamente como D negativo además de ocasionar la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido a causa del paso de aloanticuerpos IgG maternos por medio de la placenta y la Enfermedad Hemolítica del Feto con la posible muerte fetal por la producción de anti-D si la paciente ha tenido embarazos anteriores con fetos RhD positivo; también, recibirían erróneamente inmunoglobulina anti-D aumentando los costos de medicación para la familia y disminuyendo las dosis para las mujeres que lo requieren, además que en países de recursos bajos se incrementan los costos logísticos al buscar unidades de hemocomponentes Rh D negativo para mujeres portadoras de fenotipos D débil erróneamente tipificadas como D negativo.

Por eso, Souza Silva *et al.*, (2020) y Guzijan *et al*., (2019) señalan que un inadecuado etiquetado como RhD negativo, expone no solamente a mujeres embarazadas, sino también a todos los pacientes al riesgo de sufrir una aloinmunización si no se maneja una adecuada terapia transfusional.

Actualmente en varios países del mundo como Estados Unidos y Ecuador se ha introducido la inmunoprofilaxis Rh como alternativa para prevenir enfermedades por transfusión en mujeres embarazadas; sin embargo, la administración de inmunoglobulina anti-D a mujeres resulta ser a veces innecesaria y costosa, sobre todo en países de bajos ingresos, como se observa en el estudio de Kacker *et al*., (2015) donde el costo que se asocia a las pruebas de laboratorio incluidas las del análisis molecular es menor comparado con el proceso de inmunoprofilaxis; estudio que se complementa con el de Gallegos Barrera y Chiriboga Ponce, (2020) donde hacen referencia al uso de tipificación molecular para eliminar el uso de tratamientos innecesarios de inmunoglobulinas Rh; así como también, evitar el desabastecimiento de los bancos de sangre por el uso de concentrados de glóbulos rojos RhD negativo. Si se aplica una adecuada identificación de las variantes de D, se podría obtener una mejor gestión en procesos transfusionales y mejor atención al paciente (Lamba *et al*., 2017; Ouchari *et al*., 2015).

Por otro lado, Ouchari *et al*., (2015), introduce la existencia de subtipos de antígenos D débil que pueden ocasionar problemas de inmunización en mujeres

embarazadas de tal manera que aumenta la necesidad de una correcta tipificación y seguimiento como estrategia de prevención de efectos adversos durante el embarazo, este hallazgo es corroborado por Makroo *et al*., (2010), quien afirma que existen mujeres o pacientes portadores de subtipos de D débil pero suma su investigación el hecho de que pueden recibir sangre Rh D positivo sin sufrir de aloinmunización esto ayuda al mantenimiento del stock de hemocomponentes Rh D negativo exclusivo para receptores del mismo tipo.

EL Wafi *et al*., (2016) concluyeron que el 50% de las aloinmunizaciones están relacionadas con las variantes de D especialmente a D débil por lo que sugiere la implementación de la correcta tipificación; Lamba *et al*., (2017), establece que a pesar de existir bajas prevalencias de donantes D débil su correcta identificación evitó problemas postransfusionales. De igual manera, El Housse *et al*., (2019) llega a la conclusión que utilizando tipificación serológica tanto para el antígeno D como para evidenciar la presencia de la variante D débil y el posterior análisis molecular de aquellos individuos D débil positivo; se podría realizar una selección adecuada de productos sanguíneos y la reducción considerable del uso de sangre RhD negativo, brindando así una mayor seguridad a las personas portadoras de esta variante y que sean transfundidos con sangre RhD positivo, conservando de esta manera hasta un 5 % la sangre D negativo para pacientes RhD negativo en estado crítico.

El análisis bibliográfico realizado corrobora la importancia de la identificación del antígeno D débil al ser en su mayoría estudios de casos existe un mayor énfasis en el manejo de donantes, pacientes y mujeres embarazadas además de ofrecer alternativas para mantener el stock de sangre D negativo que es escasa y debe ser utilizada únicamente en individuos confirmados como D negativo (Tabla 5).

Tabla 5. Importancia de la identificación del antígeno D débil por autor.

Autor (es)	Título del artículo	Tipo de estudio	Descripción de importancia
Maryam D; Mukhtar I; Yusuf A; Salisu AI.	High prevalence of serological weak D phenotype and preponderance of weak D type 4.0.1. genetic variant in a Nigerian population: implications for transfusion practice in a resource-limited setting	Estudio descriptivo transversal	• Evitar la escasez de glóbulos rojos RhD negativos. • Evitar aloinmunización. • Prevenir la Enfermedad Hemolítica del Recien Nacido. • Reducir la administración innecesaria y costosa de inmunoglobulina anti-D a mujeres embarazadas.
Souza TC; Cruz BR; Costa SS; Chiba AK; Barros MMO; Langhi DM; Bordin JO.	RHD and RHCE molecular analysis in weak D blood donors and in patients with Rh antibodies against their own corresponding Rh antigen.	Estudio de casos	• Prevenir aloinmunización en el receptor RhD negativo. • Evitar la formación de anticuerpos clínicamente significativos que causen reacciones transfusionales
Brar RK; Shaiji PS; Sehgal S.	Testing for weak D Antigen: Spectrum and its applied role in rhesus-negative transfusions in Andaman and Nicobar	Estudio prospectivo	• Mejorar la transfusión en pacientes con necesidades crónicas de transfusión de sangre
Guzijan G; Jovanovic S; Pavlovic N; Djilas I; Lilić M.	Implementation of Molecular RHD Typing at Two Blood Transfusion Institutes from Southeastern Europe	Estudio de casos	• Impedir terapias de transfusión inadecuada. • Disminuir riesgo de aloinmunización en pacientes que reciben componentes sanguíneos
Ouchari M; Srivastava K; Romdhane H; Jemni S; Flegel WA.	Transfusion strategy for weak D Type 4.0 based on RHD alleles and RH haplotypes in Tunisia	Estudio de casos	• Aplicación de estrategias de transfusión que mitiguen reaccione postransfusionales.
Gupta A; Mirza S; Khurana S; Singh R; Chaturvedi S; Singh B.	Enigmatic Weak D antigen: An Experience in a Tertiary Care Hospital of East Delhi	Estudio prospectivo	• Evitar problemas de desabastecimiento y reacciones postransfusionales en los bancos de sangre
Kacker S, Vassallo R, Keller MA, Westhoff CM, Frick KD, Sandler SG, Tobian AA.	Financial implications of RHD genotyping of pregnant women with a serologic weak D phenotype.	Estudio de casos	• Disminuir los costos generales de prácticas inmunoprofilacticas en mujeres embarazadas.

…continua

…continua

Autor (es)	Título del artículo	Tipo de estudio	Descripción de importancia
Ouchari M; Romdhane H; Chakroun T; Abdelkefi S; Houissa B; Hmida S; Yacoub SJ.	Weak D in the Tunisian population	Estudio de casos	• Prevenir el riesgo de aloinmunización en mujeres embarazadas por subtipo de D débil.
Makroo R; Raina V; Chowdhry M; Bhatia A; Gupta R; Rosamma NL.	Weak D prevalence among Indian blood donors	Estudio de casos	• Evitar el riesgo de aloinmunización entre receptores de hemocomponentes.
Gallegos C; Chiriboga R.	Prevalencia del antígeno D "débil" y su clasificación fenotípica en donantes voluntarios de sangre	Estudio descriptivo transversal	• Elimina el uso de inmunoglobulinas Rh en presencia de D débil. • Evitar el desabastecimiento de los bancos de sangre por la limitación del uso de sangre RhD negativa
Kanwar R;Awasthi S; Dutta S.	Detection of Weak Rh D (DU) Phenotype among Blood Donors	Estudio de casos	• Reducir las posibilidades de aloinmunización.
EL Wafi M; EL Housse H; Nourichafi N; Bouisk Kamal; Benajiba M; Habti N.	Prevalence of weak D phenotype among D negative C/E+ blood donors in Morocco	Estudio de casos	• Selección adecuada de productos sanguíneos. • Prevenir la enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido relacionada con anti-D
Krishna G; Babu K; Arun R; Jothibai, D.	A study on Rh incompatibility and frequency of weak D among blood donors and patients at a tertiary care referral teaching hospital in Tirupati, Andhra Pradesh	Estudio de casos	• Adecuado etiquetado de hemocomponentes tanto para el donante como al paciente.
Lamba H; Kaur K; Kaur K; Vij A.	Prevalence of Weak D (Du) in blood donors in a referral teaching hospital	Estudio de casos	• Mejorar atención al paciente. • Prevenir aloinmunización en los receptores de sangre.

4.3. Causas que impiden la detección del antígeno D débil.

El antígeno D débil se presenta como una expresión cuantitativa reducida de la proteína RhD, consecuencia de sustituciones en lo dominios transmembrana o intracelular de la proteína (Maryam *et al*., 2021), adicionalmente su expresión se ve afectada por la existencia de otros antígenos del sistema Rh (CE/ce) todo esto influye en su identificación Gallegos y Chiriboga, (2020) y la elección del método para ser utilizado.

Maryam *et al*., (2021), reconoce que la seguridad transfusional está implicada por los recursos limitados para disponer sangre segura especialmente por la falta de pruebas de rutina para fenotipos del sistema Rh y variantes de D débil, pasando desapercibidos los donantes portadores de D débil, adicional a esto se suman sistemas de salud débiles y con escaso stock de sangre lo que promueve utilización de hemocomponentes disponibles en ese instante. Por otro lado, Souza Silva *et al*., (2020) afirma que la interpretación del antígeno D débil por su baja densidad de antígenos resulta compleja al utilizar metodologías serológicas de baja sensibilidad volviéndolo indetectable, por otro lado, en pacientes de patologías como anemia falciforme, afrodescendientes y mestizaje se han encontrado variantes que solo se detectan con técnicas moleculares complicando aún más la identificación de las variantes de D débil, aspecto que lo corrobora Brar *et al*., (2020), indicando que a pesar de que esta forma débil de antígenos D puede reaccionar con el reactivo serológico anti-D monoclonal utilizado en la rutina de los bancos de sangre y hospitales algunos subtipos no son detectados; sin embargo la introducción de técnicas moleculares sigue siendo un visión para el futuro en países de bajos recursos.

Guzijan *et al*., (2019), sugieren que las muestras que son tipificadas inicialmente como D negativo sean confirmadas con técnicas moleculares modificando el algoritmo utilizado actualmente y propone la obligatoriedad de la prueba, aspecto que no podría ser acatado a nivel de todos los países incluido Ecuador por las limitaciones financieras que ha dejado la pandemia de la COVID-19, adicionalmente Kacker *et al*., (2015) afirma que la genotificación del Rh es necesaria pero no existe en el mercado precios establecidos; además, de la amplia variabilidad genética de alelos RhD que estaría complicando más el diseño de identificación de fenotipos D débiles, puesto que solamente algunos alelos están asociados a riesgo de aloinmunización. No obstante, su estudio demostró que la aplicación de genotipificación tiene un gran valor clínico para el manejo de la aloinmunización en

mujeres embarazadas, sin embargo, los cargos financieros no están definidos. Makroo *et al*., (2010) también menciona que la falta de inclusión y utilización de métodos moleculares y el uso rutinario de pruebas serológicas para identificación de D débil, probablemente es debido a los costos de la metodología, por otra parte, Gallegos y Chiriboga, (2020) enfatizan la falta de estandarización tanto en el algoritmo como en el uso de reactivos para la detección del antígeno D débil.

Kanwar *et al*., (2018) consideran un cambio en la detección de individuos D negativo lo que deberá ser analizado para su aplicación en otros laboratorios, pero no considera necesario la detección de D débil. De igual manera, una causa fundamental que impide la identificación del antígeno D débil es la falta de relevancia que se le asigna a la identificación de este antígeno, como se observa en el estudio de Brar *et al*., (2020) donde no se requiere una prueba de antiglobulina pero los pacientes se clasificarán como D negativos y recibirán una transfusión inocua de sangre RhD negativo. De igual modo, la AABB establece que la prueba para D débil es innecesaria cuando se evalúa a la paciente y de esta manera promueve el tratamiento conservador de las mujeres como RhD negativo. EL Wafi *et al*., (2016), mencionan que a pesar de que las pruebas serológicas no son perfectas, la inclusión de genotipificación debe ser analizada, ya que es fundamental la selección apropiada de la metodología a ser implementada considerando las limitaciones de cada país y región.

En consecuencia, todos los centros de transfusión mantienen un algoritmo de tipificación diferente, causando que se pasen por alto una proporción significativa de personas tipificadas erróneamente como D negativo; sobre todo, resulta peligroso para receptores y mujeres embarazadas, donde deberían contar con prácticas estandarizadas con procedimientos y políticas que garanticen la detección óptima del antígeno D débil. Además, el Colegio Americano de Patología, 2012, demostró que una de las causas principales tanto para aquellos pacientes con implicaciones de salud como para mujeres embarazadas que presentan el antígeno D débil, es la falta de prácticas consistentes para su manejo *(*Kacker *et al*., 2015).

Finalmente de este análisis se puede deducir que tanto las pruebas como metodologías a ser implementadas deben pasar por varios filtros como la idoneidad, la

sensibilidad, especificidad, costos y disponibilidad en cada país, aspectos que los convierte en barreras para la detección apropiada de las variantes del antígeno D; además, el conocimiento por parte del personal del sistema de salud que lo reconozca como importante para evitar reacciones adversas a la transfusión y enfermedad hemolítica del recién nacido y sobre todo para un correcto manejo del stock de hemocomponentes en los bancos de sangre actualmente afectados por la COVID-19 (Tabla 6).

Tabla 6. Causas que impiden la detección del antígeno D débil.

Autor (es)	Título del artículo	Algoritmo de detección	Causas que impiden la detección
Maryam D; Mukhtar I; Yusuf A; Salisu AI	High prevalence of serological weak D phenotype and preponderance of weak D type 4.0.1. genetic variant in a Nigerian population:	1. Tipificación RhD usando reactivos anti-D monoclonales. 2. Para RhD negativos: Prueba serológica de antiglobulina indirecta para D débiles. 3. Para D débiles positivos: genotipificación de D débil por PCR-SSP.	Inadecuados servicios de transfusión en el país.
Souza TC; Cruz BR; Costa SS; Chiba AK; Barros MMO; Langhi DM; Bordin JO.	RHD and RHCE molecular analysis in weak D blood donors and in patients with Rh antibodies against their own Rh antigen.	1. Tipificación RhD usando tarjetas de gel de hemaglutinación ABO / Rh. 2. Tipificación del antígeno RhCE, mediante prueba de antiglobulina directa. 3. Análisis molecular de RhD y RhCE.	Utilización de metodologías con baja sensibilidad.
Brar RK; Shaiji PS; Sehgal S.	Testing for weak D Antigen: Spectrum and its applied role in rhesus-negative transfusions in Andaman and Nicobar Island.	1. Tipificación RhD usando reactivos anti-D monoclonales. 2. Para RhD negativos: Prueba serológica de antiglobulina indirecta para D débiles.	No disponibilidad de pruebas moleculares para la determinación de tipos D débiles No consideran importante realizar pruebas para identificar D débil.
Guzijan G; Jovanovic S; Pavlovic N; Djilas I; Lilić M.	Implementation of Molecular RHD Typing at Two Blood Transfusion Institutes from Southeastern Europe	1. Para RhD negativos: Prueba serológica usando IgM / IgG monoclonal anti-D. 2. Para tipos sospechosos de variante D: Prueba serológica usando IgM / IgG monoclonal anti-D. 3. Para muestra serológicamente D–, C / E +: adsorción de anticuerpos anti-D policlonales humanos y elución ácida. 4. Análisis molecular por PCR-SSP.	Algunos antígenos D débiles no pueden ser detectadas mediante técnicas serológicas de rutina.

…continua

continua

Autor (es)	Título del artículo	Algoritmo de detección	Causas que impiden la detección
Kacker S, Vassallo R, Keller MA, Westhoff CM, Frick KD, Sandler SG, Tobian AA.	Financial implications of RHD genotyping of pregnant women with a serologic weak D phenotype.	Estrategia conservadora: 1. Para RhD negativos: riesgo de aloinmunización. Estrategia alternativa: 1. Para RhD negativos: genotipificación	No consideran importante realizar pruebas para identificar D débil.
Makroo R; Raina V; Chowdhry M; Bhatia A; Gupta R; Rosamma NL.	Weak D prevalence among Indian blood donors	1. Tipificación RhD usando reactivos anti-D monoclonales. 2. Para RhD negativos: Prueba serológica de antiglobulina indirecta para D débiles.	Falta de aplicación de pruebas moleculares
Gallegos C; Chiriboga R.	Prevalencia del antígeno D "débil" y su clasificación fenotípica en donantes voluntarios de sangre	1. Tipificación RhD. 2. Para RhD negativos: Prueba de antiglobulina humana (Coombs) 3. Identificación de los antígenos C, c, E, e.	Falta de estandarización de la tipificación del antígeno D
Kanwar R;Awasthi S; Dutta S.	Detection of Weak Rh D (DU) Phenotype among Blood Donors	1. Tipificación RhD usando reactivos anti-D monoclonales. 2. Para RhD negativos: Prueba serológica de antiglobulina indirecta para D débiles.	Mantener la idea errónea de que las personas con fenotipos débiles no pueden producir anti-D.
EL Wafi M; EL Housse H; Nourichafi N; Bouisk Kamal; Benajiba M; Habti N.	Prevalence of weak D phenotype among D negative C/E+ blood donors in Morocco	1. Tipificación RhD usando reactivos anti-D monoclonales. 2. Identificación de los antígenos C, c, E, e. 3. Para RhD negativos: Prueba serológica de antiglobulina indirecta y prueba de papaína para D débiles.	Falta de aplicación de pruebas moleculares

Se observa que 4 autores mencionan la falta de aplicación de técnicas moleculares; 2 una falta de estandarización algorítmica para la tipificación del antígeno RhD con la consiguiente deficiencia en los servicios de bancos de sangre.
Los autores de 2 artículos no consideran necesario la tipificación de D débil y un autor menciona que el hecho de la falta de tipificación de D débil se debe a que se mantiene la idea errónea de que las personas con fenotipos débiles no pueden producir anti-D.

4.4 Metodologías utilizadas para la identificación del antígeno d débil

Alrededor de diversos países del mundo en los que se fundamenta la presente revisión bibliográfica como Nigeria, Tunéz, Egipto, Delhi y el sureste de Europa, la tipificación rutinaria de D en medicina transfusional involucra la tipificación serológica seguido del análisis molecular para aquellas muestras D negativas; sin embargo, se puede observar que, en países como Brasil, Ecuador y la India únicamente se realiza la tipificación serológica a través del uso de reactivos anti-D y para poder identificar a las personas portadoras del antígeno D débil se aplican la pruebas de antiglobulina indirecta (IAT) o Coombs. La inclusión de pruebas moleculares constituye una visión a largo plazo que se debe a varios factores especialmente la situación económica y disponibilidad de reactivos en países en vías de desarrollo.

El análisis serológico se considera imprescindible para la identificación de RhD y como tal es el primer análisis que se realiza a los pacientes en servicios de medicina transfusional y obstetricia; como se puede observar en el caso de Maryam *et al*., (2021) en este estudio recomiendan un algoritmo de detección y reclutamiento de mujeres embarazadas y donantes portadores del antígeno D débil, este consiste en la utilización de pruebas serológicas como el uso del reactivo con anti-D monoclonal y antiglobulina humana IgG (IAT) y finalmente la genotipificación molecular para los subtipos D débil. Brar *et al*., (2020) también confirman la utilización de pruebas serológicas para la detección de esta variante pero enfatiza que debe utilizarse reactivos serológicos que tengan la capacidad de detectar todos los fenotipos de D, especialmente los tipos más débiles y recomienda el uso de otras pruebas de laboratorio como elución y absorción, además introduce el uso de pruebas para fenotipos del sistema Rh (CDE) en tarjetas de gel con el propósito de conocer la frecuencia en la población especialmente en grupos étnicos y su relación con los tipos de D débil. Makroo *et al*., (2010) por su lado, mantiene el uso de pruebas de hemaglutinación en tubo, pero reconoce que se debe seguir pasos extras para detectar la variante D débil como es la prueba IAT.

Por otro lado, Guzijan *et al.*, (2019) analizaron la implementación de pruebas moleculares para la detección de variantes del antígeno D en dos institutos de transfusión de sangre lo que resulto exitoso, sin embargo, no descartaron el uso de pruebas serológicas

con reactivos anti-D, IAT y fenotipos del Rh y de esta manera con los resultados obtenidos se sugieren la obligatoriedad de pruebas moleculares especialmente en aquellos donantes con resultados D negativos y presencia de fenotipos C y E. En contraste, Ouchari *et al*., (2017) promueve la utilización de pruebas moleculares para la identificación de los tipos y subtipos del antígeno D débil que pasan desapercibidos en las pruebas serológicas utilizadas en el testeo inicial; mientras que en el estudio de Anshu *et al*., (2016) mantienen que la identificación de las variantes D débil por pruebas moleculares es útil y ayuda a la resolución de discrepancias serológicas, pero su interpretación es difícil por la existencia de un sinnúmero de alelos, por lo que promueve el uso de pruebas serológicas en tubo y tarjetas de gel, similar a los estudio realizados por Gallegos y Chiriboga, (2020); Kanwar *et al*., (2018) y Makroo *et al*., (2010), que apoyan la tipificación rutinaria de Rh mediante la técnica en tubo y la confirmación de los resultados D negativo por medio de IAT.

Finalmente, El Wafi *et al*., (2016) considera que para garantizar la seguridad de los pacientes debe utilizarse no sólo pruebas serológicas sino también la fenotipificación de los antígenos del Rh (CE/ce) y determinar las variantes de D que existen en la población para de esa manera seleccionar reactivos y técnicas apropiadas para cada región y país y desarrollar una estrategia de genotipado molecular.

El campo de la medicina transfusional ha evolucionado y las pruebas moleculares han identificado un total de 147 alelos D débil por lo que es necesario e importante incluir estas pruebas en la tipificación de donantes de sangre, sin embargo, los costos son elevados, una alternativa sería la implementación de un laboratorio de referencia centralizado que puedan resolver los casos de discrepancias de grupo sanguíneo e interpretar los resultados obtenidos en la genotipificación de los fenotipos D débil (Sandler *et al*., 2017).

La clasificación apropiada de los fenotipos del antígeno D en mujeres embarazadas es una obligación ética, pero la detección e identificación en pruebas serológicas es complicada debido a las variaciones que presentan los reactivos y la dificultad de escoger adecuadamente cuando no se conoce la prevalencia de las variantes en la población (Bonet *et al*., 2017), a esto se suma que las recomendaciones para tipificar el sistema Rh en mujeres embarazadas, donantes y pacientes está cambiando debido a la introducción de

pruebas moleculares pero de manera selectiva; es decir, cuando existan resultados discrepantes entre dos pruebas serológicas en población con diferencias étnicas y para prevención de aloinmunización en mujeres embarazadas y receptores (Bonet *et al*., 2017). De la misma manera, el uso de dos pruebas serológicas a la vez una automatizada y otra en tubo ayudan a la identificación de casos de personas portadoras de variantes de D (Horn *et al*., 2020). (Tabla 7)

Por consiguiente, la elección de un método de detección del antígeno D está directamente relacionada a la investigación epidemiológica de la población y a la disponibilidad de los reactivos en los países y su factibilidad de uso, este es un tema que requiere ser estudiado y analizado por las autoridades locales y nacionales; sin embargo, el uso de pruebas serológicas iniciales es un importante insumo para detectar el antígeno D.

Tabla 7. Metodologías para identificación del antígeno D débil.

Autor (es)	Procedencia	Metodología	Técnica	Resultados de la detección
Maryam D; Mukhtar I; Yusuf A; Salisu AI.	Nigeria	Pruebas serológicas para RhD	Técnica de tubo convencional	• 189 (4,2%) D- • 4293 (95,8%)D+
		Prueba de antiglobulina indirecta (IAT) para D débil	Técnica de tubo	• 169 (89,4%) D- • 20(10,6%)D débiles +
		Análisis molecular de fenotipos D débiles	PCR cebadora específico	• 15 muestras con variantes D débil
Brar RK; Shaiji PS; Sehgal S.	Andaman y Nicobar	Pruebas serológicas para RhD	Técnica de tubo	• 6085 (94,86%)D + • 330 (5,144%)D -
		Prueba de antiglobulina indirecta (IAT) para D débil	Técnica de tubo	• 5 (1,51%) D débil+
Guzijan G; Jovanovic S; Pavlovic N; Djilas I; Lilić M.	Sureste de Europa	Prueba serológica para D débiles	Técnica de tubo Técnica de gel	
		Prueba de antiglobulina indirecta (IAT) para D débil	Técnica de gel	
		Prueba serológica para variante D	Técnica de tubo Técnica de gel	
		Reevaluación del antígeno D	Técnica de gel	
		Análisis molecular de fenotipos D débiles	PCR cebadora específico	
Ouchari M; Srivastava K; Romdhane H; Jemni S; Flegel WA.	Túnez	Prueba serológica para RhD	Técnica en placa y tubo	• 89,15% D + • 10,35% D-
		Prueba de antiglobulina indirecta (IAT) para D débil	Técnica de tarjetas de gel.	• 0,50% D débil+
		Análisis molecular de fenotipos D débiles	PCR de fluorescencia cuantitativa	• Expresión de fenotipos D débiles.
Gupta A; Mirza S; Khurana S; Singh R; Chaturvedi S; Singh B.	Delhi	Tipificación serológica para RhD	Técnica en placa, tubo y tarjetas de gel.	• 3502 (96,7%) D+ • 118 (3,2%) D-
		Prueba de antiglobulina indirecta (IAT) para identificar D débil	Técnica de tubo y tarjetas de gel.	• 9 (7,6%) del total de D- fueron D débiles.

continua

...continua

Autor (es)	Procedencia	Metodología	Técnica	Resultados de la detección
Ouchari M; Romdhane H; Chakroun T; Abdelkefi S; Houissa B; Hmida S; Yacoub SJ.	Túnez	Pruebas serológicas para RhD	Técnica de tubo y tarjetas de gel.	• 1777 (88,85%)D + • 223 (11,15%) D -
		Análisis molecular	PCR con cebadores específicos	• De 223 D-, 1 muestra amplificada para D débil.
Makroo R; Raina V; Chowdhry M; Bhatia A; Gupta R; Rosamma NL.	India	Pruebas serológicas para RhD	Técnica de tubo	• 13,253 (7,2%) D- • 170,819 (92,8%)D+
		Prueba de antiglobulina indirecta (IAT) para D débil	Técnica de tubo	• De las 13, 253 D-, 16 (0.01%) D débiles +.
Gallegos C; Chiriboga R.	Ecuador	Pruebas serológicas a donantes RhD negativo.	Técnica de tubo y gel	• 1,8 y 2,5% de donantes tipificados como D -
		Prueba de antiglobulina indirecta (IAT) para identificar D débil	Técnica de tubo y gel	• 191 confirmados como D débil (2,02%)
Kanwar R;Awasthi S; Dutta S.		Pruebas serológicas para RhD	Técnica de tubo	• 17.295(89,4%)D+ • 2052 (10,6%) D -
		Prueba de antiglobulina indirecta (IAT) para D débil	Técnica de tubo	• 4 (0,19%) fueron D positivos débiles.
EL Wafi M; EL Housse H; Nourichafi N; Bouisk Kamal; Benajiba M; Habti N.	Nigeria	Pruebas serológicas para RhD	Técnica de tubo	• 1519(9,5%) D-
		Prueba de antiglobulina indirecta (IAT) para D débil	Técnica de elución por adsorción	• 6 muestras identificadas como D débil
Krishna G; Babu K; Arun R; Jothibai, D.	Tirupati, Andhra Pradesh	Pruebas serológicas para RhD	Técnica de tubo	• 43.771 (93,82%)D+ • 2.883(6,18%) D-
		Prueba de antiglobulina indirecta (IAT) para D débil	Técnica en gel	• 30 (1.04%) D débiles +
Lamba H; Kaur K; Kaur K; Vij A.	Marruecos	Pruebas serológicas para RhD	Técnica de tubo	• 12196 fueron D+ • 847 D-
		Prueba de antiglobulina indirecta (IAT)	Técnica en gel	• 8 D débiles +

CONCLUSIONES

Los autores de los 14 artículos analizados establecen la importancia de la detección del antígeno D débil como prevención de una aloinmunización, tratamientos innecesarios en mujeres embarazadas, identificación de subtipos tanto en donantes y pacientes.

Los autores establecen que la falta de detección del antígeno D débil depende de varios factores como la inclusión de nuevas metodologías para su detección como las técnicas moleculares por costos y disponibilidad, además la existencia de una falta de estandarización algorítmica, reactivos serológicos variados y escaso interés en la detección de esta variante de D débil debido a la creencia que no produce aloinmunización, ha dificultado la implementación obligatoria de esta prueba.

Las metodologías serológicas de detección del antígeno D tienen un uso universal mientras que las moleculares solamente están disponibles en algunos países y generalmente en los que funcionan como laboratorios de referencia.

Los autores han puesto de manifiesto los riesgos que implica la falta de detección de las variantes del antígeno D y en este caso de D débil no solo es aspectos económicos sino en reacciones adversas transfusionales y problemas durante el embarazo.

RECOMENDACIONES

Mantener algoritmos diagnósticos que disminuyan la complejidad de detección, especialmente de D débil para evitar aloinmunizaciones y reacciones adversas a la transfusión.

Realizar estudios de costo-beneficio para la implementación de pruebas moleculares que permitirían determinar los tipos de antígeno D débil circulantes en la población ecuatoriana.

Incluir la prueba de detección del antígeno D débil en los laboratorios privados o de primer nivel especialmente en pacientes de género femenino y en estado de gestación.

La posibilidad de crear un laboratorio de referencia que facilite la centralización de pruebas moleculares e identificación de no solo las variantes de D sino de grupos sanguíneos circulantes en la población ecuatoriana.

Realización de investigaciones experimentales que permitan establecer la frecuencia del antígeno D débil y sus tipos en la población ecuatoriana.

BIBLIOGRAFÍA

Aguila, Y., Pacheco, J., Izquierdo, M., Sánchez, P., Benítez, M., & Sánchez, M. de J. (2019). Anti-D gamma globulin and immunoprophylaxis. History, importance, uses and procurement. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, *66*(1), 37–45.

Ayenew, A. A. (2021). Prevalencia del tipo de sangre rhesus D-negativo y los desafíos de la inmunoprofilaxis de rhesus D entre la población obstétrica en Etiopía: una revisión sistemática y metanálisis. *Salud Materna Neonatol Perinatol*, *7*(1). https://doi.org/10.1186 / s40748-021-00129-3.

Bonet, C., Aravechia, M. G., Costa, T., Kutner, J., & Castilho, L. (2017). RHD alleles among pregnant women with serologic discrepant weak D phenotypes from a multiethnic population and risk of alloimmunization. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. https://doi.org/10.1002/jcla.22221

Brar, R. K., Shaiji, P., & Sehgal, S. (2020). Testing for weak D Antigen: Spectrum and its applied role in rhesus-negative transfusions in Andaman and Nicobar Islands. *Instituto de Ciencias Médicas de Las Islas Andaman y Nicobar, Port Blair, Islas Andaman y Nicobar, India*, *32*, 167–170. https://doi.org/10.4103 / tcmj.tcmj_222_18

Brig, R. S. S., Col, J. P. ;, Surg, C. R. S. M. ;, & Dy, C. P. Y. (2013). Proportion of Rh phenotypes in voluntary blood. *Medical Journal Armed Forces India*, *330–334*. http://medind.nic.in/maa/t13/i4/maat13i4p330.pdf

Centeno, A., Jiménez, J. del C., & Martínez, C. (2015). *Comparación de la técnica de aglutinación en tubo con la técnica de micro tipificación en gel para la determinación de los grupos sanguíneos ABO y Rhesus de pacientes atendidos en el Hospital Solidaridad en el periodo de julio –noviembre 2014.* [Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua]. https://repositorio.unan.edu.ni/1030/1/16879.pdf

Cruz, S., Merchán, M. A., Torres, M. F., & Baéz, P. A. (2019). Procedencia y fenotipo del sistema Rh en donantes negativos enun Hemocentro colombiano. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*.

Dezan, M. R., Oliveira, V., Gomes, C., Luz, F., Gallucci, A., Bonifácio, S., Alencar, C., Sabino, E., Pereira, A., Krieger, J., Rocha, V., & Mendrone-Junior, A Dinardo, C. (2018). High frequency of variant RHD genotypes among donors and patients of mixed origin with serologic weak-D phenotype. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, *32*, 2–11. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6817083/

El Housse, H., El Wafi, M., Ouabdelmoumene, Z., Zarati, F., Alid, R., Nourichafi, N., Bouisk, K., Benajiba, M., Férec, C., Fichou, Y., & Habti, N. (2019). Comprehensive phenotypic and molecular investigation of RhD and RhCE variants in Moroccan blood donors. *Blood Transfusion*, *17*, 151–156. https://doi.org/10.2450/2018.0153-18

EL Wafi, M., EL Housse, H., Nourichafi, N., Bouisk, K., Benajiba, M., & Habti, N. (2016). Prevalence of weak D phenotype among D negative C/E+ blood donors in Morocco. *Int J Blood Transfus Immunohematol*, *6*, 3–7. https://doi.org/10.5348 / ijbti-2016-22-OA-2

Elsayid, M., Al Qahtani, F. S., Al Qarni, A., Almajed, F., Al Saqri, F., & Qureshi, S. (2017). Determination of the frequency of the most immunogenic Rhesus antigens among Saudi donors in King Abdulaziz Medical City – Riyadh. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*, *8*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5320824/#!po=4.54545

Gallegos, C., & Chiriboga, R. (2020). Prevalencia del antígeno D "débil" y su clasificación fenotípica en donantes voluntarios de sangre. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, *54*. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572020000100008&lang=es

Gupta, A., Mirza, S., Khurana, S., Singh, R., Chaturvedi, S., & Singh, B. (2016). Enigmatic Weak D antigen: An Experience in a Tertiary Care Hospital of East Delhi. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, *10*(6). https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/16278.7972

Guzijan, G., Jovanovic, S., Pavlovic, N., Djilas, I., & Lilić, M. (2019). Implementation of Molecular RHD Typing at Two Blood Transfusion Institutes from Southeastern Europe. *Medicina de Transfusión y Hemoterapia*, *46*, 114–120. https://doi.org/10.1159/000496751

Horn, T. N., Keller, J., Keller, M. A., & Klinger, L. (2020). Identifying obstetrics patients in whom RHD genotyping can be used to assess risk of D alloimmunization. Immunohematology. *Immunohematology*, *36*(4), 146–151. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33544620/

Hussein, E., & Teruya, J. (2013). Weak D Types in the Egyptian Population. *American Journal Clinical Pathology*. https://doi.org/10.1309/AJCP1T9FGZBHIQET

Kacker, S., Vassallo, R., Keller, M. A., Westhoff, C. M., Frick, K. D., Sandler, S. G., & Tobian, A. A. (2015). Financial implications of RHD genotyping of pregnant women with a serologic weak D phenotype. *Transfusión*, *55*, 2095–2103. https://doi.org/10.1111/trf.13074

Kanwar, R., Awasthi, S., & Dutta, S. (2018). *Detección del fenotipo Rh D (DU) débil entre donantes de sangre*. https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sea-188551?lang=en

Krishna, G. D., Babu, K. S., Arun, R., & Jothibai, D. (2015). A study on Rh incompatibility and frequency of weak D among blood donors and patients at a tertiary care referral teaching hospital in Tirupati,Andhra Pradesh. *Journal of Clinical and Scientific Research*, *4*, 281–284. https://doi.org/10.15380 / 2277-5706.JCSR.14.053

Lamba, H., Kaur, K., Kaur, K., & Vij, A. S. (2017). Prevalence of Weak D (Du) in blood donors in a referral teaching hospital. *Revista Internacional de Ciencias Médicas y Dentales*, *6*. https://doi.org/10.19056/ijmdsjssmes/2017/v6i2/149909

Makroo, R., Raina, V., Chowdhry, M., Bhatia, A., Gupta, R., & Rosamma, N. (2010). Weak D prevalence among Indian blood donors. *Asian Journal Transfusion Science*, *4*, 137–139.https://www.ajts.org/article.asp?issn=09736247;year=2010;volume=4;issue=2;spage=137;epage=139;aulast=Makroo

Maryam, D. U., Mukhtar, I. G., Yusuf, A. A., & Salisu, A. I. (2021). High prevalence of serological weak D phenotype and preponderance of weak D type 4.0.1. genetic variant in a Nigerian population: implications for transfusion practice in a resource-limited setting. *Hematología, Transfusión y Terapia Celular*. https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.01.011

McGowan, E., López, G., Knauth, C., Liew, Y., Condon, J., Ramadi, L., Parsons, K., Turner, E., Flor, R., & Hyland, C. (2017). Variantes de RHD diversas y novedosas en donantes de sangre australianos con un fenotipo D débil: implicaciones para el manejo de transfusiones. *The International Journal of Transfusion Medicine*. https://doi.org/10.1111/vox.12488

Ministerio de Salud Pública. (2018). *Reglamento Interministerial para la gestión integral de los residuos y desechos de los establecimientos de salud*. Gestión Integral de Residuos y Desechos En Establecimientos de Salud. http://instituciones.msp.gob.ec/images/Documentos/2018_10_12_Acuerdo_interministerial_GDES_rev_MAE-MSP.pdf

Molano, A., Apraiz, I., España, P., Azkarate, M., Vesga, M. Á., Rubia, M., Piedrabuena, M., Puente, F., Veldhuisen, B., Van der Schoot, E., Tejedor, D., & López, M. (2018). Estudio de evaluación del rendimiento de ID RHD XT, un nuevo ensayo de genotipado para la detección de tipos D débiles y RhD negativos de alta prevalencia. *Vox Sanguinis*, *113*(7). https://doi.org/10.1111/vox.12701

Orlando, N., Putzulu, R., Massini, G., Maresca, M., Zini, G., & Teofili, L. (2014). Débil tipo D 4.2.2 (DAR1.2) en un niño africano: serología y caracterización molecular. *Transfusion and Apheresis Science*, 962–969. https://doi.org/10.1016/j.transci.2014.12.020

Ouchari, M., Romdhane, H., Chakroun, T., Abdelkefi, S., Houissa, B., Hmida, S., & Yacoub, S. J. (2015). Weak D in the Tunisian population. *Transfusión de Sangre*, *13*, Mouna Ouchari, Houda Romdhane, Taher Chakroun, Sai. http://www.bloodtransfusion.it/articolo.aspx?idart=002825&idriv=100

Ouchari, M., Srivastava, K., Romdhane, H., Yacoub, S. J., & Flegel, W. A. (2017). Transfusion strategy for weak D Type 4.0 based on RHD alleles and RH haplotypes in Tunisia. *Transfusión*, *58*, 306–312. https://doi.org/10.1111/trf.14411

Rodríguez, D. (2015). *Determinación del antígeno D parcial VI en donantes de sangre que acuden al hemocentro de la Cruz Roja Ecuatoriana mediante la técnica en gel, 2014-2015* [Pontificia Universidad Católica del Ecuador]. http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/9651/Determinación del antígeno parcial DVI en donantes de sangre-Hemocentro-2015 %281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Sandler, G., Chen, L., & Flegel, W. (2017). Serological weak D phenotypes: a review and guidance forinterpreting the RhD blood type using the RHD genotype. *British Journal of Haematology*, 10–19. https://doi.org/10.1111/bjh.14757

Santillán, A. (2010). *Estrategia PICO*. Metología EBE. https://ebevidencia.com/archivos/163

Souza, T. C., Cruz, B. R., Costa, S. S., Chiba, A. K., Barros, M. M., Langhi, D. M., & Bordin, J. O. (2020). RHD and RHCE molecular analysis in weak D blood donors and in patients with Rh antibodies against their own corresponding Rh antigen. *Transfusión de Sangre, 18*, 295–303. https://doi.org/10.2450 / 2020.0026-20

Subramaniyan, R. (2019). Prevalence of D variants in the Indian donor population. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy, 2*(41), 190–193. https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.09.004

Then, W., Aguilar, M., & Garnier, G. (2017). Detección cuantitativa de variantes del antígeno D débil en la tipificación sanguínea mediante SPR. *Informes Científicos*. https://doi.org/10.1038/s41598-017-01817-x

Trucco, C. (2016). *Estudio de las bases moleculares responsables de los fenotipos D negativo y D variante del sistema Rh en la población argentina. Importancia clínica* [Universidad Nacional de Rosario]. https://rephip.unr.edu.ar/bitstream/handle/2133/11107/Tesis de Doctorado TRUCCO BOGGIONE CAROLINA.pdf?sequence=3&isAllowed=y

Ulloa, A., Crespo, C., & Chiriboga, R. (2019). Prevalencia de anticuerpos anti-eritrocitarios en donantes voluntarios de sangre ecuatorianos. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, 53*, 1–6.

Zavaleta, G., Saldaña, J., Blas, W., & Lora, C. (2020). Frecuencia fenotípica de grupos sanguíneos ABO y Factor Rh (D) en estudiantes del centro de educación superior técnico de la Universidad Nacional de Trujillo (CESTUNT). *Revista Médica de Trujillo*, 66.72. /http://dx.doi.org/10.17268/rmt.2020.v15i02.04

Zhang, X., Li, G., Zhou, Z., Shao, C., Huang, X., Li, L., Li, X., Liu, Y., Fan, H., & Li, J. (2019). Análisis molecular y computacional de 45 muestras con un fenotipo D serológico débil detectado entre 132.479 donantes de sangre en el noreste de China. *Revista de Medicina Traslacional*, *17*(393). https://doi.org/10.1186/s12967-019-02134-9

ANEXOS

Anexo 1. *Matriz de estrategia de búsqueda*

Fuente	Estrategia de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de artículos	Documentos que se recuperan
PUBMED	(("donor s"[All Fields] OR "tissue donors"[MeSH Terms] OR ("tissue"[All Fields] AND "donors"[All Fields]) OR "tissue donors"[All Fields] OR "donor"[All Fields] OR "donors"[All Fields]) AND (("frailty"[MeSH Terms] OR "frailty"[All Fields] OR "weak"[All Fields] OR "asthenia"[MeSH Terms] OR "asthenia"[All Fields]) AND "D"[All Fields])) AND ((ffrft[Filter]) AND (2010:2021[pdat]))	13/7/2021	142	19
	(("pregnant women"[MeSH Terms] OR ("pregnant"[All Fields] AND "women"[All Fields]) OR "pregnant women"[All Fields] OR ("pregnant"[All Fields] AND "woman"[All Fields]) OR "pregnant woman"[All Fields]) AND (("frailty"[MeSH Terms] OR "frailty"[All Fields] OR "weak"[All Fields] OR "asthenia"[MeSH Terms] OR "asthenia"[All Fields]) AND "D"[All Fields])) AND ((ffrft[Filter]) AND (2010:2021[pdat]))	15/7/2021	38	7
SCIELO	donors AND weak d AND network:org AND -in:rve	25/7/2021	4	4
	antigen AND weak d AND network:org AND -in:rve AND (year_cluster:("2020" OR "2019" OR "2018"))	25/7/2021	6	4
SCIENCE DIRECT	donors AND weak D 2010-2020	3/8/2021	26	1
	detection AND antigen AND weak D 2010-2020	15/8/2021	34	2
GOOGLE ACADÉMICO	allintitle: weak D blood donors -parcial -Del -Kell -Kidd -Duffy -MNS -P -Lewis –Lutheran	18/8/2021	31	11
		TOTAL	281	48

Anexo 2. *Matriz de recolección de información primaria*

Fuente	Número de artículos en fase de identificación	Número de artículos duplicados	Número de artículos eliminados
TODAS LAS FUENTES	48	5	29
PUBMED	26	0	17
SCIELO	8	4	5
GOOGLE ACADEMICO	11	1	5
SCIENCE DIRECT	3	0	2

Anexo 3. *Lista de verificación de información de STROBE*

	No	Recommendation
Title and abstract	1	(*a*) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
		(*b*) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(*a*) *Cohort study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up *Case-control study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls *Cross-sectional study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
		(*b*) *Cohort study*—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed *Case-control study*—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(*a*) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding
		(*b*) Describe any methods used to examine subgroups and interactions
		(*c*) Explain how missing data were addressed
		(*d*) *Cohort study*—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed *Case-control study*—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed *Cross-sectional study*—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy
		(*e*) Describe any sensitivity analyses

...continua

...continua

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed
		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
		(c) *Cohort study*—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	*Cohort study*—Report numbers of outcome events or summary measures over time
		Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure
		Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(*a*) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(*b*) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(*c*) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

Anexo 4. *Matriz de almacenamiento de artículos seleccionados*

N°	Base de datos	Autor (es)	Año publicación	Título del artículo	URL o DOI
1	PUBMED	Souza TC; Cruz BR; Costa SS; Chiba AK; Barros MMO; Langhi DM; Bordin JO.	2020	RHD and RHCE molecular analysis in weak D blood donors and in patients with Rh antibodies against their own corresponding Rh antigen.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32697929/
2	PUBMED	Brar RK; Shaiji PS; Sehgal S.	2020	Testing for weak D Antigen: Spectrum and its applied role in rhesus-negative transfusions in Andaman and Nicobar Islands	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269949/
3	PUBMED	Guzijan G; Jovanovic S; Pavlovic N; Djilas I; Lilić M.	2019	Implementation of Molecular RHD Typing at Two Blood Transfusion Institutes from Southeastern Europe	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31191198/
4	PUBMED	Ouchari M; Srivastava K; Romdhane H; Jemni S; Flegel WA.	2018	Transfusion strategy for weak D Type 4.0 based on RHD alleles and RH haplotypes in Tunisia	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29193104/
5	PUBMED	Gupta A; Mirza S; Khurana S; Singh R; Chaturvedi S; Singh B.	2016	Enigmatic Weak D antigen: An Experience in a Tertiary Care Hospital of East Delhi	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27504293/
6	PUBMED	Kacker S, Vassallo R, Keller MA, Westhoff CM, Frick KD, Sandler SG, Tobian AA.	2015	Implicaciones financieras de la genotipificación de RHD de mujeres embarazadas con un fenotipo D serológico débil.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25808011/
7	PUBMED	Ouchari M; Romdhane H; Chakroun T; Abdelkefi S; Houissa B; Hmida S; Yacoub SJ.	2015	Weak D in the Tunisian population	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25369614/
8	PUBMED	Makroo R; Raina V; Chowdhry M; Bhatia A; Gupta R; Rosamma NL.	2010	Weak D prevalence among Indian blood donors	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20859520/

…continua

…continua

N°	Base de datos	Autor (es)	Año publicación	Título del artículo	URL o DOI
9	SCIELO	Gallegos C; Chiriboga R.	2020	Prevalencia del antígeno D "débil" y su clasificación fenotípica en donantes voluntarios de sangre	http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572020000100008&lang=es
10	SCIENCE DIRECT	Maryam D; Mukhtar I; Yusuf A; Salisu AI.	2021	High prevalence of serological weak D phenotype and preponderance of weak D type 4.0.1. genetic variant in a Nigerian population: implications for transfusion practice in a resource-limited setting	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33744228/
11	GOOGLE ACADÉMICO	Kanwar R;Awasthi S; Dutta S.	2018	Detection of Weak Rh D (DU) Phenotype among Blood Donors	https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sea-188551
12	GOOGLE ACADÉMICO	EL Wafi M; EL Housse H; Nourichafi N; Bouisk Kamal; Benajiba M; Habti N.	2016	Prevalence of weak D phenotype among D negative C/E+ blood donors in Morocco	https://www.researchgate.net/profile/Norddine-Habti/publication/298808614_Prevalence_of_weak_D_phenotype_among_D_negative_CE_blood_donors_in_Morocco/links/56ec8ba608ae4b8b5e7348e0/Prevalence-of-weak-D-phenotype-among-D-negative-C-E-blood-donors-in-Morocco.pdf
13	GOOGLE ACADÉMICO	Krishna G; Babu K; Arun R; Jothibai, D	2015	A study on Rh incompatibility and frequency of weak D among blood donors and patients at a tertiary care referral teaching hospital in Tirupati, Andhra Pradesh	https://svimstpt.ap.nic.in/jcsr/Oct-dec15_files/4oa15.pdf.pdf
14	GOOGLE ACADÉMICO	Lamba H; Kaur K; Kaur K; Vij A.	2017	Prevalence of Weak D (Du) in blood donors in a referral teaching hospital	http://www.informaticsjournals.in/index.php/ijmds/article/view/18841/15706

Anexo 5. *Matriz de información de artículos excluidos*

N°	Base de datos	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	URL o DOI	Razón de la exclusión
1	SCIELO	Schmidt L; Castilho L ; Vieira O; Sippert E; Gaspardi A; Martins M; Malta M	2015	Impacto de una prueba de RhD confirmatoria en la tipificación serológica correcta de los donantes de sangre	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	https://www.scielo.br/j/rbhh/a/BrvRJ5hTbZDt9LQvYxPQDnG/?lang=en	Documento duplicado en la base de datos
2	SCIELO	Makroo RN; Raina V; Chowdhry M; Bhatia A; Gupta R; NL Rosamma	2010	Prevalencia de D débil entre donantes de sangre indios	Asian Journal Transfusion Science	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2937297/	Documento duplicado en la base de datos
3	SCIELO	Person R; Muniz J; Vendrame T; Moreira L; Cortez A; Pellegrino J; Castilho L	2020	Serologic strategy in detecting RHD altered alleles in Brazilian blood donors	Revista Brasileira de Hematologia, Hemoterapia y Terapia Celular	https://www.scielo.br/j/htct/a/qF4F3nGbyyd6ZKN3LfC4K7R/?lang=en	Documento duplicado en la base de datos
4	SCIELO	Cruz S; Merchán A; Torres M ; Baéz, P.	2019	Procedencia y fenotipo del sistema Rh en donantes negativos en un Hemocentro colombiano	Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia	http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892019000400006&lang=es	Documento duplicado en la base de datos
5	GOOGLE ACADÉMICO	Thongbut J; Raud L; Férec C; Promwong C; Nuchnoi P; Fichou Y.	2020	Análisis molecular integral del fenotipo D serológicamente D-negativo y débil / parcial en donantes de sangre tailandeses	Revista de Medicina de transfusión y hemoterapia	https://www.karger.com/Article/Abstract/499087	Documento duplicado en la base de datos

...continua

...continua

N°	Base de datos	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	URL o DOI	Razón de la exclusión
6	PUBMED	Yin Q, Srivastava K, Brust DG, Flegel WA.	2021	Soporte transfusional durante el parto para una mujer con alelo anti-U y el alelo D débil tipo 4.0 de RHD * .	Revista de serología de grupos sanguíneos y genética molecular	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33962485/	El artículo habla unicamente del soporte transfusional durante el parto y no de la importancia clínica de la detección de variante D débil
7	PUBMED	Xhetani M, Seferi I, Férec C, Zoraqi G, Fichou Y.	2014	Distribución de antígenos del grupo sanguíneo Rhesus y alelos D débiles en la población de Albania.	Revista Trasfusion del sangre	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24960662/	El artículo habla especificamente sobre la importancia de la detección de los alelos de D débiles y no de la importancia de la detección de D débil
8	PUBMED	Dezan MR, Oliveira VB, Gomes ÇN, Luz F, Gallucci AJ, Bonifácio SL, Alencar CS, Sabino EC, Pereira AC, Krieger JE, Rocha V, Mendrone-Junior A, Dinardo CL.	2018	Alta frecuencia de genotipos variantes de RHD entre donantes y pacientes de origen mixto con fenotipo D débil serológico.	Journal of Clinical Laboratory Analysis	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29943480/	El artículo habla de la distribución de alelos RHD y no de la importancia clínica de la detección de variante D débil

...continua

…continua

N°	Base de datos	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	URL o DOI	Razón de la exclusión
9	PUBMED	Luo X, Keller MA, James I, Grant M, Liu S, Massey KS, Czulewicz A, Nance S, Li Y.	2018	Estrategias para identificar candidatos para el genotipado de la variante D.	Revista Trasfusion del sangre	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28488958/	El artículo habla de variantes de todas las variantes de D y no de la detección de variante D débil
10	PUBMED	Sandler SG, Chen LN, Flegel WA.	2017	Fenotipos serológicos D débiles: una revisión y orientación para interpretar el tipo de sangre RhD utilizando el genotipo RHD.	Revista Británica de Hematología	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28508413/	El artículo es una guía de revision y no se encuentra dentro del criterio de i continua… de estudio
11	PUBMED	Ouchari M, Srivastava K, Döscher A, Conradi R, Jemni Yacoub S, Wagner FF, Flegel WA.	2017	Caracterización serológica y molecular del tipo D débil 29.	Revista de Transfusión	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28671325/	El artículo habla especificamente de la variente D débil 29 y no de la detección de variante D débil
12	PUBMED	Kabiri Z, Benajiba M, Hajjout K, Dakka N, Bellaoui H.	2014	Pruebas de RhD parcial con un kit de diagnóstico D-Screen en donantes de sangre marroquíes con expresión D débil.	Revista Trasfusion del sangre	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25530908/	El artículo se basa en buscar el fenotipo D parcial en donantes con expresión D débil y no de la deteccion de la variante D débil

…continua

...continua

13	PUBMED	Orzińska A, Guz K, Polin H, Pelc-Kłopotowska M, Bednarz J, Gieleżyńska A, Sliwa B, Kowalewska M, Pawłowska E, Włodarczyk B, et al.	2013	RHD en donantes de sangre polacos tipificados habitualmente como D-.	Revista Trasfusion del sangre	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23634715/	El artículo habla de los alelos de variantes de RHD y no de la detección de variante D débil
14	PUBMED	Srijinda S, Suwanasophon C, Visawapoka U, Pongsavee M.	2012	Prueba de fenotipado, adsorción / elución de RhC y SSP-PCR: la prueba combinada para la detección del fenotipo D-Elute en donantes de sangre tailandeses RhD negativos.	Revista International Scholarly Research Notices	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23209920/	El artículo habla fenotipo DEL en donantes Rh negativos y no de la detección de D débil
15	GOOGLE ACADÉMICO	Oodi Arezoo ; Daneshvar Zahra; Goudarzi Samira; Amirizadeh Naser	2020	Genotipado de RHD de fenotipos D serológicos débiles en donantes de sangre y pacientes	Revista Ciencia de la transfusión y la aféresis	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473050220301750	El artículo habla de los alelos de variantes de RHD y no de la detección de variante D débil
16	GOOGLE ACADÉMICO	McGowan EC; López GH; Knauth CM; Liew Y.-W; Condon JA; Ramadi L; Parsons K; Turner EM; Flower RL; Hyland CA	2017	Variantes de RHD diversas y novedosas en donantes de sangre australianos con un fenotipo D débil: implicaciones para el manejo de transfusiones	The International Journal of Transfusion Medicine	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/vox.12488	El artículo habla de la clasificación genética de D débil y no de la importancia clínica de la detección de D débil

...continua

...continua

17	GOOGLE ACADÉMICO	Cruz BR; Chiba AK; Moritz E; Bordin JO	2012	Alelos de RHD en donantes de sangre brasileños con fenotipos D o D negativos débiles	Journal of the British Blood Transfusion Society	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-3148.2011.01129.x	El artículo habla de los alelos de variantes de RHD y no de la detección de variante D débil
18	SCIELO	Cruz Rubio, Shirley Gigiola; Angarita Merchán, Maritza; Torres, María Fernanda,et al.	2019	Procedencia y fenotipo del sistema Rh en donantes negativos en un Hemocentro colombiano	Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia	http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892019000400006&lang=es	El artículo habla de los antígenos C, c, E y e y no del antígeno D débil
19	PUBMED	Mota M, Dezan M, Valgueiro MC, Sakashita AM, Kutner JM, Castilho L.	2012	RHD identificación alélica entre donantes de sangre D-brasileños como una prueba de rutina utilizando grupos de ADN.	Journal of Clinical Laboratory Analysis	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22467325/	El artículo habla de los alelos de variantes de RHD y no de la detección de variante D débil
20	PUBMED	Wang QP, Dong GT, Wang XD, Gu J, Li Z, Sun AY, Shao CP, Pan ZL, Huang LH, Xie WX, Sun GM, Chen JJ, Pei H, Yang XJ, Shan PN.	2014	Una investigación de la inmunización secundaria anti-D entre individuos fenotípicamente RhD negativos en la población china.	Revista Trasfusion de sangre	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23399369/	El articulo contiene información relacionada con otra variante D
21	PUBMED	Campos FC, Mota MA, Aravechia MG, Torres KB, Bub CB, Kutner JM, Castilho L.	2016	Tipos variantes de RHD en brasileños con discrepancias en la tipificación de RhD.	Journal of Clinical Laboratory Analysis	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27076392/	El artículo contiene información relacionada con otra variante D

...continua

…continua

22	PUBMED	Ojok P, Oyet C, Webbo F, Mwambi B, Taremwa IM	2017	Prevalencia de variantes de RhD entre donantes de sangre en Gulu Regional Blood Bank, Gulu, Northern Uganda.	Revista de medicina de la sangre	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28979173/	El artículo no identifica variante D débil
23	PUBMED	Alelos Bub CB, Aravechia MG, Costa TH, Kutner JM, Castilho L.	2018	RHD entre mujeres embarazadas con fenotipos D débiles discrepantes serológicos de una población multiétnica y riesgo de aloinmunización.	Journal of Clinical Laboratory Analysis	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28374955/	El artículo contiene información relacionada con otra variante D
24	PUBMED	Zhang X, Li G, Zhou Z, Shao C, Huang X, Li L, Li X, Liu Y, Fan H, Li J.	2019	Análisis molecular y computacional de 45 muestras con un fenotipo D serológico débil detectado entre 132.479 donantes de sangre en el noreste Porcelana.	Revista de Medicina Traslacional	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31775789/	El artículo contiene información relacionada con otra variante D
25	PUBMED	Bakry RM, Nasreldin E, Hassaballa AE, Mansour SM, Aboalia SA.	2019	Evaluación de métodos serológicos y de tipificación molecular para resolver resultados discrepantes de D (Rh) débil y parcial en el sur de Egipto.	Revista Asiatica de Ciencia de la Transfusión	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31896917/	El artículo contiene información relacionada con otra variante D
26	PUBMED	Thongbut J, Raud L, Férec C, Promwong C, Nuchnoi P, Fichou Y.	2020	Análisis molecular integral del fenotipo D serológicamente negativo y débil / parcial D en donantes de sangre tailandeses.	Revista de Medicina de transfusión y hemoterapia	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32110194/	El artículo contiene información relacionada con otra variante D

…continua

...continua

27	GOOGLE ACADÉMICO	Kabiri Z; Benajiba M; Hajjout K; Dakka N; Bellaoui N	2014	Prueba de RhD parcial con un kit D-Screen Diagast en donantes de sangre marroquíes con expresión D débil	Revista Trasfusion de sangre	https://downloads.hindawi.com/archive/2014/204301.pdf	El artículo contiene información relacionada con otra variante D
28	GOOGLE ACADÉMICO	Roghiyeh O; Magid Z; Azadeh O; Marjan D; Hossein A; Massomeh R; Hoda S; et al	2013	Estudiar la prevalencia de D débil entre donantes del Centro de Transfusión de Sangre de Teherán	Organizaciones de Transfusión de Sangre	https://www.sid.ir/en/Seminar/ViewPaper.aspx?ID=32733	El artículo no cumple con el criterio de inclusión por documento
29	SCIENCE DIRECT	Sanches Costa, Sidneia; Chiba, Akemi; Cruz, Bruno; Júnior,et al.	2016	RHD * D débil tipo 38 : un estudio familiar	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	https://sciencedirect.puce.elogim.com/science/article/pii/S1516848415001619	El artículo no cumple con el criterio de inclusión por contenido
30	SCIENCE DIRECT	Moraes-Souza, Helio Mendonça Alves, Victor	2015	Impacto en el paciente de la detección de antígenos RhD débilmente expresados en donantes de sangre	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	https://sciencedirect.puce.elogim.com/science/article/pii/S1516848415001140	El artículo no cumple con el criterio de inclusión por tipo de estudio
31	SCIELO	Chiriboga-Ponce, Rosa F.	2018	Frecuencia de fenotipos del sistema Rh en donantes voluntarios de sangre	Acta bioquímica clínica latinoamericana	http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572018000300008&lang=es	El artículo no cumple con el criterio de inclusion por contenido
32	SCIELO	Schmidt, L; Castilho, L; Vieira, O; Sippert, E; Gaspardi, A; Martins, M; Malta, M.	2015	Impacto de una prueba de RhD confirmatoria en la tipificación serológica correcta de los donantes de sangre	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	https://www.scielo.br/j/rbhh/a/BrvRJ5hTbZDt9LQvYxPQDnG/?lang=en	El articulo no cumple con el criterio de inclusion por contenido

...continua

...continua

33	SCIELO	Osorio, N; Sagasti, E; Chiriboga, R.	2020	Sistema Rh-Hr y variantes del antígeno D en tres poblaciones afroecuatorianas del Valle del Chota	Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana	http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572020000400407&lang=es	El articulo no cumple con el criterio de inclusion por contenido
34	SCIELO	Person, R; Arnoni, C; Muniz, J; Vendrame, T; Latini, F; Cortez, A; Pellegrino, J; Castilho, L.	2020	Estrategia serológica en la detección de alelos alterados por EHC en donantes de sangre brasileños	Revista de Hematología, transfusión y terapia celular	https://www.scielo.br/j/htct/a/qF4F3nGbyyd6ZKN3LfC4K7R/?lang=en	El artículo habla de estrategias serológicas para identificar variantes D débiles y no de la importancia de la detección de D débil.

Anexo 6. *Matriz de recolección de información final.*

N°	Base de datos	Título del artículo	Población de estudio	Tipo de estudio	Variables estudiadas
1	PUBMED	High prevalence of serological weak D phenotype and preponderance of weak D type 4.0.1. genetic variant in a Nigerian population: implications for transfusion practice in a resource-limited setting	Se contrató a un total de 4482 donantes de sangre y mujeres embarazadas de tres hospitales de Kano.	Estudio descriptivo transversal	Fenotipo D serológico; práctica transfusional.
2	PUBMED	RHD and RHCE molecular analysis in weak D blood donors and in patients with Rh antibodies against their own corresponding Rh antigen.	48 donantes de sangre con D serológica débil y 29 pacientes con anticuerpos anti-Rh	Estudio de casos	Análisis molecular; anticuerpos Rh
3	PUBMED	Testing for weak D Antigen: Spectrum and its applied role in rhesus-negative transfusions in Andaman and Nicobar Islands	6415 donantes, 6085 fueron Rh D positivos y 330 D negativos.	Estudio prospectivo	Antigeno D débil; transfusiones rhesus
4	PUBMED	Implementation of Molecular RHD Typing at Two Blood Transfusion Institutes from Southeastern Europe	Los donantes fueron serológica rhD (Banja Luka, 85 muestras; Belgrado, 62 muestras)	Estudio de casos	tipificación molecular; transfusión de sangre
5	PUBMED	Transfusion strategy for weak D Type 4.0 based on RHD alleles and RH haplotypes in Tunisia	460 alelos RHD, polimórfico entre todos los sistemas de grupos sanguíneos.	Estudio de casos	transfusión para-D; haplotipos
6	PUBMED	Enigmatic Weak D antigen: An Experience in a Tertiary Care Hospital of East Delhi	Basado en el hospital que incluyó pacientes y donantes.	Estudio prospectivo	Antígeno D;atención terciaria
7	PUBMED	Financial implications of RHD genotyping of pregnant women with a serologic weak D phenotype.	las mujeres embarazadas con fenotipos D	Estudio de casos	Genotipificación;fenotipo D serológico

…continua

…continua

N°	Base de datos	Título del artículo	Población de estudio	Tipo de estudio	Variables estudiadas
9	PUBMED	Weak D prevalence among Indian blood donors	Población donante, de los 29 sistemas de grupos sanguíneos.	Estudio de casos	Antígeno D; sangre
10	PUBMED	Prevalencia del antígeno D "débil" y su clasificación fenotípica en donantes voluntarios de sangre	156 donantes RhD negativos la presencia del anticuerpo anti-D	Estudio descriptivo transversal	Antígeno D; sangre
11	PUBMED	Un estudio sobre la prevalencia de D débil entre donantes de sangre y pacientes	200 donantes RhD con la presencia del anticuerpo anti-D	Estudio retrospectivo.	Antígeno D; sangre de pacientes
12	PUBMED	Prevalence of weak D phenotype among D negative C/E+ blood donors in Morocco	Un total de 836 donantes de sangre fenotipados	Estudio de casos	Fenotipo D débil; sangre
13	PUBMED	A study on Rh incompatibility and frequency of weak D among blood donors and patients at a tertiary care referral teaching hospital in Tirupati, Andhra Pradesh	Los donantes fueron serológicos rhD (Banja Luka, 78 muestras	Estudio de casos	Incompatibilidad; Frecuencia D
14	PUBMED	Prevalence of Weak D (Du) in blood donors in a referral teaching hospital	Se analizaron un total de 13043 muestras	Estudio de casos	Fenotipo D; donantes