

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL GRADO
ACADÉMICO DE LICENCIADA EN LABORATORIO CLÍNICO**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA: IMPORTANCIA DE LA
IDENTIFICACIÓN DEL SISTEMA SANGUÍNEO “DIEGO” DESDE 1997 A 2023**

Por: GLADYS BEATRIZ AGUIRRE MALDONADO

DIRECTORA: Mst. ROSA CHIRIBOGA PONCE

QUITO, 2023

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Gladys Beatriz Aguirre Maldonado, C.C 1725838294; autora del trabajo de graduación titulado: “**Revisión bibliográfica narrativa: Importancia de la identificación del Sistema Sanguíneo “Diego” desde 1997 a 2023**”, previo a la obtención del grado académico de LICENCIADA EN LABORATORIO CLÍNICO de la Facultad de Medicina-Carrera de Laboratorio Clínico:

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: Gladys Beatriz Aguirre
Maldonado

C.C 1725838294

CERTIFICACIÓN

Certifico que el trabajo de titulación de la Señorita Gladys Beatriz Aguirre Maldonado intitulado **“Revisión bibliográfica narrativa: Importancia de la identificación del Sistema Sanguíneo “Diego” desde 1997 a 2023.”**, ha concluido de conformidad con las normas establecidas por la Unidad Académica, por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.

Mst. Rosa Chiriboga Ponce.

Directora

2023

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo principalmente a Dios, quien ha estado siempre a mi lado iluminando y bendiciendo mi camino, siendo mi sustento y fuerza incondicional en todas las etapas de mi vida.

A mis padres Carlos Arturo Aguirre Maldonado y Gladys Alicia Maldonado Silva, quienes con su ayuda y compañía me impulsaron a terminar esta etapa de formación académica.

A mi hermano Carlos Aguirre, la persona que admiro, cuyo acompañamiento y apoyo han sido cruciales en mi desarrollo académico y humano.

A mi abuela Jesús Irene Silva Paredes, que desde el cielo me envía su amor y a quien he recurrido por calma y comprensión en los momentos más difíciles de mi vida.

A mis amigos, familiares y demás personas que han caminado conmigo a lo largo de todo este proceso, personas con quienes he compartido experiencias que se quedarán en mí por el resto de mi vida.

Gladys Beatriz Aguirre Maldonado

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi tutora, la Magister Rosa Chiriboga Ponce, que con dedicación, esmero y paciencia fue mi guía durante el desarrollo del presente trabajo. Mi más sincero agradecimiento por su ayuda y acompañamiento durante todo el proceso y su finalización.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por abrirme sus puertas para continuar con mi formación académica y humana. Por permitirme conocer a maestros que han marcado mi vida a lo largo de la carrera y a quienes les agradezco el conocimiento que supieron impartir en sus estudiantes.

TABLA DE CONTENIDO

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN.....	ii
CERTIFICACIÓN	iii
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO	v
TABLA DE CONTENIDO.....	vi
LISTA DE TABLAS	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE ANEXOS.....	x
LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS	xi
RESUMEN	1
ABSTRACT.....	2
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Planteamiento del problema	7
1.2. Justificación	8
1.3. Pregunta de investigación.....	9
1.4. Objetivos.....	10
1.4.1. Objetivo general.....	10
1.4.2. Objetivos Específicos	10
1.5. Delimitación del estudio.....	10
2. MARCO METODOLÓGICO.....	11
2.1. Tipo de estudio	11
2.2. Identificación del campo de estudio	11
2.3. Proceso de revisión bibliográfica	11
2.3.1. Selección de las fuentes de información.....	12

2.3.2.	Búsqueda bibliográfica	13
2.3.3	Estrategias de búsqueda	14
2.3.4	Registro de estrategias de búsqueda y selección.....	14
3	SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	16
3.1	Criterios de búsqueda:	16
3.2	Pasos de depuración y selección de la información	17
3.3	Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio	18
4	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
4.1	Descripción de la Población de estudio.....	20
4.1.1	Tipos de estudios y selección de población	20
4.1.2	Describir los antígenos del Sistema Diego	25
4.1.3	Analizar la importancia de detección de los anticuerpos Diego	30
4.1.4	Determinar las metodologías de identificación del sistema Diego.....	37
	CONCLUSIONES	44
	RECOMENDACIONES.....	45
	BIBLIOGRAFÍA	46
	ANEXOS	51

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Bases de datos y su link de acceso en la web	13
Tabla 2 Términos claves utilizados para la búsqueda	14
Tabla 3 Artículos seleccionados	19
Tabla 4 Población analizada	24
Tabla 5 Antígenos identificados	29
Tabla 6 Importancia de los anticuerpos del sistema Diego	35
Tabla 7 Metodologías para detección antígenos y anticuerpos sistema Diego	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fases del proceso de revisión bibliográfica	12
Figura 2 Diagrama de flujo de Moher	16
Figura 3 Metodologías para la detección del sistema Diego	37

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 Matriz estrategia de búsqueda.....	52
Anexo 2 Matriz de recolección de información primaria.....	54
Anexo 3 Lista de verificación de STROBE.....	55
Anexo 4 Análisis de la Lista de verificación de STROBE.....	57
Anexo 5 Matriz de artículos excluidos	59
Anexo 6 Matriz de almacenamiento de artículos seleccionados	63
Anexo 7 Matriz de recolección de información final	65

LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS

Anti-Dia: anticuerpo anti Diego a

Anti-Dib: anticuerpo anti Diego b

Di(a): antígeno Diego (a)

Di(b): antígeno Diego (b)

dNTPs: Deoxinucleósido trifosfato

EHRN: Enfermedad hemolítica del recién nacido

GPA: Glicoforina A

HEMOSAR: Hemocentro Regional de Santa Rosa

IgM: Inmunoglobulina M

IgG: Inmunoglobulina G

INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos

ISBT: Sociedad Internacional de Transfusión de Sangre

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

RBC: Glóbulos rojos (Red blood cells)

RFLP: Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción

RhAG: Glicoproteína asociada a Rh

RH: sistema eritrocitario RH

Rh: factor Rh Rhesus (antígeno D)

RN: Recién nacido

SLC4A1: Portador de soluto Familia 4 Miembro 1

RESUMEN

Introducción: El sistema sanguíneo Diego fue descubierto en 1953 como causante de hemólisis fatal por incompatibilidad sanguínea materno-fetal. A partir de ese momento se consideró un nuevo grupo sanguíneo y los estudios posteriores demostraron una prevalencia alta en la población asiática y amerindia, identificándose un total de 22 antígenos, siendo Di(a) y Di(b) de significancia clínica por su poder inmunógeno. A pesar de este hallazgo no se ha implementado aún su detección obligatoria en los países con población amerindia. Por lo mencionado anteriormente se realizó el presente análisis bibliográfico con el fin de determinar si es importante su inclusión en la tipificación sanguínea rutinaria, además de ofrecer información científica relevante y conocer si existe la factibilidad de implementación en el Ecuador por ser un país multiétnico y pluricultural.

Materiales y métodos: la presente revisión bibliográfica narrativa se realizó mediante el análisis de artículos científicos publicados desde 1997 hasta el año 2023, mediante una búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus, SciELO, ScienceDirect y Google Académico. Posteriormente se realizó la selección de artículos que cumplieran con los criterios de inclusión especificados en el estudio. Esta actividad facilitó el análisis de información relevante del sistema Diego en la población general, su importancia y relación con la generación de aloinmunización y reacciones adversas tanto en el embarazo como transfusiones sanguíneas.

Resultados: se incluyeron diez artículos científicos en la construcción de la revisión bibliográfica narrativa, cuyos autores resaltaron la relevancia clínica del sistema Diego debido a su asociación con reacciones adversas postransfusionales y la enfermedad hemolítica del recién nacido con el sistema Diego. La detección temprana de los antígenos Di(a) y Di(b) junto con sus correspondientes anticuerpos permitirán prevenir y ofrecer una intervención inmediata al paciente disminuyendo o controlando los daños que provoca una aloinmunización por este sistema. Las metodologías actualmente usadas para la detección del sistema Diego son serológicas y moleculares, de acuerdo con la disponibilidad y desarrollo tecnológico del laboratorio en cada país.

Conclusiones y recomendaciones: los análisis bibliográficos determinaron la importancia de la detección de anticuerpos del sistema Diego en mujeres embarazadas y en pacientes con requerimientos transfusionales. Las recomendaciones presentadas en los estudios incluyen determinar la prevalencia de antígenos del sistema Diego en la población para establecer las probabilidades de obtener sangre compatible. Además, analizar la factibilidad de implementar metodologías de detección y estrategias para mitigar aloinmunizaciones especialmente en poblaciones multiétnicas y mujeres en edad fértil. En Ecuador la falta de metodologías moleculares en los bancos de sangre dificulta la identificación de sistemas eritrocitarios de importancia clínica como es el sistema Diego.

Palabras clave: Sistema Diego; aloinmunización; transfusión; hemólisis; medicina transfusional.

ABSTRACT

Introduction: The Diego blood system discovered in 1953 as the cause of fatal hemolysis due to maternal-fetal blood incompatibility. From that moment on, it was considered a new blood group and subsequent studies demonstrated a high prevalence in the Asian and Amerindian population, identifying a total of 22 antigens, being Di(a) and Di(b) of clinical significance due to their immunogenic power. Despite this finding, its mandatory identification has not been implemented in countries with an Amerindian population. That's the reason why this bibliographic analysis is carried out with the purpose of determining if its inclusion in routine blood typing is important, furthermore of offering information to be consider and do this implementation in Ecuador if it's feasible, because it is a multiethnic and multicultural country.

Materials and methods: this narrative bibliographic review was carried out by analyzing scientific articles published from 1997 to 2023, through a search in the PubMed, Scopus, SciELO, ScienceDirect and Google Scholar databases. Subsequently, the selection of articles was made based on the inclusion criteria proposed in the study carried out. This activity facilitated the analysis of relevant information on the Diego system in the general population, its importance and relationship with the generation of alloimmunization and adverse reactions in pregnancy and at blood transfusions.

Results: en scientific articles were included in the construction of the narrative bibliographic review, whose authors highlighted the clinical relevance of the Diego system due to its association with adverse post-transfusion reactions and hemolytic disease of the newborn with the Diego system. The early detection of the Di(a) and Di(b) antigens together with their corresponding antibodies will allow prevention and offer immediate intervention to the patient, reducing or controlling the damage caused by alloimmunization by this system. The methodologies currently used for the detection of the Diego system are serological and molecular, according to the availability and technological development of the laboratory in each country.

Conclusions and recommendations: bibliographic analysis determined the importance of the detection of antibodies of the Diego system in pregnant women and in patients with transfusion requirements. The recommendations mentioned by the studies included to determine the prevalence of Diego system antigens in the population in order to establish the probabilities of obtaining compatible blood and to analyze the feasibility of implementing detection methodologies and strategies to mitigate alloimmunizations, especially in multiethnic populations and women of childbearing age. Ecuador, the lack of molecular methodologies in blood banks makes it difficult to identify erythrocyte systems of clinical importance of the Diego system.

Keywords: Diego System; alloimmunization; transfusion; hemolysis; transfusion medicine.

1. INTRODUCCIÓN

El sistema sanguíneo Diego cuenta con 22 antígenos ubicados en la membrana de los eritrocitos, específicamente en el intercambiador de aniones conocido bajo el nombre de proteína Banda 3, proteína asociada con el sistema Rh, RhAG y GPA (Costa y Leonidas, 2022). Dentro de los 22 antígenos se encuentran 16 de baja frecuencia y los restantes se distribuyen en tres pares de antígenos antitéticos, $Di^a - Di^b$, $Wr^a - Wr^b$, $Wu - DISK$ (Daniels, 2013).

Los antígenos de este sistema se presentan en los eritrocitos dependiendo de los alelos presentes en el gen SLC4A1, gen de la proteína banda 3, ubicado en el cromosoma 17. Cuando el alelo DI1 se encuentra presente en el gen, los eritrocitos expresan el antígeno Di(a) mientras que el alelo DI2 expresará el antígeno Di(b) (Bégat et al., 2015). Las diferencias entre estos se deben a polimorfismos de aminoácidos en la proteína traducida, es así como Di(a) se asocia a Pro854Leu y Di(b) a Pro854; estos antígenos son los más importantes y conocidos por su poder inmunógeno (Thattanon et al., 2020).

El descubrimiento de este sistema eritrocitario se dio en 1953, Philip Levine fue el encargado del estudio de la sangre de un recién nacido (RN) venezolano que falleció tres días después de su nacimiento a pesar de que su estado de salud al momento del nacimiento se consideró normal. Después de 12 horas de nacido el bebé presentó ictericia y se realizó una prueba de antiglobulina directa obteniendo un resultado positivo asociado a EHRN (Arreygue, 2011).

Una vez descartada la incompatibilidad materno-fetal por grupo ABO y Rh, la conjetura de la presencia de un antígeno de baja incidencia apareció. Cuando los eritrocitos del padre y el suero de la madre se pusieron en contacto la aglutinación fue evidente, demostrando la aparición de un nuevo factor sanguíneo denominado Diego en honor al fallecimiento del recién nacido. En un principio se consideró un grupo sanguíneo de baja prevalencia, pero después del screening realizado a nivel mundial con el suero de la madre (anti-Diego) se determinó una incidencia relativamente alta en Venezuela y Sudamérica (Luna, 2023).

A partir de estos descubrimientos se realizaron investigaciones a nivel mundial detectando las frecuencias de los antígenos y anticuerpos del sistema Diego, lo que evidenció su presencia en otras poblaciones como las de origen asiático o amerindio (Núñez, 2021). Con el tiempo también se determinó que la población originaria de Europa o África carecía de este grupo sanguíneo, por esta razón se consideró un marcador de población mongoloide (Luna, 2023).

A lo largo del tiempo se determinó que el antígeno Di(a) es el más relevante en Latinoamérica debido a su elevada incidencia en el continente americano, alcanzando el 54% de la población indígena en Brasil. Por otro lado, el antígeno Di(b) se halla prácticamente en cualquier población (Cortés et al., 2014), sin embargo, según Thattanon et al. (2020) el antígeno Di(b) cuenta con mayor prevalencia en mujeres embarazadas y receptores de varias transfusiones sanguíneas. Por esta razón, se recomienda el uso de la prueba de antiglobulina indirecta para establecer la compatibilidad antes de realizar una transfusión.

En este sentido también se analizaron los anticuerpos del sistema Diego, evidenciando así que estos pueden provocar aloinmunización ya sea en el embarazo, en transfusiones sanguíneas o trasplantes (Flórez-Duque et al., 2019). El primer anticuerpo identificado fue el anti-Dia y casi 15 años después se detectó el anti-Dib, ambos anticuerpos se asocian a enfermedad hemolítica del recién nacido y reacciones hemolíticas postransfusionales (Luna, 2023).

En función de la idea anterior es conveniente aclarar que existen otros anticuerpos, pero estos se corresponden con antígenos de baja frecuencia como anti-Wra, anticuerpo asociado a EHRN y reacciones postransfusionales. También, anti-Wrb que no se ha podido asociar a ninguna de las dos reacciones hemolíticas. Otros antígenos de baja incidencia del sistema Diego son Wda, Rba, WARR, ELO, Wu, Bpa, Moa, Hga, Vga, Swa, BOW, NFLD, Jna, KREP, Tra, Fra, y SWI, todos relacionados con EHRN (Cervantes y Castillo, 2018).

Los anticuerpos principales (anti-Dia y anti-Dib) por lo común son del tipo IgG1 e IgG3, estos son capaces de traspasar la placenta, el antígeno Di(a) también puede generar una respuesta inmune natural (anticuerpos IgM) asociado con hemólisis inmediata (Thattanon et

al., 2020). Otro anticuerpo cuya mención es importante es anti-Wra ya que puede ser de clase IgG1, IgM o IgM más IgG (Cortés et al., 2014).

A pesar de todo lo mencionado anteriormente, y de la disponibilidad de técnicas de detección de anticuerpos irregulares como hemaglutinación en tubo o columnas de gel y adhesión de eritrocitos en fase sólida, la información acerca de este sistema eritrocitario es escasa a nivel de Latinoamérica (Steinfath et al., 2018) sobre todo en Ecuador.

Es por esta razón que a nivel nacional solo se cuenta con un estudio que refleja la prevalencia de los antígenos y aloanticuerpos del sistema Diego en 22 provincias del territorio ecuatoriano. Esta investigación demostró que las provincias con mayor prevalencia del antígeno Di(a) son Pichincha (25%), Loja (16%), Manabí (10%) y el Oro (9%); respaldando así la importancia de su inclusión en las pruebas pretransfusionales y seguimiento a mujeres en estado de gestación (Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018).

Esta falta de información no representa un problema en otros países pues por medio de estudios se ha determinado la prevalencia, clases de anticuerpos y casos de hemólisis en distintas zonas a nivel mundial (Muniz et al., 2015). Así, en el año 2008 se reportó un caso de hemólisis severa acompañada de hiperbilirrubinemia en un recién nacido de 24 horas de nacionalidad coreana, determinándose que la causa de la enfermedad hemolítica fue la presencia de anti-Dib en el suero de la madre. Este caso se suma a 2 casos descritos previamente en Corea, sin embargo, el anticuerpo anti-Dib también se ha encontrado causando EHRN en Japón, teniendo alrededor de 30 casos reportados (Oh et al., 2008).

Las investigaciones analizadas permitieron identificar la relevancia de realizar la detección e identificación de antígenos y anticuerpos del sistema Diego de acuerdo a la población que se analiza, así en Costa Rica, los estudios determinaron que el antígeno Di(a) no es de importancia clínica pues solamente estaba presente en el 1,08% de la población (Marín Rojas y Duarte Sibaja, 1997).

Las técnicas empleadas y mencionadas en los estudios para la identificación de los antígenos del sistema Diego constituyen nuevas estrategias a ser analizadas para la

factibilidad de implementación, una que resalta es la propuesta de Thattanon et al. (2020) acerca de la buena reactividad que presenta un fago con anticuerpos de fragmentos variables monocatenarios específico para el antígeno Di(a). Por otro lado, se menciona a las pruebas moleculares como una buena alternativa, una PCR con *primers* específicos de secuencia proporciona una buena genotipificación con una especificidad del 100% y la PCR en tiempo real, en cambio elimina el tratamiento posterior a la amplificación y reduce el porcentaje de error que conlleva la manipulación manual (Novaretti et al., 2010).

Sin embargo y a pesar de que se tiene todo este conocimiento la aloinmunización producida no es tomada en cuenta hasta que el desenlace es grave o fatal. Esto ocurre porque usualmente en los bancos de sangre no se realiza una fenotipificación extensiva de rutina o no se dispone de metodologías moleculares específicas para genotipificación de sistemas eritrocitarios lo que causa un desconocimiento de la verdadera prevalencia de los antígenos eritrocitarios del sistema Diego en la población en general (Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018).

Finalmente, los autores de cada uno de los artículos analizados han concluido que el sistema Diego se encuentra indiscutiblemente asociado a la enfermedad hemolítica del recién nacido y hemólisis postranfusional, esto sumado a la escasa atención que recibe para su detección resulta en un problema en los sectores donde su prevalencia es elevada. La caracterización de sus antígenos más importantes junto con sus correspondientes anticuerpos permitiría establecer estrategias de prevención y seguimiento especialmente en población multiétnica, mujeres embarazadas o en edad fértil y con requerimientos transfusionales.

1.1. Planteamiento del problema

El Sistema Diego fue declarado un grupo sanguíneo de interés clínico en medicina transfusional tras la muerte de un bebé venezolano cuyo nombre era Diego, en dicha ocasión se identificó por primera vez el antígeno correspondiente a este sistema eritrocitario y la producción de anticuerpos maternos que causaron su muerte. Por esta razón fue establecido como causa de reacciones hemolíticas postransfusionales y enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) (Soyano y Müller de Soyano, 2014).

Posterior a este evento se realizaron varios estudios de prevalencia del antígeno Diego en diferentes poblaciones y se determinó que el antígeno Di (a) tiene mayor prevalencia entre la población indígena (75,5%) (Baleotti et al., 2014). Este dato es relevante en el país porque según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) la población indígena en Ecuador corresponde a 1 millón de habitantes a nivel nacional, es decir al 7% de los ecuatorianos. Además, al ser un país diverso está poblado por 14 nacionalidades indígenas diferentes (Mamo, 2023).

En otro país sudamericano como Venezuela este mismo antígeno presenta polimorfismos en el 36% de la comunidad indígena, sin embargo, la presencia de este antígeno no se limita a este tipo de población pues también se encuentra en 8-12% de la población japonesa y en 25-32% de la población china (dos Santos Caldas et al., 2022). Se conoce que en aborígenes americanos y en raza mongoloide predomina el antígeno Di (a), mientras que no está presente en personas de raza negra, ni caucásica (Marín Rojas y Duarte Sibaja, 1997).

En base a lo expuesto se considera que la identificación del sistema Diego en el país es importante. Sin embargo, solo se ha realizado un estudio de prevalencia de este sistema sanguíneo a nivel nacional el cual se titula “Frecuencia del antígeno y aloanticuerpos del sistema Diego” y fue publicado en 2018 por Góngora y Chiriboga. Esta falta de estudios e información dificulta la elaboración de determinaciones experimentales que reflejen ya sea prevalencia de este sistema sanguíneo o sus efectos en la población a nivel nacional (Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018).

La escasa información acerca del Sistema Sanguíneo “Diego” existente en el Ecuador, imposibilita determinar la verdadera frecuencia de reacciones hemolíticas postransfusionales o EHRN asociadas a este sistema, así también es difícil identificar la presencia de aloanticuerpos pues estos únicamente son detectados cuando se produce hemólisis, finalmente tampoco se conoce la cantidad de personas que se encuentran expuestas a estas reacciones (Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018).

Por esta razón se propone realizar una revisión bibliográfica con el objetivo de establecer la relevancia clínica del Sistema Diego en la población general mediante la recopilación y análisis de información científica publicada en diversas fuentes bibliográficas a nivel mundial. Para esto se plantea la búsqueda de artículos científicos publicados en diversas revistas indexadas en bases de datos como PubMed, Scopus, SciELO, ScienceDirect, Dialnet o buscadores como Google académico; con el fin de cumplir con el objetivo general mencionado anteriormente.

1.2. Justificación

La importancia de la identificación de los antígenos y anticuerpos del Sistema Diego se debe a la implicación que este tiene en reacciones postransfusionales y enfermedad hemolítica del recién nacido, los estudios han determinado que este sistema se considera un marcador antropológico prevalente en población indígena de Sudamérica y por ende en Ecuador (Azzaro et al., 2020). Actualmente se conoce que estos antígenos circulan en población amerindia y asiática ocasionando importantes problemas transfusionales debida al uso de hemocomponentes incompatibles por lo que se recomienda la tipificación de los antígenos Di(a) y Di(b) por ser más inmunogénicos, estrategia que aún no ha sido implementada en el país (Thattanon et al., 2020).

La recopilación de información a nivel mundial relacionada con el sistema Diego puede ser útil para comprender las causas por las que aún no es obligatoria su inclusión en las pruebas pretransfusionales de la mayoría de países latinoamericanos. Además de determinar cuáles son los mecanismos útiles para demostrar la necesidad de implementar estas pruebas

de detección de antígenos y anticuerpos del sistema Diego previo a una transfusión sanguínea.

En este sentido, se considera que la elaboración de esta revisión bibliográfica narrativa aportará bases teóricas para justificar posteriores estudios prácticos que determinen la frecuencia actual de posibles aloanticuerpos en la población ecuatoriana, los cuales con el paso del tiempo y posteriores exposiciones pueden provocar una reacción hemolítica fatal (dos Santos Caldas et al., 2022).

La falta de información de la frecuencia del sistema Diego provoca que no se dé la suficiente importancia a su detección en bancos de sangre y servicios de medicina transfusional, causando que los problemas relacionados con este sistema se pasen por alto.

Por este motivo, es imprescindible realizar una revisión bibliográfica a nivel mundial que permita establecer la importancia del Sistema Diego destacando la necesidad de su identificación y estudio en la población en general, a fin de que los resultados obtenidos puedan ser compartidos y permitan ampliar el conocimiento que se tiene en el país acerca del tema mencionado.

1.3. Pregunta de investigación

En base a las referencias mencionadas con anterioridad se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Es necesaria la identificación de antígenos y anticuerpos del sistema sanguíneo Diego en la población en general por ser considerado de importancia clínica en la prevención de reacciones transfusionales y enfermedad hemolítica del recién nacido?

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Establecer la relevancia clínica del Sistema Diego en la población general mediante la recopilación y análisis de información científica publicada en diversas fuentes bibliográficas a nivel mundial.

1.4.2. Objetivos Específicos

- Describir los antígenos del Sistema Diego y su detección en la medicina transfusional y obstétrica mediante el análisis de información científica publicada.
- Analizar la importancia de detección de los anticuerpos anti-Di(a) y anti-Di(b) en la ocurrencia de reacciones postransfusionales y la enfermedad hemolítica del recién nacido a través del análisis de publicaciones científicas.
- Determinar las metodologías de identificación de antígenos y anticuerpos del sistema Diego disponibles a nivel mundial y su implementación en distintos países.

1.5. Delimitación del estudio

La presente revisión bibliográfica narrativa se centra en la importancia de la detección de antígenos Di (a) y Di (b) y sus correspondientes anticuerpos en la población en general según lo reportado en la literatura científica; no se detallaron los demás antígenos pertenecientes al sistema Diego debido a que son de baja frecuencia y poco inmunogénicos.

Las fuentes de información primaria tomadas en cuenta para la revisión bibliográfica serán artículos científicos originales seleccionados de bases de datos como PubMed, Scopus, SciELO, ScienceDirect, Dialnet y Google académico, cuyo acceso se realizó por medio de la biblioteca PUCE. Las fuentes secundarias y terciarias incluyen resúmenes, libros de texto y artículos de revisión que contengan información sobre el tema propuesto. Los artículos seleccionados deben estar dentro del periodo del año 1997 al año 2023.

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1 Tipo de estudio

El presente estudio corresponde a una revisión bibliográfica narrativa, basada en artículos científicos nacionales e internacionales publicados en revistas de interés clínico indexadas en bases de datos oficiales, fuentes secundarias y terciarias; se contará con información referente al sistema sanguíneo “Diego” publicada en distintos países a nivel mundial. El periodo de tiempo pertenece a los artículos científicos publicados entre 1997 y 2023 debido a la inexistencia de información actualizada acerca del sistema Diego en algunos países sudamericanos.

2.2 Identificación del campo de estudio

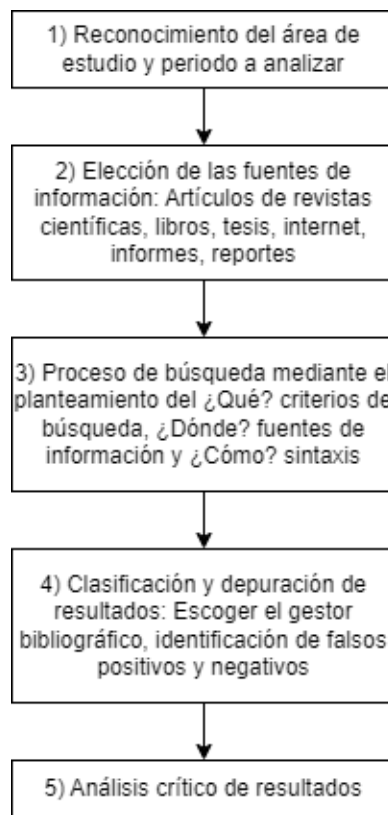
La presente revisión bibliográfica narrativa tuvo como campo de estudio las áreas de inmunohematología y hematología, se plantea el análisis de la importancia clínica que tiene el sistema sanguíneo Diego y su relación con las reacciones hemolíticas tanto postransfusionales como en EHRN.

2.3 Proceso de revisión bibliográfica

Para la revisión del material bibliográfico se siguieron las recomendaciones de (Medina-López et al., 2010), indicadas en la Figura 1, que empieza desde la fase de reconocimiento del área de estudio y período en el cual se va a analizar, elección de las fuentes bibliográficas, realización de las búsquedas con los criterios ¿Qué? ¿Cómo? ¿Dónde?, clasificación y depuración de resultados, para finalmente terminar en la fase del análisis de los resultados. También fue utilizado el diagrama de flujo de Moher, presente en la figura 2, en el que constan cuatro fases: Identificación, tamizaje, elegibilidad e inclusión.

Figura 1

Fases del proceso de revisión bibliográfica



Nota. Adaptado de “A methodological proposal for the systematic literature review” (p.3), por Medina-López et al., 2010, *Working Papers on Operations Management*, 1(2).

2.3.1 Selección de las fuentes de información

Para la construcción de la presente revisión bibliográfica narrativa se utilizó como fuente de información primaria artículos científicos publicados en revistas indexadas en bases de datos de la biblioteca PUCE: PubMed, Scopus, SciELO, ScienceDirect, Dialnet o buscadores como Google académico (Tabla 1).

También se contó con fuentes de información secundaria como resúmenes encontrados en revistas de las bases de datos mencionadas, que contengan información relevante sobre el tema propuesto. Como fuentes terciarias se consideraron libros de texto y artículos de revisión que tuviesen relación con el tema de la investigación.

Tabla 1

Bases de datos y su link de acceso en la biblioteca PUCE

Bases de datos	Dirección URL
<i>PubMed</i>	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
<i>Scopus</i>	https://www.scopus.com
<i>SciELO</i>	https://scielo.org/es/
<i>ScienceDirect</i>	https://www.sciencedirect.com/
<i>Dialnet</i>	https://dialnet.unirioja.es/
<i>Google académico</i>	https://scholar.google.es/schhp?hl=es

2.3.2 Búsqueda bibliográfica

El proceso de la búsqueda de bibliografía se llevó a cabo en las bases de datos mencionadas anteriormente, los artículos que forman parte de la revisión fueron seleccionados mediante los criterios de inclusión establecidos.

Criterios de inclusión:

- Artículos relacionados con identificación y caracterización del Sistema Sanguíneo “Diego”
- Contenido: Sistema Sanguíneo “Diego”
- Población: pacientes, donantes de sangre, población en general, indígenas
- Tipo de estudio: prevalencia, observacional, reporte de caso
- Acceso: libre acceso
- Idioma: inglés, español
- Período: 1997 – 2023

Criterios de exclusión:

- Artículos y documentos que únicamente contengan información acerca de otros sistemas sanguíneos eritrocitarios
- Información acerca del Sistema “Diego” en otras especies

2.3.3 Estrategias de búsqueda

Para la búsqueda de información se utilizaron los términos MESH y DeCS (Tabla 2) dependiendo del idioma utilizado en cada base de datos. También se utilizaron los filtros de páginas como Scopus, PubMed, Scielo y Google académico, para excluir información según el año de publicación, idioma, tipo de artículo, autor y área de investigación.

Tabla 2
Términos claves utilizados para la búsqueda

Términos MESH	Términos DeCS
<i>“Diego system”</i>	<i>“Sistema Diego”</i>
<i>“Diego blood group”</i>	<i>“Antígeno Diego”</i>
<i>South America</i>	<i>Latinoamérica</i>
<i>America</i>	<i>América</i>
<i>Prevalence World</i>	<i>Prevalencia mundial</i>
<i>Ecuador</i>	<i>Ecuador</i>
<i>Anti-Di^a</i>	<i>Anticuerpo-Di a</i>
<i>Anti-Di^b</i>	<i>Anticuerpo-Di b</i>
<i>Alloantibodies</i>	<i>Aloinmunización</i>
<i>Alloimmunization</i>	<i>Aloanticuerpos</i>
<i>Blood transfusion</i>	<i>Transfusión sanguínea</i>
<i>Hemolytic disease of the fetus and newborn</i>	<i>Enfermedad hemolítica del recién nacido</i>

2.3.4 Registro de estrategias de búsqueda y selección

Todas las fuentes bibliográficas utilizadas para la construcción de la presente revisión bibliográfica fueron añadidas al gestor bibliográfico Mendeley, programa utilizado para la generación de citas y bibliografía en formato APA. Además, para la selección de artículos se tomaron en cuenta los criterios mencionados a continuación:

- Utilización de los términos MeSH y DeCS para la búsqueda de información.
- Revisión de todas las bases de datos que sirven como fuentes de información.
- Cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión planteados.

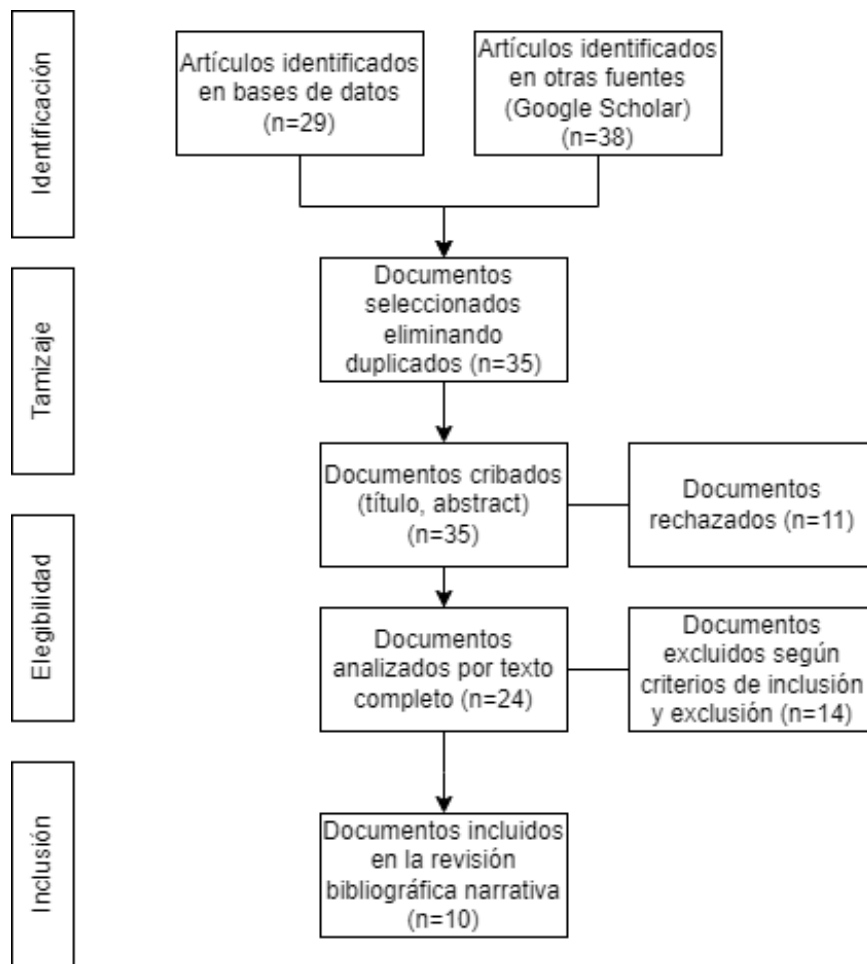
- Construcción de matrices para eliminar artículos duplicados o que no cumplan con los criterios de inclusión.
- Recuperación de los artículos seleccionados y lectura crítica para su respectiva selección.
- Selección y almacenamiento de los artículos revisados en un gestor bibliográfico para mantener la información ordenada.

3 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

3.1 Criterios de búsqueda:

Para la revisión y selección de información se tomó como base el diagrama de flujo de Moher indicado en la Figura 2, con el fin de filtrar los artículos y elegir los más importantes se acompañó la búsqueda con el registro de la información en matrices.

Figura 2
Diagrama de flujo de Moher



Nota. La imagen refleja las fases de revisión bibliográfica según el diagrama de flujo de Moher, adaptado de “El papel de la depresión, la ansiedad, el estrés y la adhesión al tratamiento en la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes en diálisis: revisión sistemática de la literatura” (p. 639), por García-Llana et al., 2014, *Nefrología* 34(5).

Fase de identificación: En esta fase se procedió con la construcción de frases mediante el uso de términos MESH y DeCS junto con operadores booleanos, según el idioma de cada base de datos. Se reconocieron artículos relacionados al tema de estudio indicados en la matriz de estrategia de búsqueda (Anexo 1).

Fase de tamizaje: En esta fase se procedió con la eliminación de artículos duplicados, esto hace referencia a los artículos que aparecían más de una vez al realizar la búsqueda entre las distintas bases de datos consideradas para la construcción de la revisión bibliográfica (Anexo 2).

Fase de elegibilidad: Los artículos relevantes después de un análisis a texto completo tomando en cuenta que presentaran información acerca de antígenos y anticuerpos del sistema Diego, reacciones hemolíticas causadas por los mismos, población de interés y técnicas de identificación del sistema sanguíneo mencionado fueron verificados según los puntos aplicables de la lista de STROBE (Anexo 3). Los puntos de la lista de STROBE tomados en cuenta para la selección de artículos fueron los siguientes: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 14, 16, 18, 20 y 21 (Anexo 4). Mientras que los artículos que no cumplían con los criterios de inclusión fueron eliminados. Para todos los artículos excluidos se construyó una matriz indicando la razón de su exclusión (Anexo 5).

Fase de inclusión: Los artículos que se determinó contaban con información relacionada a la identificación y caracterización de los antígenos y anticuerpos del sistema Diego en población de interés y tipo de estudio presentado en los criterios de inclusión se registraron en el Anexo 6. Posterior a la última revisión de los artículos presentados en el anexo 6 se procedió con su almacenamiento e inclusión en la revisión bibliográfica (Anexo 7).

3.2 Pasos de depuración y selección de la información

La selección de información se llevó a cabo mediante el uso de términos MeSH y DeCS en todas las bases de datos indicadas en la Tabla 1, los artículos encontrados mediante esta estrategia de búsqueda se registraron en el Anexo 1.

Posteriormente se eliminaron los artículos duplicados, indicados en el Anexo 2, y mediante la revisión del título y resumen de los artículos restantes se excluyeron 11 artículos, los cuales no contenían información relacionada directamente con el estudio.

A continuación, los artículos restantes fueron revisados a texto completo y se rechazaron los artículos que incumplían con los criterios de inclusión planteados al inicio de la investigación. Los artículos seleccionados fueron verificados según los criterios aplicables de la lista de STROBE (Anexo 3), se construyó una matriz indicando los artículos que cumplieron e incumplieron los puntos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 14, 16, 18, 20 y 21 de la lista de STROBE (Anexo 4) mientras que todos los artículos excluidos y la razón se mencionan en una matriz (Anexo 5). Por último, los artículos incluidos en la revisión fueron registrados en el gestor bibliográfico Mendeley, permitiendo así mantener el orden.

La construcción de la revisión bibliográfica narrativa respetó el formato y lineamientos indicados por el Comité de Titulación de la carrera de Laboratorio Clínico de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Por medio del presente documento se exhibieron los resultados obtenidos mediante la búsqueda bibliográfica realizada, respondiendo así a los objetivos y pregunta de estudio planteados.

3.3 Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio

Por medio de una selección crítica de información se incluyeron 10 artículos científicos para la revisión bibliográfica narrativa, cuyo contenido fue considerado relevante al tratar el tema de la importancia del sistema sanguíneo Diego, la relación de sus antígeno y anticuerpos con la hemólisis, desarrollo de la EHRN y metodologías utilizadas para su detección a nivel mundial. Las publicaciones científicas seleccionadas se encuentran entre los años 1997 y 2023, además de estar escritas en idioma inglés y español. La búsqueda en distintas bases de datos con información científica relevante fue posible encontrar e incluir una publicación realizada en el Ecuador. A su vez se encontraron otras investigaciones realizadas en países latinoamericanos con población semejante, permitiendo así la comparación de resultados con otros países a nivel mundial. (Tabla 3)

Tabla 3*Artículos seleccionados*

Referencia	Título	Revista	Cuartil (Q)	Idioma	Año
(Blackall, 2023)	Severe Hemolytic Disease of the Newborn due to Anti-Dia	Journal of Medical Cases	Q4	Inglés	2023
(Wang et al., 2021)	A Case of Severe Hemolytic Disease of the Newborn Caused by Anti-Dia and SLC4A1 Gene Analysis in the Family	Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion	Q3	Inglés	2021
(Fu et al., 2022)	Neonatal hemolytic disease due to anti-Diego (a) antibody: a case report	Journal of Medical Case Reports	Q3	Inglés	2022
(Iberahim et al., 2022)	A case of naturally occurring anti-Dia antibody in a young man	Asian Journal of Transfusion Science	Q4	Inglés	2022
(Luvisuto et al., 2014)	Rh, Kell, Duffy, Kidd and Diego blood group system polymorphism in Brazilian Japanese descendants	Transfusion and Apheresis Science	Q3	Inglés	2014
(Kaliniczenko et al., 2022)	Frequency of the DI*A, DI*B and Band 3 Memphis polymorphism among distinct groups in Brazil	Hematology, Transfusion and Cell Therapy	Q3	Inglés	2022
(Costa et al., 2016)	Frequencies of polymorphisms of the Rh, Kell, Kidd, Duffy and Diego systems of Santa Catarina, Southern Brazil	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	Q3	Inglés	2016
(Soares et al., 2022)	Frequencies of genetic variants of the Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS and Diego systems of northwest Rio Grande do Sul, Brazil	Hematology, Transfusion and Cell Therapy	Q3	Inglés	2022
(Nathalang et al., 2016)	Distribution of DI*A and DI*B Allele Frequencies and Comparisons among Central Thai and Other Populations	PLOS One	Q1	Inglés	2016
(Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018)	Frecuencia del antígeno y aloanticuerpos del sistema Diego en donantes de sangre	Gaceta Médica de México	Q3	Español	2018

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Descripción de la Población de estudio

4.1.1 Tipos de estudios y selección de población

La población de estudio de los distintos artículos incluye donantes de sangre, recién nacidos, pacientes y población en general perteneciente a distintas etnias y países alrededor del mundo. La selección de la procedencia de la población de estudio por los autores se basa en la presencia del antígeno Diego, que resulta ser raro entre los europeos y africanos, pero se presenta con bastante frecuencia en América del Sur. Además de su importancia en medicina transfusional y obstétrica debido a su relación con EHRN severa y reacciones hemolíticas postransfusionales tardías (González y Vargas, 2019). Este análisis bibliográfico de las variables incluidas en cada estudio seleccionado se detalla a continuación:

Blackall (2023), describe un caso clínico de una gestante sin antecedentes médicos, quirúrgico ni transfusiones sanguíneas previas, pero con antecedentes obstétricos que indicaban un embarazo ectópico, dos abortos espontáneos y finalmente uno a término con desarrollo de EHRN, el autor describe que en el seguimiento prenatal existieron informes de resultados negativos para aloanticuerpos y que sus gestaciones fueron de un mismo padre. Este caso fue analizado posteriormente por un especialista en medicina transfusional quien sugirió nuevas pruebas a la madre e incluir al padre para seguimiento del caso y de probabilidades de herencia de los antígenos eritrocitarios.

De igual forma, en su estudio observacional Wang et al. (2021) detalla el caso de una recién nacida con EHRN, la principal diferencia con el caso de Blackall (2023) es que no existen antecedentes de abortos previos en la madre, solo una gestación con 11 años de diferencia de la actual, las pruebas de fenotipificación no indicaron una discrepancia en los grupos eritrocitarios mayores como son el ABO y RH por lo que se requirió la realización de pruebas complementarias como las moleculares incluyendo también en sus observaciones la necesidad de pensar en antígenos de baja frecuencia de origen paterno. En este caso

también se amplió la población de estudio pues se contó con la participación de madre, padre, abuelos paternos y por último la hermana de 11 años.

Otro caso de EHRN fue descrito por Fu et al. (2022) en un RN que nació a las 39 semanas de gestación y al igual que el caso descrito por Wang et al. (2021), fue de etnia Han, su nacimiento prematuro se debió a un problema uterino, la madre tampoco mencionó antecedentes de transfusiones sanguíneas solamente un embarazo anterior hace 7 años, además describieron que la madre no se realizó pruebas prenatales como la detección de anticuerpos irregulares durante el segundo embarazo.

Iberahim et al. (2022), a diferencia de los autores Blackall (2023), Wang et al. (2021) y Fu et al. (2022), describen un caso de un paciente de 18 años perteneciente al sexo masculino en cuyo plasma se pudo identificar un anticuerpo natural anti-Dia. El caso fue descubierto cuando el paciente fue ingresado en el hospital debido a un accidente con la reparación de su motocicleta, no refirió tener antecedentes médicos o de transfusiones sanguíneas. El hallazgo fue de la presencia de un anticuerpo natural anti-Dia en las pruebas realizadas previo a una trasfusión sanguínea, sin embargo, los autores refieren que la transfusión de sangre finalmente no fue necesaria, pues el procedimiento para reparar la lesión que el paciente tenía en su mano derecha (desbridamiento de herida e injerto de piel) no provocó una excesiva pérdida de sangre.

En contraste con los estudios anteriores que refieren estudios de caso, Luvisuto et al. (2014) realizaron un estudio observacional, transversal y descriptivo que se basó en la identificación de los polimorfismos en los sistemas eritrocitarios RH, KELL, DUFFY, KIDD y Diego. La población reclutada fueron donantes tanto de sangre como de médula ósea registrados en el Hemocentro Regional de Maringá, del norte y noroeste de Paraná (Brasil), un total de 209 participaron en el estudio con un rango de edad 18 a 55 años y de ascendencia japonesa como criterio de inclusión se investigaron si su etnia era sólo japonesa o de origen mixto. Siguiendo la línea de estudios observacionales Kaliniczenko et al. (2022), al igual que Luvisuto et al. (2014), realizaron un estudio transversal, descriptivo pero el principal objetivo de este estudio fue la detección de la frecuencia de alelos DI*A y DI*B y del polimorfismo del gen de la banda 3; sin embargo la población de estudio en este caso fue de

427 individuos brasileños, entre los que se encontraban donantes de sangre no emparentados entre sí, pacientes afrobrasileños con diagnóstico de drepanocitosis y personas pertenecientes al pueblo indígena brasileño Xikrin (Kayapo), no se incluyó japoneses como en el estudio de Luvisuto et al. (2014).

Otro estudio observacional, transversal y descriptivo fue realizado por los autores Costa et al. (2016) y al igual que Luvisuto et al. (2014) el principal propósito fue determinar la prevalencia de polimorfismos de algunos sistemas sanguíneos de importancia clínica como RH, KELL, DUFFY, KIDD y Diego, la diferencia entre ambos estudios radica en la delimitación espacial de cada uno, en este caso la población seleccionada incluyó 373 donantes de sangre del Hemocentro de Santa Catarina provenientes de siete distintas regiones del estado de Santa Catarina. Además, se recalca que todos los donantes tomados en cuenta para la investigación pertenecían al grupo sanguíneo O.

Soares et al. (2022) realizaron un estudio observacional, descriptivo cuyo principal objetivo fue identificar la frecuencia de los alelos y genotipos de distintos grupos sanguíneos, entre los cuales se tomaron en cuenta los sistemas RH, KELL, DUFFY, KIDD, MNS y Diego. Al igual que los autores Costa et al. (2016), Kaliniczenko et al. (2022) y Luvisuto et al. (2014) la población de estudio en este caso fue originaria de Brasil, sin embargo, se tomó en cuenta otro estado del país (Rio Grande del Sur). Los participantes del estudio fueron 818 donantes de sangre del Hemocentro Regional de Santa Rosa (HEMOSAR), provenientes de ambos sexos y dentro del rango de edad de 18 a 70 años.

Los autores Nathalang et al., (2016) optaron por realizar un estudio observacional, descriptivo y transversal cuyo objetivo principal fue determinar la frecuencia de los alelos DI*A y DI*B en población tailandesa a diferencia de la población brasileña seleccionada para los estudios realizados por Luvisuto et al. (2014), Costa et al., (2016), Soares et al. (2022) y Kaliniczenko et al. (2022). La población de estudio en este caso fue de 1011 donantes de sangre originarios de Tailandia, registrados en el Centro Nacional de sangre de la Cruz Roja de Tailandia desde mayo del 2015 hasta diciembre del mismo año, y sin parentesco entre sí.

Por último, se tomó en cuenta el estudio observacional, descriptivo y transversal realizado por Góngora y Chiriboga-Ponce, (2018) que se basó en la determinación de la prevalencia del antígeno Di(a) y su correspondiente anticuerpo dentro del Ecuador. Al igual que en los estudios de Luvisuto et al. (2014), Kaliniczenko et al. (2022), Costa et al. (2016), Soares et al. (2022) y Nathalang et al., (2016) la población seleccionada fue de donantes de sangre, se tomó en cuenta que estos fueran originarios de 22 provincias del país latinoamericano. Como en el caso de Soares et al. (2022) se tomó en cuenta a hombres y mujeres para incluirlos en el estudio (Tabla 4).

Tabla 4*Población analizada*

Autor/es	Título	País	Población	Tipo estudio	VARIABLES estudiadas
(Blackall, 2023)	Severe Hemolytic Disease of the Newborn due to Anti-Dia	E.E.U.U.	Mujer de 35 años embarazada Neonato	Reporte de Caso	EHRN severa, grupos sanguíneos RN, madre y padre, antígenos y anticuerpos sistema Diego y KIDD
(Wang et al., 2021)	A Case of Severe Hemolytic Disease of the Newborn Caused by Anti-Dia and SLC4A1 Gene Analysis in the Family	China	Recién nacido de 1 día y su madre	Reporte de caso	Genotipos sistema Diego de abuelos paternos, padres, hermana y RN, EHRN, anticuerpo anti-Dia
(Fu et al., 2022)	Neonatal hemolytic disease due to anti-Diego (a) antibody: a case report	China	Recién nacido varón de 39 semanas de gestación de nacionalidad Han	Reporte de caso	Anticuerpos irregulares, antígeno Dia, grupos sanguíneos RN, madre y padre
(Iberahim et al., 2022)	A case of naturally occurring anti-Dia antibody in a young man	Malasia	Joven de 18 años	Reporte de caso	Grupo sanguíneo del joven, antígenos Dia y Dib, anticuerpos irregulares
(Luvisuto et al., 2014)	Rh, Kell, Duffy, Kidd and Diego blood group system polymorphism in Brazilian Japanese descendants	Brasil	209 donantes no emparentados, ascendencia japonesa en el Hemocentro Regional de Maringá	Estudio descriptivo	Genotipos de sistemas Rh, Kell, Duffy, Kidd y Diego, donantes de sangre descendientes de japoneses
(Kaliniczenko et al., 2022)	Frequency of the DI*A, DI*B and Band 3 Memphis polymorphism among distinct groups in Brazil	Brasil	427 de personas originarias de Brasil	Estudio descriptivo	Genotipos sistema Diego y mutación Memphis banda 3 en brasileños: donantes de sangre, pacientes e indígenas amazónicos
(Costa et al., 2016)	Frequencies of polymorphisms of the Rh, Kell, Kidd, Duffy and Diego systems of Santa Catarina, Southern Brazil	Brasil	373 donantes de sangre del Hemocentro de Santa Catarina (HEMOSC)	Estudio descriptivo	Genotipos de sistemas RH, KELL, KIDD, DUFFY y Diego, donantes del sur de Brasil
(Soares et al., 2022)	Frequencies of genetic variants of the Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS and Diego systems of northwest Rio Grande do Sul, Brazil	Brasil	810 donantes de sangre de Rio Grande del Sur	Estudio descriptivo	Genotipos de grupos RH, KELL, DUFFY, KIDD, MNS y Diego, donantes brasileños (sur)
(Nathalang et al., 2016)	Distribution of DI*A and DI*B Allele Frequencies and Comparisons among Central Thai and Other Populations	Tailandia	1011 donantes de sangre, de origen tailandés del Centro Nacional de sangre de la Cruz Roja de Tailandia	Estudio descriptivo	Genotipos sistema Diego, antígeno Dia, donantes de origen tailandés
(Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018)	Frecuencia del antígeno y aloanticuerpos del sistema Diego en donantes de sangre	Ecuador	383 donantes de sangre originarios de 22 provincias del Ecuador	Estudio descriptivo	Antígeno Dia y anticuerpo anti-Dia, donantes de sangre ecuatorianos

4.1.2 Describir los antígenos del Sistema Diego y su detección en la medicina transfusional y obstétrica mediante el análisis de información científica publicada.

El antígeno Diego (a) se presenta en aproximadamente el 0,01% de la mayoría de las poblaciones a nivel mundial, por lo que se considera de baja frecuencia; a pesar de ello se ha determinado que existen diferencias a nivel étnico, en la población de América del Norte y Sur representa el 54%, en la japonesa 12%, china 5% y polaca 0,5% (Meunier et al., 2019) de ahí su importancia ya que puede originar la generación de aloanticuerpos o anticuerpos irregulares con significancia clínica. También se ha reportado la presencia del antígeno antitético Di (b) que está presente en casi el 100% de la población (Bégat et al., 2015).

Los antígenos del sistema Diego se presentan según los alelos presentes en el gen SLC4A1, la Sociedad Internacional de Transfusión de Sangre (ISBT) hace referencia a 25 distintos alelos para este sistema eritrocitario, los dos más importantes se conocen como DI*A (DI*01) y DI*B (DI*02). Los alelos mencionados anteriormente son los que determinan la presencia de tres fenotipos Di (a+ b+) donde ambos antígenos están presentes, Di (a+ b-) donde solamente el antígeno Di(a) está presente y Di (a- b+) que indica la presencia únicamente del antígeno Di(b) (Luna, 2023).

Para determinar su presencia los investigadores hacen referencia a diferentes poblaciones étnicas y metodologías aplicadas lo que se narra a continuación:

Blackall (2023) describe el algoritmo utilizado en el caso clínico para la evaluación inmunohematológica a la madre y el padre del RN determinando primeramente el grupo sanguíneo ABO(SABO) siendo identificados como O Rh(D). Las pruebas de fenotipificación realizadas al padre del RN lo identificaron como portador de los antígenos Jk(a+b-) y Di(a+b+) demostrándose así que existe un 100% de probabilidad que el RN sea Jk(a+) y 50% Di (a+) de acuerdo con las leyes de la herencia. Un aspecto importante que consideró el autor es la etnia de los progenitores, así se detalla que la madre se autoidentificó como blanca, mientras que el padre era hispano originario del sur de México denotando la relación de los antígenos del sistema Diego con la etnia de la población ya que este se

considera prevalente en población amerindia, aspecto que debe considerarse ya que en Ecuador existe una población multiétnica y pluricultural.

Similar a este estudio, Wang et al. (2021) detectaron el grupo (SABO) determinando que el tipo de sangre de la RN fue A Rh(D) positivo CcDee y su madre A Rh CcDEe, por lo que excluyeron una incompatibilidad eritrocitaria en estos sistemas, la identificación de los antígenos Di indicaron la presencia del antígeno Di (a) en la RN y padre demostrándose así el poder inmunógeno de los mismos y la generación de aloanticuerpos de tipo IgG anti-Dia. A diferencia del caso presentado por Blackall (2023), los miembros de esta familia fueron de etnia Han de la china en la que estimaron una prevalencia del 2,47% del fenotipo Di(a).

Fu et al. (2022), semejante a los casos descritos anteriormente realizaron pruebas de tipificación sanguínea determinando que el RN y la madre son de grupo A Rh(D) positivo y compatibles para los fenotipos CDE del sistema RH. Luego de la confirmación de las pruebas serológicas detectaron que el RN y el padre fueron positivos para el antígeno Di(a), mientras que la madre fue negativa similar al caso reportado por Wang et al. (2021); pero los tres fueron negativos para la presencia del antígeno Di(b).

Los autores Iberahim et al. (2022) describieron la realización de la tipificación sanguínea del joven de 18 años, pero como en todos los casos descritos anteriormente únicamente identificaron los antígenos del sistema SABO y RH, datos con los que realizaron la búsqueda de concentrado de glóbulos rojos compatibles, en este caso el banco de sangre detecta la reactividad en las pruebas cruzadas y ante la imposibilidad de identificar si se trataba de un aloanticuerpo o autoanticuerpo decidieron la utilización de pruebas moleculares para establecer la presencia de los alelos que dan origen a los antígenos del sistema Diego, comprobando la presencia del antígeno Di(b) y ausencia del antígeno Di(a) en los eritrocitos del paciente, catalogado como grupo raro.

Los autores Luvisuto et al. (2014) por su parte optaron por la genotipificación de los genes RHD, RHCE, KEL, FY, SLC14A1 y DI, determinando los alelos DI*01/DI*02 por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con una posterior digestión con enzimas de restricción mediante RFLP. Por medio de esta genotipificación se reconoció que

el alelo DI*01 tuvo una frecuencia de 4,31%, el alelo DI*02 de 95,7%, el genotipo DI*01/DI*02 una frecuencia de 8,61% y DI*02/DI*02 de 91,39%, mientras que DI*01/DI*01 no fue detectado. Estos resultados dieron a conocer que dentro de la población estudiada de brasileños descendientes de japoneses el genotipo más frecuente es DI*02/DI*02 correspondiente a un fenotipo Di (a- b+).

Al igual que Luvisuto et al. (2014), los autores Kaliniczenko et al. (2022) utilizaron la técnica PCR-RFLP para la amplificación de los alelos DI*A y DI*B junto con la amplificación del gen de la banda 3. Mediante la observación de las bandas obtenidas por medio de la amplificación por PCR y digestión con enzimas de restricción se pudo identificar el alelo DI*A (bandas con 263 pares de bases), DI*B (145 y 118 pares de bases) y bandas de individuos heterocigotos con 263, 145, 118 pb. Mediante esto se determinó que las personas pertenecientes al pueblo indígena brasileño Xikrin eran el grupo con mayor heterocigotos DI*A/DI*B alcanzando una frecuencia de 33,6%, mientras que en los donantes de sangre la frecuencia del alelo DI*B fue mayor que en los otros grupos (92,2%), por último, solo una persona fue homocigota para DI*A y pertenecía al grupo de donantes de sangre.

También se analizaron la presencia del gen normal de la banda 3 que se encontró en la mayoría de los individuos, sin embargo, cinco presentaron la mutación Memphis de la banda 3, alcanzando así un 4,8% del total. Los individuos que presentaron esta mutación fueron 3 de los donantes de sangre, 1 de los pacientes con drepanocitosis y 1 de las personas perteneciente al grupo de indígenas amazónicos. Al igual que en el estudio de Luvisuto et al. (2014), el alelo DI*B presentó una frecuencia más alta.

Luvisuto et al. (2014) y Kaliniczenko et al. (2022), los autores Costa et al. (2016) utilizaron la técnica de PCR-RFLP para realizar la genotipificación del sistema Diego con una posterior visualización de los resultados por medio de una electroforesis en gel de poliacrilamida al 10%, usando la tinción de GelRed. Por medio de esto determinaron que el alelo DI*02 y genotipo DI*02/DI*02 fueron más prevalente en la población analizada alcanzando un 97% y 94% respectivamente. En este caso el alelo DI*01 no fue detectado en las muestras bajo este estudio.

Los autores Soares et al. (2022), a diferencia de Luvisuto et al. (2014) y Kaliniczenko et al. (2022), realizaron la genotipificación de los grupos sanguíneos RH, KELL, DUFFY, KIDD, Diego por medio de una prueba TaqMan de PCR en tiempo real de nucleasa 5'. Mediante esto se determinó que de las 810 muestras donde se detectó el grupo sanguíneo Diego, el mayor porcentaje presentó el genotipo DI*02/DI*02 (95,4%), mientras que el 3% presentó el genotipo DI*01/ DI*02 y tan solo en 13 muestras se encontró el genotipo DI*01/DI*01 (1,6%). Al igual que en el estudio de Kaliniczenko et al. (2022) y Luvisuto et al. (2014), el genotipo DI*02/DI*02 tuvo la frecuencia más elevada dentro de la población bajo estudio. Como se puede observar al comparar los resultados con los demás autores cuyo estudio se centró en población brasileña, la prevalencia de los alelos y genotipos no tienen una gran variación al ser del mismo país.

A diferencia de Soares et al. (2022), Luvisuto et al. (2014) y Kaliniczenko et al. (2022); (Nathalang et al., 2016) utilizaron la técnica de PCR-SSP (primers específicos de secuencia) para la genotipificación de los alelos DI*A y DI*B y mediante una posterior secuenciación de ADN que se realizó para confirmar los resultados se determinó que el genotipo DI*B/DI*B tuvo una mayor frecuencia entre las muestras analizadas, mientras que el genotipo DI*A/DI*A no fue detectado. Este resultado es igual al encontrado en los estudios realizados por Soares et al. (2022), Kaliniczenko et al. (2022) y Luvisuto et al. (2014) a pesar de que la población de estudio en este caso fue de origen tailandés. Además, mediante pruebas inmunohematológicas se determinó la presencia del antígeno Di(a), identificando así que 391 de las muestras analizadas fueron positivas para el antígeno buscado.

Al igual que los autores Blackall (2023), Wang et al. (2021) y Fu et al. (2022), Góngora & Chiriboga-Ponce, (2018) utilizaron pruebas inmunohematológicas, en este caso con el fin de determinar la frecuencia del antígeno Di(a) en población ecuatoriana. Mediante la muestra seleccionada se determinó que el antígeno Di(a) se encontraba en el 25% del territorio ecuatoriano, dividido entre las 22 provincias bajo estudio. Las provincias con mayor prevalencia de este antígeno fueron Pichincha con un 25%, Loja con 16%, un 10% correspondiente a Manabí y el Oro alcanzando un 9%. También se diferenció la frecuencia en hombres y mujeres, sin embargo, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas asociadas al género (Tabla 5).

Tabla 5*Antígenos identificados*

Autor/es	Título	Pruebas realizadas	Antígenos identificados
(Blackall, 2023)	Severe Hemolytic Disease of the Newborn due to Anti-Dia	Grupo sanguíneo ABO Fenotipificación	Di(a)
(Wang et al., 2021)	A Case of Severe Hemolytic Disease of the Newborn Caused by Anti-Dia and SLC4A1 Gene Analysis in the Family	Grupo SABO Fenotipificación RH Identificación antígeno Diego	Di(a)
(Fu et al., 2022)	Neonatal hemolytic disease due to anti-Diego (a) antibody: a case report	Grupo SABO Fenotipificación RH Tipificación sistema Diego	Di(a)
(Iberahim et al., 2022)	A case of naturally occurring anti-Dia antibody in a young man	Detección de los antígenos del SABO y RH Pruebas moleculares	Di(b)
(Luvisuto et al., 2014)	Rh, Kell, Duffy, Kidd and Diego blood group system polymorphism in Brazilian Japanese descendants	Genotipificación de los grupos Rh, Kell, Duffy, Kidd y Diego	Di(a) y Di(b)
(Kaliniczenko et al., 2022)	Frequency of the DI*A, DI*B and Band 3 Memphis polymorphism among distinct groups in Brazil	Genotipificación de alelos DI*A y DI*B	Di(a) y Di(b)
(Costa et al., 2016)	Frequencies of polymorphisms of the Rh, Kell, Kidd, Duffy and Diego systems of Santa Catarina, Southern Brazil	Genotipificación de los grupos Rh, Kell, Kidd, Duffy y Diego	Di(a) y Di(b)
(Soares et al., 2022)	Frequencies of genetic variants of the Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS and Diego systems of northwest Rio Grande do Sul, Brazil	Genotipificación de los grupos Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS y Diego	Di(a) y Di(b)
(Nathalang et al., 2016)	Distribution of DI*A and DI*B Allele Frequencies and Comparisons among Central Thai and Other Populations	Genotipificación de alelos DI*A y DI*B Identificación antígeno Diego - Antiglobulina indirecta Secuenciación de ADN	Di(a) y Di(b)
(Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018)	Frecuencia del antígeno y aloanticuerpos del sistema Diego en donantes de sangre	Hemaglutinación en tubo y gel	Di(a)

4.1.3 Analizar la importancia de detección de los anticuerpos anti-Dia y anti-Dib en la ocurrencia de reacciones postransfusionales y la enfermedad hemolítica del recién nacido a través del análisis de publicaciones científicas.

Los anticuerpos anti-Di (a) y anti-Di (b) son difíciles de detectar en todas las poblaciones esto debido a que no existen antígenos Di(a) públicos es decir que estén presentes en todos los individuos y generen aloinmunización durante una transfusión o embarazo; en cambio la población que carece del antígeno Di(b) son raros por lo que no se ha reportado una prevalencia de anti-Dib, esto limita comprender la respuesta inmune y si en realidad estos anticuerpos tienen importancia clínica en la enfermedad hemolítica del RN (EHRN).

Una característica importante es que los anticuerpos anti-Di (a) no están bien caracterizados inmunológicamente porque son estimulados durante una transfusión o el embarazo y son de tipo IgG1 e IgG3 que atraviesan la placenta y tienen una elevada avidéz por los receptores Fc γ en los macrófagos, pero no activan el complemento. Esto indica que un alto título de anti-Dia/b provocan la EHRN debido a que estos antígenos tienen la particularidad de una fuerte expresión en los glóbulos rojos fetales y neonatales provocando una respuesta inmune exacerbada (Melland y Nance, 2020); con estos antecedentes se requiere un análisis bibliográfico que indique si en realidad son de significancia clínica o están relacionados con la prevalencia de los antígenos antitéticos.

El caso clínico descrito por Blackall (2023) indica que el RN a las 3 horas luego del parto presentó ictericia y evidencias de hemólisis severa con resultados de bilirrubina neonatal de 14,6mg/dL (0-6); hemoglobina 5g/dL (10,1-22,0); hematocrito del 15,9% (33,0-66,0%), reticulocitos 19,4% (2,5-6,5%) y un recuento absoluto de 229,0 x 10⁹/L (22,8-159,3) con estos resultados definieron el caso como EHRN grave. Seguidamente describieron los hallazgos en la madre indicando que la prueba de aloanticuerpos realizada nuevamente mostraba una reactividad que no fue detectada durante la gestación y que los probables tipos de anticuerpos irregulares identificados fueron: anti-Kidd (Jk^a) con reactividad entre 1-2 cruces en una escala dada por el fabricante de la prueba de (0-4+) y anti-Dia exhibió un resultado interpretado de 4+, lo que fue confirmado en un laboratorio de referencia, posteriormente realizaron la titulación de estos aloanticuerpos identificando que el anti-Di^a

presentó un título de 1/8 mientras que el anti-Jk^a al ser débil la reacción inicial no fue necesaria la titulación, estos datos indican la necesidad de determinar qué tipo de aloanticuerpos ha desarrollado la madre y su relación con la EHRN.

Wang et al. (2021), en la descripción de su caso, también indicaron una hiperbilirrubinemia en la RN, con un aumento de bilirrubina total a 466 $\mu\text{mol/L}$ (27,3 mg/dL) en 4 horas posterior al nacimiento, la prueba de Coombs directo de la RN (anti-IgG) fue positiva, mientras que la identificación del anticuerpo fue negativa tanto en la madre como en la prueba del eluato del RN, por lo que optaron por repetirla pero esta vez con 10 células del panel (Blood and Biological Medicine, Shanghai, China) detectándose el anti-Dia en el eluato del RN, la titulación del anticuerpo fue de 1/128 superior al detectado por Blackall (2023), en los dos casos descritos anteriormente la hemólisis se produjo por la presencia de anticuerpos Dia generados por la madre contra los antígenos del RN de origen paterno.

Una de las conclusiones del caso de Wang et al. (2021), fue que al obtener un resultado de Coombs Directo (CD) positivo en un RN sin aparente incompatibilidad en los sistemas eritrocitarios principales debe investigarse con antígenos de baja frecuencia en la población como el Di (a) y en especial cuando se trata de grupos étnicos, así como también disponer de paneles de célula para identificación de anticuerpos que posean células portadoras del antígeno Di(a+).

Fu et al. (2022), al igual que Blackall (2023) y Wang et al. (2021), describen que a las 4 horas después del parto el RN presentó ictericia y la prueba de bilirrubina total alcanzó un nivel de 17mg/dL, hemoglobina de 12,9g/L, hematocrito 36%, proteína C reactiva (PCR) fue de 63,5 mg/L, interleucina-6 de 299,8pg/ml, mientras que la prueba infecciosa para Citomegalovirus (CMV) fue negativa.

La prueba de DAT (CD IgG+C3d) fue positiva (1+) una reactividad baja con relación a la identificada en el caso de Blackall (2023), en contraste con Wang et al. (2021) en este caso se realizó la diferenciación entre IgG y C3d detectando que el anticuerpo del RN era IgG al igual que el detectado en la madre justificando la sospecha de que este anticuerpo estaba presente debido a la reacción con un grupo sanguíneo raro, por otro lado, el C3d fue

negativo en ambos casos. Finalmente, luego de las pruebas realizadas descubrieron la presencia del anticuerpo anti-Dia en el plasma del RN a partir de un panel de células comerciales de Shanghai Blood Biotechnology Company, China.

Los autores Iberahim et al. (2022) a diferencia de Blackall (2023), Wang et al. (2021) y Fu et al. (2022) analizaron la muestra sanguínea del paciente con la finalidad de evitar una reacción hemolítica posterior a la transfusión, mientras que los otros autores realizaron el análisis con el fin de encontrar la causa de EHRN.

Con este propósito los autores en primera instancia solicitaron una prueba de screening mediante la técnica de aglutinación en columna con el panel de tres células, con el resultado positivo realizaron la identificación del aloanticuerpo mediante el panel de 11 células en la fase salina y enzimática, donde se evidenció una reacción positiva en las células 5 y 8, ambas de 2+. Al no poder identificar el anticuerpo por medio de estas dos pruebas se optó por el uso del panel de identificación de anticuerpos (bioCSL Phenocell™ C) y se obtuvo un resultado positivo con 2+ en la célula 4, el patrón obtenido se interpretó usando la tabla incluida en el mismo kit y se confirmaron la presencia de un anti-Dia.

Luvisuto et al. (2014) al igual que Iberahim et al. (2022) manifestaron la importancia de la identificación de la prevalencia de los antígenos y anticuerpos del sistema Diego, como una estrategia útil al momento de la selección de hemocomponentes previo a ser transfundidos, acción que los autores consideraron útil en pacientes que tienen antecedentes de transfusiones sanguíneas y en los cuales se han identificado reacciones adversas. Los autores sostienen que una reacción hemolítica es provocada por una incompatibilidad antígeno-anticuerpo, que puede ser resultado de una transfusión incompatible o por EHRN, principalmente relacionada con el antígeno Di(a).

Los autores Kaliniczenko et al. (2022), al igual que Luvisuto et al. (2014), mencionaron que conocer la prevalencia de los alelos y por lo mismo de los antígenos provenientes de distintos grupos sanguíneos tiene una gran importancia en medicina transfusional y obstétrica puesto que las incompatibilidades entre antígenos y anticuerpos de los sistemas sanguíneos provocaban la formación de aloanticuerpos que serán causantes de posteriores

reacciones hemolíticas. La disponibilidad de células con antígeno Di(a) para el rastreo de anticuerpos es importante en Brasil según lo mencionado por los autores, mediante esta identificación de anticuerpos se pueden prevenir reacciones hemolíticas postransfusionales y realizar seguimiento y tratamiento oportuno en casos de EHRN.

Costa et al. (2016) enfatizaron que debido a lo altamente polimórficos que son los genes de los glóbulos rojos es necesario tipificarlos con el fin de identificar al mejor donante para pacientes que ya han recibido transfusiones o tienen fenotipos raros, evitando así una hemólisis por incompatibilidad. Como Kaliniczenko et al. (2022) y Luvisuto et al. (2014) los autores resaltan la importancia de conocer la distribución de los alelos del sistema Diego principalmente en medicina transfusional, con el fin de identificar los antígenos más prevalentes según la población y evitar la aloinmunización por una transfusión incompatible.

Soares et al. (2022) señalaron la importancia del conocimiento de la frecuencia de los genotipos de grupos sanguíneos para identificar la relevancia clínica de los mismos según la incidencia de los antígenos en la población. Al igual que los autores Costa et al. (2016) se hace referencia a la importancia de la genotipificación en medicina transfusional, asegurando así una transfusión segura y útil para el paciente en cuestión. Según los autores Soares et al. (2022) la identificación de los anticuerpos del sistema Diego es importante debido a su implicación en reacciones hemolíticas postransfusionales tardías.

Los autores Nathalang et al., (2016) al igual que Soares et al. (2022), Costa et al. (2016) y Kaliniczenko et al. (2022) resaltaron la importancia de conocer la distribución de los alelos DI*A y DI*B, permitiendo identificar los antígenos Di(a) y Di(b), según la población para una adecuada elección de sangre al momento de realizar una transfusión sanguínea. Sin embargo, también mencionan la relevancia de la detección de los anticuerpos anti-Dia y anti-Dib del sistema Diego para evitar los casos de EHRN y de hemólisis postransfusional.

Por último, los autores Góngora y Chiriboga-Ponce, (2018) determinaron la frecuencia del anticuerpo anti-Dia en donantes procedentes de 18 provincias del Ecuador, obteniendo un resultado de 6,09% en esta población. Las provincias con el porcentaje más alto de aloinmunización fueron Manabí con un 32%, Guayas con un 14% junto con Pichincha y Los

Ríos donde se obtuvo un 9% en cada uno. Así mismo, se diferenció la presencia de anti-Dia entre hombres y mujeres, reconociendo así una mayor frecuencia en el sexo femenino (6,30%) pues en el sexo masculino el porcentaje fue tan solo de 5,52%. En cuanto a la edad no se identificó una significancia estadística. Los autores recalcaron la importancia de conocer la distribución de antígenos y anticuerpos del sistema Diego en el país, para determinar si resulta necesario incluir su tipificación según los datos de cada provincia (Tabla 6).

Tabla 6*Importancia de los anticuerpos del sistema Diego*

Autor/es	Título	Pruebas realizadas	Anticuerpos	Área	Importancia
(Blackall, 2023)	Severe Hemolytic Disease of the Newborn due to Anti-Dia	Identificación de enfermedad hemolítica severa: bilirrubina y hemograma (Hb, Hct, VCM, WBC, recuento de reticulocitos, plaquetas y RBC). Rastreo de anticuerpos Titulación de anticuerpos	Anti-Dia	Medicina obstétrica	Evitar o tratar EHRN Seguimiento en el embarazo
(Wang et al., 2021)	A Case of Severe Hemolytic Disease of the Newborn Caused by Anti-Dia and SLC4A1 Gene Analysis in the Family	Identificación de hiperbilirrubinemia: serología y genética Rastreo de anticuerpos Prueba de Coombs (anti-IgG) Titulación de anticuerpos	Anti-Dia	Medicina obstétrica	Evitar casos de EHRN graves Screening de anticuerpos
(Fu et al., 2022)	Neonatal hemolytic disease due to anti-Diego (a) antibody: a case report	Identificación de enfermedad hemolítica: hemograma (contaje de RBC, WBC, plaquetas, Hb, Hct), función hepática (bilirubina total e indirecta, proteína C reactiva, procalcitonina) e interleucina 6 Rastreo de anticuerpos Prueba de Coombs directa	Anti-Dia	Medicina obstétrica	Evitar complicaciones como EHRN y hemólisis postransfusional, Rastreo de anti-Dia
(Iberahim et al., 2022)	A case of naturally occurring anti-Dia antibody in a young man	Rastreo de anticuerpos Paneles de identificación de anticuerpos	Anti-Dia	Medicina transfusional	Prevención de reacciones hemolíticas postransfusionales
(Luvisuto et al., 2014)	Rh, Kell, Duffy, Kidd and Diego blood group system polymorphism in Brazilian Japanese descendants	Genotipificación sistema Diego	Anti-Dia	Medicina transfusional	EHRN debido a una aloinmunización previa o hemólisis postransfusional

continúa...

continúa...

(Kalniczenko et al., 2022)	Frequency of the DI*A, DI*B and Band 3 Memphis polymorphism among distinct groups in Brazil	Genotipificación sistema Diego	Anti-Dia	Medicina transfusional y obstétrica	Prevenir reacciones hemolíticas postransfusionales Seguimiento y tratamiento oportuno en casos de EHRN
(Costa et al., 2016)	Frequencies of polymorphisms of the Rh, Kell, Kidd, Duffy and Diego systems of Santa Catarina, Southern Brazil	Genotipificación sistema Diego	Anti-Dia Anti-Dib	Medicina transfusional	Prevención de aloinmunización
(Soares et al., 2022)	Frequencies of genetic variants of the Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS and Diego systems of northwest Rio Grande doSul, Brazil	Genotipificación sistema Diego	Anti-Dia Anti-Dib	Medicina transfusional	Prevención de aloinmunización
(Nathalang et al., 2016)	Distribution of DI*A and DI*B Allele Frequencies and Comparisons among Central Thai and Other Populations	Antiglobulina directa	Anti-Dia	Medicina transfusional y obstétrica	Prevención de EHRN y de hemólisis postransfusional.
(Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018)	Frecuencia del antígeno y aloanticuerpos del sistema Diego en donantes de sangre	Prueba inversa en gel	Anti-Dia	Medicina transfusional y obstétrica	Prevención de hemólisis postranfusional y EHRN

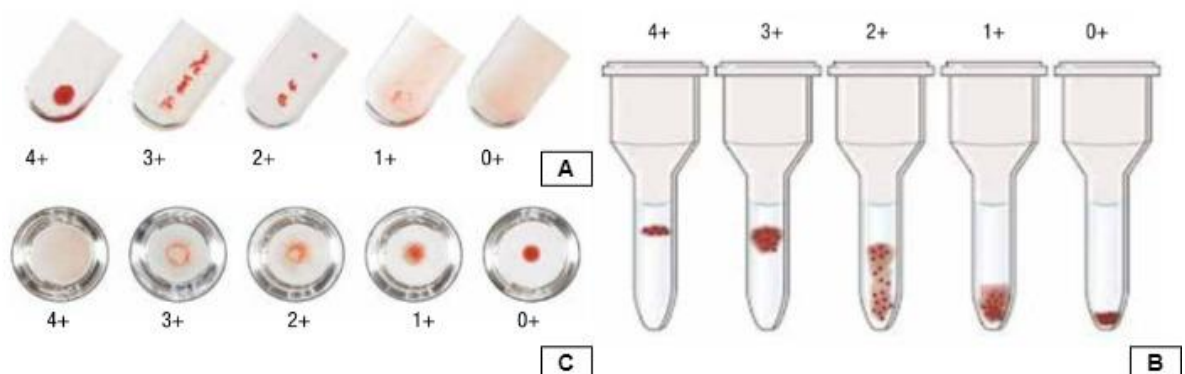
4.1.4 Determinar las metodologías de identificación de antígenos y anticuerpos del sistema Diego disponibles a nivel mundial y su implementación en distintos países.

Las metodologías útiles para la detección de antígenos y anticuerpos en inmunohematología, que se detallan en la literatura, incluyen hemaglutinación en tubo o en columna (tarjetas de gel) y adhesión de eritrocitos en fase sólida ya sea microplaca o perlas de vidrio (Rodríguez Sánchez, 2017) siendo posible actualmente el uso de sistemas manuales, semiautomatizados y automatizados (Aburto, 2014).

Si bien todas las metodologías se basan en la interacción antígeno-anticuerpo, poseen algunas diferencias en cuanto a su desarrollo. Por ejemplo, la hemaglutinación en tubo o columna de gel se basa en la visualización de eritrocitos aglutinados después de realizar una centrifugación, en la técnica en gel el resultado es positivo si los eritrocitos se encuentran en la parte superior del mismo. También se usa la adhesión de eritrocitos en fase sólida, aquí una membrana de RBC (reactivo celular) se fija en los pocillos de microplacas, se añaden glóbulos rojos indicadores recubiertos con anti-IgG y después de una incubación de solución de baja fuerza iónica (LISS) junto con el plasma/ suero del paciente se observa la reacción que es positiva únicamente si los eritrocitos se encuentran sobre la superficie del pozo (Cortés et al., 2014).

Figura 3

Metodologías para la detección de antígenos y anticuerpos en inmunohematología



Nota. Interpretación de resultados (A) Técnica en tubo. (B) Técnica en gel. (C) Técnica de captura en fase sólida. Adaptado de “Inmunohematología básica y aplicada” (p.27), por (Cortés et al., 2014).

Con los avances en el campo molecular se han desarrollado distintas metodologías útiles en medicina transfusional para analizar genéticamente a los grupos sanguíneos, con este fin se utilizan técnicas como PCR, microarrays y secuenciación. Una PCR se basa en la obtención de millones de copias de un segmento de ADN específico, mediante su exposición a distintos ciclos de temperatura. Dentro de esta metodología existen tipos como PCR-RFLP fundamentada en la amplificación de un segmento de ADN con un polimorfismo SNP de un antígeno perteneciente a un grupo sanguíneo y una consecutiva restricción. Otro tipo es la PCR-SSP que emplea *primers* específicos con el fin de determinar la secuencia de bases pertenecientes a los alelos polimórficos. Por otro lado, la secuenciación permite identificar el orden de las bases (nucleótidos) que tiene una molécula de ADN.

Los artículos analizados exponen el uso de varias metodologías de acuerdo al propósito del estudio siendo su finalidad la identificación del sistema Diego (antígenos o anticuerpos) como se describe a continuación:

Las metodologías utilizada por Blackall (2023) fueron: la denominada en fase sólida o microplaca, columnas (tarjetas de gel ID-Coombs) y prueba de eluato todo aplicado de acuerdo al objetivo diagnóstico, así para la detección de antígenos y anticuerpos del sistema ABO y RH de la madre, padre y RN se utilizó microplacas, para las pruebas de antiglobulina directa e indirecta se utilizó metodología de tarjetas de gel (Ortho Clinical Diagnostics; Raritan, NJ) y posteriormente realizaron las pruebas de eluato que revelaron la presencia del anticuerpo anti-Dia unido a los glóbulos rojos del RN causante de la anemia hemolítica.

A diferencia de Blackall (2023), los autores Wang et al. (2021) introdujeron en su estudio la prueba molecular de tipificación basada en la secuencia de reacción en cadena de la polimerasa (PCR-SBT) para determinar el genotipo DI*A (Di a) y DI*B (Di b), decisión que tomaron debido a la inaccesibilidad a la prueba serológica de detección de antígenos Diego mediante reactivos monoclonales anti-Dia y anti-Dib. En cambio, para la identificación del sistema SABO y RH, aloanticuerpos y anticuerpos adheridos a los eritrocitos del RN utilizaron pruebas serológicas en columna (tarjetas de gel) y técnica de elución, también incluyeron el uso de paneles de identificación de anticuerpos irregulares de 10 células ya que

las de 16 no detectaron la presencia de anticuerpos anti-Dia y al igual que Blackall (2023) para la titulación y detección del anticuerpo usaron el método de dilución seriada doblada.

Fu et al. (2022), al igual que Blackall (2023) prefirieron el uso de la prueba de Coombs directo (DAT), realizada en tarjetas de gel, con el fin de detectar anticuerpos adheridos a los eritrocitos del RN, mediante un reactivo poliespecífico que incluía IgG y C3d; para detectar los anticuerpos irregulares de la madre también se utilizó la prueba serológica en columna y la antiglobulina humana (IgG + Cd3). Para la identificación de los anticuerpos que dieron una reacción positiva en las pruebas de Coombs se optó por el uso de células comerciales para el rastreo de anticuerpos de los grupos sanguíneos RH-hr, KIDD, MNSs, DUFFY, LEWIS y P, sin embargo, el anticuerpo no estaba dirigido contra los antígenos de los grupos sanguíneos considerados en la prueba. Al igual que Wang et al. (2021), utilizaron otro panel comercial de rastreo de anticuerpos debido a que con las anteriores células no se detectó ninguno, es así como se identificó el anticuerpo anti-Dia en el suero del RN. Por otro lado, los antígenos del padre, madre y RN fueron identificados por medio de sueros estándar con anticuerpos anti-Dia y anti-Dib.

Iberahim et al. (2022) también mencionaron el uso de la metodología de aglutinación en columna para el rastreo de anticuerpos, tal y como Blackall (2023), Wang et al. (2021) y Fu et al. (2022). En este caso se utilizaron paneles de rastreo de anticuerpos de tres células y de 11 células de BioRad, sin embargo, al no ser posible la identificación del anticuerpo se prefirió otro panel de identificación de anticuerpos bioCSL Phenocell™ C, el cual, si incluía el sistema Diego, decisión que también fue tomada por los autores Fu et al. (2022). Con el fin de identificar el antígeno presente en los eritrocitos del paciente, al igual que Wang et al. (2021), recurrieron a pruebas moleculares encontrando así la presencia únicamente del antígeno Di(b) a diferencia de los otros casos mencionados donde estaba presente en antígeno Di(a).

Luisuto et al. (2014) al igual que Wang et al. (2021) indicaron el uso de una prueba molecular para realizar la genotipificación del sistema Diego, sin embargo, en este caso se utilizó una PCR acoplada a la técnica de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción. Para la realización de esta prueba se extrajo ADN del concentrado de plaquetas

y glóbulos blancos de una muestra de sangre recolectada con EDTA, la obtención de esta muestra de ADN se hizo por medio del kit comercial EZ-DNA de Biological Industrie o el kit Neoscience de One Lambda, Inc.

Kaliniczenko et al. (2022) realizó una genotipificación por medio de la técnica PCR-RFLP tal como lo hizo Luvisuto et al. (2014), sin embargo, en esta ocasión también se amplificó la mutación Memphis del gen de la banda 3. Para realizar esta prueba igualmente se contó con una muestra de ADN extraída a partir de una muestra de 10 mL de sangre recolectada con EDTA, a diferencia de Luvisuto et al. (2014) se utilizó el método del fenol-cloroformo y DNazol (reactivo electroforético) de la casa comercial Gibco para la extracción. Con el fin de realizar la amplificación se utilizaron primers específicos y los productos fueron analizados por medio de electroforesis en gel de agarosa, se contó con la enzima de restricción MspI para la diferenciación de DI*A y DI*B, mientras que la enzima MnlI se utilizó para identificar la mutación Memphis.

Costa et al. (2016) al igual que Kaliniczenko et al. (2022) y Luvisuto et al. (2014) realizaron una genotipificación por medio de PCR-RFLP utilizando el termociclador Mastercycler Personal Thermal Cycler de Eppendorf con una posterior electroforesis en gel de poliacrilamida al 10% a diferencia del gel de agarosa utilizado por Kaliniczenko et al. (2022), para esto se tomó una muestra de 5mL de sangre periférica con EDTA y se realizó la extracción de ADN mediante el kit comercial QIAamp DNA Blood Mini Kit de Qiagen.

Soares et al. (2022) a diferencia de Costa et al. (2016), Kaliniczenko et al. (2022) y Luvisuto et al. (2014), realizó una PCR en tiempo real por medio del ensayo TaqMan nucleasa 5' (StepOnePlus). Para realizar este procedimiento se optó por la toma de una muestra de sangre periférica de 5mL en tubo con EDTA, la extracción de ADN en este caso fue diferente pues se llevó a cabo por medio del método salting-out, técnica útil cuando se tiene un pequeño volumen de sangre. Además, se aumentó un paso en este caso pues se analizó la pureza del ADN por medio del espectrofotómetro BioSpec-nano de Shimadzu.

Los autores (Nathalang et al., 2016) a diferencia de Soares et al. (2022), Costa et al. (2016), Kaliniczenko et al. (2022) y Luvisuto et al. (2014) optaron por realizar una PCR-

SSP para la genotipificación de alelos DI*A y DI*B, al igual que en el estudio de Kaliniczenko et al. (2022) se realizó una posterior electroforesis en gel de agarosa al 1,5%, se utilizó un buffer TBE y luz azul para su visualización. También se realizó una secuenciación para la confirmación de los resultados obtenidos en la PCR-SSP. La detección del antígeno Di(a) se realizó mediante la técnica de hemaglutinación en tubo utilizando el reactivo anti-Dia de CE-Immundiagnostika GmbH.

Góngora y Chiriboga-Ponce, (2018) utilizaron la metodología de hemaglutinación en tubo para la detección de antígeno Di(a) en las muestras obtenidas, las cuales correspondieron a los tubos pilotos extraídos al momento de la donación y conservados en la xeroteca del hemocentro. Al igual que Iberahim et al. (2022), Blackall (2023), Wang et al. (2021) y Fu et al. (2022), los autores prefirieron la metodología de aglutinación en gel para el rastreo de anticuerpos, con el uso de Bio-Rad ID-Dia (Diego) positivo, debido a la alta sensibilidad de esta en comparación con la técnica en tubo. De igual forma utilizaron la prueba de Coombs para detectar eritrocitos sensibilizados mediante el uso de tarjetas de Coombs-Gel Grifols Id. 3009280 junto con Bio-Rad DiaClon Coombs Serum Green Id. 14060. (Tabla 7).

Tabla 7*Metodologías para detección antígenos y anticuerpos sistema Diego*

Autor/es	Título	Metodología utilizada	Reactivos e identificación
(Blackall, 2023)	Severe Hemolytic Disease of the Newborn due to Anti-Dia	Alelos (antígenos): Prueba molecular Anticuerpo: Fase sólida, aglutinación en tubo (titulación), hemaglutinación en columna	Kit automatizado para el rastreo de anticuerpos por fase sólida (Inmucor) Células con antígenos conocidos útiles para el rastreo de anticuerpos
(Wang et al., 2021)	A Case of Severe Hemolytic Disease of the Newborn Caused by Anti-Dia and SLC4A1 Gene Analysis in the Family	Alelos (antígenos): PCR-SBT Anticuerpo: Coombs directo, doble dilución (titulación)	Panel de células con antígenos conocidos útiles para identificación de anticuerpos (Panel Cells 10 Blood and Biological Medicine; Makropanel 16 Sanquin Reagents)
(Fu et al., 2022)	Neonatal hemolytic disease due to anti-Diego (a) antibody: a case report	Antígeno: Hemaglutinación Anticuerpo: Coombs directo, hemaglutinación en gel con antiglobulina humana (IgG + C3d)	Reactivo de anticuerpo monoclonal anti-Dia y anti-Dib para identificación de antígenos Anticuerpos poliespecíficos IgG y C3d Células con antígenos conocidos útiles para el rastreo de anticuerpos
(Iberahim et al., 2022)	A case of naturally occurring anti-Dia antibody in a young man	Antígeno: Prueba molecular Anticuerpo: Hemaglutinación en gel	Células con antígenos conocidos (3-reagent red cell panels BioRad ID) útiles para el rastreo de anticuerpos Panel de 11 células con antígenos conocidos para identificación de anticuerpos (BioRad ID)
(Luvisuto et al., 2014)	Rh, Kell, Duffy, Kidd and Diego blood group system polymorphism in Brazilian Japanese descendants	Alelos (antígenos): PCR-RFLP	Primers diseñados, específicos dNTPs (Deoxinucleósido trifosfato) Taq polimerasa (Invitrogen Life Technologies) Buffer (solución amortiguadora)
(Kaliniczenko et al., 2022)	Frequency of the DI*A, DI*B and Band 3 Memphis polymorphism among distinct groups in Brazil	Alelos (antígenos): PCR-RFLP	PCR: Buffer (solución amortiguadora), Cloruro de magnesio, dNTPs (Deoxinucleósido trifosfato), Taq polimerasa, Primers diseñados, Electroforesis: gel de agarosa al 2,0%
(Costa et al., 2016)	Frequencies of polymorphisms of the Rh, Kell, Kidd, Duffy and Diego	Alelos (antígenos): PCR-RFLP	Primers diseñados dNTPs (Deoxinucleósido trifosfato)

continúa....

	systems of Santa Catarina, Southern Brazil		Taq polimerasa (InvitrogenLifeTechnologies) Buffer (solución amortiguadora)
(Soares et al., 2022)	Frequencies of genetic variants of the Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS and Diego systems of northwest Rio Grande do Sul, Brazil	Alelos (antígenos): PCR en tiempo real por medio del ensayo TaqMan nucleasa 5'(StepOnePlus)	Primers diseñados Master mix Agua grado PCR
(Nathalang et al., 2016)	Distribution of DI*A and DI*B Allele Frequencies and Comparisons among Central Thai and Other Populations	Antígeno: Hemaglutinación en tubo, PCR-SSP Anticuerpo: Hemaglutinación en tubo	Suero con anticuerpos anti-Dia (CE-Immundiagnostika GmbH), Albúmina bobina al 32% intensifica la reacción de detección de Dia Suero de Coombs (CE-Immundiagnostika GmbH) para detección de eritrocitos sensibilizados PCR Amplificación de DI*A: <i>Primer forward</i> 5'-GGTGTGATAGGCACTGACCC-3' <i>Primer reverse</i> 5'-GGGCCAGGGAGGCCA-3' Amplificación de DI*B: <i>Primer forward</i> 5'-GGTGTGATAGGCACTGACCC-3' <i>Primer reverse</i> 5'-GGGCCAGGGAGGCCG-3'
(Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018)	Frecuencia del antígeno y aloanticuerpos del sistema Diego en donantes de sangre	Antígeno: Hemaglutinación en tubo Anticuerpo: Hemaglutinación en gel	Células con antígeno Dia, suspensión 0.8% (Id.05980) para identificación de anticuerpos Suero liofilizado con anticuerpo anti-Dia (ID anti-Dia dried-monoclonal) útil para prueba de Coombs indirecta Albúmina bobina al 30% (lote 11840) intensifica la reacción en el rastreo-identificación de anticuerpos Suero poliespecífico con anticuerpos contra IgG humana y C3d del complemento (Id.14060) para detección de anticuerpos irregulares y Coombs directo

CONCLUSIONES

Todos los autores concuerdan en que la importancia clínica de la detección del sistema sanguíneo Diego radica en la prevención de hemólisis asociada al desarrollo de una enfermedad hemolítica del recién nacido o posterior a una transfusión sanguínea incompatible.

La identificación y pronta detección de los antígenos del sistema Diego, especialmente de aquellos considerados inmunogénicos y más prevalentes, permite predecir la posibilidad de generar una reacción hemolítica ya sea durante el embarazo o transfusión incompatible.

Los autores también hacen énfasis en la importancia de la detección temprana de anticuerpos del sistema Diego debido a la relevancia clínica que presentan por la asociación con hemólisis severa, pero se ve afectada por la escasa o nula disponibilidad de paneles de rastreo y de identificación de aloanticuerpos con células portadoras de antígenos Di(a) o Di(b) principalmente en Sudamérica.

Las metodologías moleculares en la actualidad son las más utilizadas para la detección de antígenos del sistema Diego a nivel mundial, sin embargo, debido a su alto costo, tecnología e instrumental necesario para su uso todavía no es posible su aplicación en algunos países incluido Ecuador.

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios de prevalencia de antígenos Di(a) y (b) en la población en general para establecer las posibilidades de aloinmunización y la distribución de estos en individuos de diferentes etnias, esto facilitará la implementación de estrategias de fenotipificación en cada región.

Se recomienda incorporar la detección de anticuerpos anti-Di(a) y anti-Di(b) en las pruebas realizadas en controles prenatales y en pruebas pretransfusionales positivas sin causa aparente con la finalidad de evitar reacciones adversas.

También se sugiere el estudio de la factibilidad de incorporar pruebas moleculares para la detección de antígenos eritrocitarios raros en países donde existe mestizaje o población étnica como en Ecuador.

Finalmente, se solicita que el Ministerio de Salud Pública del Ecuador facilite la importación de paneles de rastreo e identificación de aloanticuerpos de significancia clínica que incluyan células positivas para los antígenos del sistema Diego.

BIBLIOGRAFÍA

- Aburto, A. (2014). *Recomendaciones para la detección e identificación de anticuerpos irregulares eritrocitarios*. Instituto de Salud Pública. <https://www.ispch.cl/sites/default/files/>
- Arreygue, M. (2011). *Determinación de los alelos principales de los grupos sanguíneos Duffy y Diego* [Tesis de Maestría en Ciencias Quimicobiológicas, Instituto Politécnico Nacional]. <https://www.repositoriodigital.ipn.mx/bitstream/>
- Azzaro, S., Marin, G. H., Clapsos, R., Marin, L., Margineda, S., y Cillero, F. (2020). History of indigenous policies as trace of erythrocyte antigen Dia in the current population of the American continent relationship between indigenous policies and blood phenotypes. *Asian Journal of Transfusion Science*, 14(1), 33–38. https://doi.org/10.4103/ajts.AJTS_38_18
- Baleotti, W., Ruiz, M. O., Fabron, A., Castilho, L., Giuliatti, S., y Donadi, E. A. (2014). HLA-DRB1*07:01 allele is primarily associated with the Diego a alloimmunization in a Brazilian population. *Transfusion*, 54(10), 2468–2476. <https://doi.org/10.1111/trf.12652>
- Bégat, C., Bailly, P., Chiaroni, J., y Mazières, S. (2015). Revisiting the Diego Blood Group System in Amerindians: Evidence for Gene-Culture Comigration. *PLoS ONE*, 10(7). <https://doi.org/10.1371/>
- Blackall, D. (2023). Severe Hemolytic Disease of the Newborn due to Anti-Dia. *Journal of Medical Cases*, 14(2), 54–58. <https://doi.org/10.14740/jmc4047>
- Cervantes, L., y Castillo, R. (2018). Sistema de Grupo Sanguíneo DIEGO. *Infocon*, 53, 20–21. <https://licon.com.mx/wp-content/uploads/2020/03/53-1.pdf>

- Cortés, A., Muñiz, E., y León, G. (2014). *Inmunohematología básica y aplicada* (1a ed., Vol. 1). GCIAMT. <https://gciamt.org/wp>
- Costa, C., y Leonidas, S. (2022). *A importância dos grupos sanguíneos raros no abastecimento de bancos de sangue* [Instituição de Ensino Superior (IES) Ânima Educação]. <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream>
- Costa, D., Schinaider, A., Santos, T., Schörner, E., Simon, D., Maluf, S., de Moraes, A., y Silva, M. (2016). Frequencies of polymorphisms of the Rh, Kell, Kidd, Duffy and Diego systems of Santa Catarina, Southern Brazil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 38(3), 199–205. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.04.005>
- Daniels, G. (2013). Diego Blood Group System. En G. Daniels (Ed.), *Human Blood Groups* (3a ed., pp. 336–353). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781118493595.ch10>
- dos Santos Caldas, A., dos Santos, B. C., Palmeira, M. K., Ribeiro Carvalho, F. R., y de Melo Amaral, C. E. (2022). Frequency of antigen Dia on the blood donor population of the Hemocenter coordinator of the Hemopa Foundation. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 44(3), 352–357. <https://doi.org/10.1016/J.HTCT.2020.12.007>
- Flórez-Duque, J., Gómez-Álvarez, A., Patiño Carreño, J., y Cardona-Arias, J. A. (2019). Prevalencia de anticuerpos irregulares en donantes en un banco de sangre de Antioquia, 2016-2018. *CES Medicina*, 33(1), 3–12. <https://doi.org/10.21615/>
- Fu, Y., Liu, Y., Yang, Z., An, Y., Su, J., Hu, S., y Luo, L. (2022). Neonatal hemolytic disease due to anti-Diegoa antibody: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/S13256-022-03516-2>
- García-Llana, H., Remor, E., del Peso, G., y Selgas, R. (2014). El papel de la depresión, la ansiedad, el estrés y la adhesión al tratamiento en la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes en diálisis: Revisión sistemática de la literatura. En *Nefrología* (Vol.

34, Número 5, pp. 637–657). Grupo Aula Medica S.A.
<https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Jun.11959>

Góngora, F. B., y Chiriboga-Ponce, R. F. (2018). Frecuencia del antígeno y aloanticuerpos del sistema Diego en donantes de sangre. *Gaceta Medica de Mexico*, 154(1), 16–21.
<https://doi.org/10.24875/>.

González, S. G., y Vargas, Á. G. (2019). Isoanticuerpos, prevalencia y factores de riesgo en dos hospitales de México. *Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 57(2), 88–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31618563>

Iberahim, S., Mohd, N., Nazri, M., Bahar, R., Mohdmed, S., Ramli, M., Wan, S., Zulkafli, Z., Abdullah, M., Sook, H., Mohamed, T., Atan, H., y Che, N. (2022). A case of naturally occurring anti-Dia antibody in a young man. *Asian Journal of Transfusion Science*, 16(2), 276–279. https://doi.org/10.4103/ajts.ajts_136_21

Kaliniczenko, A., Martins, J. O., Cruz, B. R., Chiba, A. K., Filho, J. P. B. V., y Bordin, J. O. (2022). Frequency of the DI*A, DI*B and Band 3 Memphis polymorphism among distinct groups in Brazil. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 30(20), 1–4.
<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.03.002>

Luna, L. (2023). *Caracterización molecular de los grupos sanguíneos ABO, Diego y Duffy en la población del noreste de Uruguay* [Tesis para la obtención del título de Magister en Ciencias Biológicas, Universidad de la República de Uruguay].
<https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/37169/1/uy24-20712.pdf>

Luvisuto, M., Laguila, J., Soares, G., de Souza, A., Cavalcante, F., Hashimoto, M., y Sell, A. (2014). Rh, Kell, Duffy, Kidd and Diego blood group system polymorphism in Brazilian Japanese descendants. *Transfusion and Apheresis Science*, 50, 123–128.
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2013.09.014>

- Mamo, D. (2023). *El Mundo Indígena 2023: Ecuador*. IWGIA. <https://www.iwgia.org/es/ecuador/5086-mi-2023-ecuador.html>
- Marín Rojas, R. A., y Duarte Sibaja, M. O. (1997). Fenotipos, genotipos y genes del sistema Diego en Costa Rica. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas*, 18(3), 43–45. <http://www.scielo.sa.cr/scielo.php>.
- Medina-López, C., Marín-García, J. A., y Alfalla-Luque, R. (2010). Una propuesta metodológica para la realización de búsquedas sistemáticas de bibliografía. *Working Papers on Operations Management*, 1(2), 13–30.
- Melland, C., y Nance, S. (2020). Other Blood Group Systems and Antigens. En C. Cohn, M. Delaney, & S. Johnson (Eds.), *Technical Manual AABB* (20a ed.).
- Meunier, D., Peng, S., y Clarke, G. (2019). *Diego system: anti-Dia*. Canadian Blood Service. <https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/best-practices/serological-best-practices/diego-system-anti-dia>
- Muniz, J. G., Arnoni, C. P., Gazito, D., de Medeiros Person, R., Vendrame, T. A. de P., Latini, F. R. M., y Castilho, L. (2015). Frequency of Wra antigen and anti-Wra in Brazilian blood donors. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 37(5), 316–319. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.07.002>
- Nathalang, O., Panichrum, P., Intharanut, K., Thattanon, P., y Nathalang, S. (2016). Distribution of DI*A and DI*B Allele Frequencies and Comparisons among Central Thai and Other Populations. *PloS one*, 11(10). <https://doi.org/10.1371/>
- Novaretti, M., Ruiz, A., Dorlhiac-Llacer, P., y Chamone, D. (2010). Application of real-time PCR and melting curve analysis in rapid Diego blood group genotyping. *Immunohematology*, 26(2), 66–70. <http://www.annclinlabsci.org/content/35/1/25.full>

- Núñez, M. (2021). *Tipificación molecular de sistemas sanguíneos eritrocitarios de importancia clínica en donantes de sangre chilenos de las zonas norte, centro y sur del país* [Tesis para optar al grado de doctor en ciencias biomédicas, Universidad de Chile]. <https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/186253/>.
- Oh, E.-J., Jekarl, D. W., Jang, H.-S., Park, H.-I., Park, Y.-J., Choi, H. A., Chun, C.-S., Kim, Y., y Kim, H. H. (2008). *Severe Hemolytic Disease of the Newborn Due to anti-Di b Treated with Phototherapy and Intravenous Immunoglobulin*. www.annclinlabsci.org
- Rodríguez Sánchez, L. (2017). El laboratorio de inmunohematología. *Revista Mexicana de Medicina Transfusional*, 10(1), 5–13. www.medigraphic.org.mx.
- Soares, S. da S., Aquino, J. R., Petrolli, F., de Oliveira, T. B., Almeida, S., y Fiegenbaum, M. (2022). Frequencies of genetic variants of the Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS and Diego systems of northwest Rio Grande do Sul, Brazil. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.05.004>
- Soyano, A., y Müller de Soyano, A. (2014). El antígeno Diego alcanza los 60 años de edad: su descubrimiento y desarrollo. *Gaceta médica de Caracas*, 122(11), 46–52. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/>
- Thattanon, P., Thanongsaksrikul, J., Petvises, S., y Nathalang, O. (2020). Monoclonal antibody specific to the Di blood group antigen generated by phage display technology. *Blood Transfusion*, 18(5), 366–373. <https://doi.org/10.2450/2020.0031-20>
- Wang, N., Zhang, L., Zhou, S. H., Yu, W. J., Cai, S. C., y Liu, M. (2021). A Case of Severe Hemolytic Disease of the Newborn Caused by Anti-Dia and SLC4A1 Gene Analysis in the Family. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 37(1), 173–175. <https://doi.org/10.1007/S12288-020-01299-4>

ANEXOS

Anexo 1

Matriz estrategia de búsqueda

Fuente	Estrategia de búsqueda	Fecha de búsqueda	Número de artículos encontrados	de	Número de artículos filtrados	Número de artículos seleccionados
	((("Diego blood group"[All Fields] OR "Diego system"[All Fields]) AND ("america s"[All Fields] OR "americas"[MeSH Terms] OR "americas"[All Fields] OR "america"[All Fields])) OR ("south america"[MeSH Terms] OR ("south"[All Fields] AND "america"[All Fields]) OR "south america"[All Fields])) AND ("alloimmune"[All Fields] OR "alloimmunisation"[All Fields] OR "alloimmunised"[All Fields] OR "alloimmunity"[All Fields] OR "alloimmunization"[All Fields] OR "alloimmunizations"[All Fields] OR "alloimmunized"[All Fields]) AND ("blood transfusion"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "transfusion"[All Fields]) OR "blood transfusion"[All Fields])) AND ((ffrft[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (1997:2023[pdat]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))	1/07/2023	33		28	5
Pubmed	((("Diego blood group"[All Fields] AND ("isoantibodies"[MeSH Terms] OR "isoantibodies"[All Fields] OR "alloantibodies"[All Fields] OR "alloantibody"[All Fields])) OR "Anti-Dia"[All Fields]) AND "Anti-Dib"[All Fields]) AND ((ffrft[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (1997:2023[pdat]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))	1/07/2023	4		3	1
	((("Diego blood group"[All Fields] OR "Diego system"[All Fields]) AND ("america s"[All Fields] OR "americas"[MeSH Terms] OR "americas"[All Fields] OR "america"[All Fields])) AND ((ffrft[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (1997:2023[pdat]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))	1/07/2023	13		10	3

continúa...

continúa...

Fuente	Estrategia de búsqueda	Fecha búsqueda	de	Número artículos encontrados	de	Número artículos filtrados	de	Número de artículos seleccionados
ScienceDirect	"Diego system" OR "Diego blood group" AND Alloimmunization AND South America AND Blood transfusion	3/07/2023		126		116		9
	"Diego system" OR "Diego blood group" AND Hemolytic disease of the fetus and newborn	3/07/2023		144		132		12
Dialnet	"Sistema Diego" OR "Antígeno Diego" AND Aloimmunización OR Aloanticuerpos AND Transfusión sanguínea OR Enfermedad hemolítica del recién nacido	7/07/2023		1		0		1
Scielo	("Antígeno Diego") OR ("Sistema Diego") AND (Anticuerpo-Dia) OR (Anticuerpo-Dib) AND (Transfusión de sangre) OR (Enfermedad hemolítica del recién nacido)	7/07/2023		0		0		0
Scopus	"Diego system" OR "Diego blood group" AND world OR america AND anti-dia OR anti-dib AND "blood transfusion" OR "Hemolytic disease of the newborn"	9/07/2023		11		7		4
	"Diego system" OR "Diego blood group" AND world OR "South america" AND alloantibodies OR alloimmunization AND "blood transfusion" OR "Hemolytic disease of the newborn"	9/07/2023		8		5		3
Google Scholar	"Diego system" or "Diego blood group" AND World OR America OR South America AND Alloantibodies OR Alloimmunization AND Blood transfusion OR Hemolytic disease of the fetus and newborn	9/07/2023		53		15		38

Anexo 2

Matriz de recolección de información primaria

Fuente	Número de artículos en fase de identificación	Número de artículos eliminados por duplicados
Pubmed	9	2
Science Direct	21	9
Dialnet	1	0
Scielo	0	0
Scopus	7	3
Google Scholar	38	18

Anexo 3

Lista de verificación de STROBE

Título y resumen	Punto	Recomendación
	1	Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado
Introducción		
Contexto/fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos
Participantes	6	Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso
VARIABLES	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida).
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral
VARIABLES CUANTITATIVAS	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué
MÉTODOS ESTADÍSTICOS	12	Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones Explique el tratamiento de los datos ausentes Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles Describa los análisis de sensibilidad

continúa...

Título y resumen	Punto	Recomendación
Resultados		
Participantes	13*	<p>Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados</p> <p>Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase</p> <p>Considere el uso de un diagrama de flujo</p>
Datos descriptivos	14*	<p>Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión</p> <p>Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés</p> <p>Estudios de cohortes: resume el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)</p>
Datos de las variables de resultado	15*	<p>Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo</p> <p>Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición</p>
Resultados principales	16	<p>Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos</p> <p>Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos</p> <p>Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante</p>
Otros análisis	17	<p>Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)</p>
Discusión		
Resultados clave	18	<p>Resume los resultados principales de los objetivos del estudio</p>
Limitaciones	19	<p>Describe las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo</p>
Interpretación	20	<p>Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes</p>
Generabilidad	21	<p>Describe la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)</p>
Otra información		
Financiación	22	<p>Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo</p>

Nota: Adaptado de “Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales” de

Anexo 4

Análisis de la Lista de verificación de STROBE

Puntos aplicados	Artículos que cumplen	Artículos que incumplen
1. Título y resumen	(Blackall, 2023); (Wang et al., 2021); (Fu et al., 2022); (Iberahim et al., 2022); (Luvisuto et al., 2014); (Kaliniczenko et al., 2022); (Costa et al., 2016); (Soares et al., 2022); (Nathalang et al., 2016); (Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018)	
Introducción		
2. Contexto/fundamentos	(Blackall, 2023); (Wang et al., 2021); (Fu et al., 2022); (Iberahim et al., 2022); (Luvisuto et al., 2014); (Kaliniczenko et al., 2022); (Costa et al., 2016); (Soares et al., 2022); (Nathalang et al., 2016); (Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018)	(Moura et al., 2021); (Thornton y Grimsley, 2019); (Randa et al., 2018); (Volkweis et al., 2019); (Julson et al., 2022); (Woo et al., 2018); (Boccoz et al., 2015)
3. Objetivos	(Blackall, 2023); (Wang et al., 2021); (Fu et al., 2022); (Iberahim et al., 2022); (Luvisuto et al., 2014); (Kaliniczenko et al., 2022); (Costa et al., 2016); (Soares et al., 2022); (Nathalang et al., 2016); (Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018)	(Moyá, 2018); (Jarolim et al., 1998)
Métodos		
4. Diseño del estudio	(Blackall, 2023); (Wang et al., 2021); (Fu et al., 2022); (Iberahim et al., 2022); (Luvisuto et al., 2014); (Kaliniczenko et al., 2022); (Costa et al., 2016); (Soares et al., 2022); (Nathalang et al., 2016); (Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018)	(Randa et al., 2018); (Gaspardi et al., 2016); (Cotorruelo et al., 2008); (Volkweis et al., 2019); (Jarolim et al., 1998); (Muniz et al., 2015); (Boccoz et al., 2015)
5. Contexto	(Blackall, 2023); (Wang et al., 2021); (Fu et al., 2022); (Iberahim et al., 2022); (Luvisuto et al., 2014); (Kaliniczenko et al., 2022); (Costa et al., 2016); (Soares et al., 2022); (Nathalang et al., 2016); (Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018)	(Julson, 2022); (Woo et al., 2018)
6. Participantes	(Blackall, 2023); (Wang et al., 2021); (Fu et al., 2022); (Iberahim et al., 2022); (Luvisuto et al., 2014); (Kaliniczenko et al., 2022); (Costa et al., 2016); (Soares et al., 2022); (Nathalang et al., 2016); (Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018)	(Jarolim et al., 1998); (Woo et al., 2018)
<i>continúa...</i>		
14. Datos descriptivos	(Blackall, 2023); (Wang et al., 2021); (Fu et al., 2022); (Iberahim et al., 2022); (Luvisuto et al., 2014); (Kaliniczenko et al., 2022); (Costa et al., 2016); (Soares et al., 2022); (Nathalang et al., 2016); (Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018)	(Jarolim et al., 1998); (Guilhem et al., 2015); (dos Santos et al., 2022)
16. Resultados principales	(Blackall, 2023); (Wang et al., 2021); (Fu et al., 2022); (Iberahim et al., 2022); (Luvisuto et al., 2014); (Kaliniczenko et al., 2022); (Costa et al., 2016); (Soares et al., 2022); (Nathalang et al., 2016); (Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018)	

continúa...

Puntos aplicados	Artículos que cumplen	Artículos que incumplen
18. Resultados clave	(Blackall, 2023); (Wang et al., 2021); (Fu et al., 2022); (Iberahim et al., 2022); (Luvisuto et al., 2014); (Kaliniczenko et al., 2022); (Costa et al., 2016); (Soares et al., 2022); (Nathalang et al., 2016); (Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018)	(Moyá, 2018); (Jarolim et al., 1998); (Volkweis et al., 2019); (Julson, 2022); (Boccoz et al., 2015)
20. Interpretación	(Blackall, 2023); (Wang et al., 2021); (Fu et al., 2022); (Iberahim et al., 2022); (Luvisuto et al., 2014); (Kaliniczenko et al., 2022); (Costa et al., 2016); (Soares et al., 2022); (Nathalang et al., 2016); (Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018)	_____
21. Generabilidad	(Blackall, 2023); (Wang et al., 2021); (Fu et al., 2022); (Iberahim et al., 2022); (Luvisuto et al., 2014); (Kaliniczenko et al., 2022); (Costa et al., 2016); (Soares et al., 2022); (Nathalang et al., 2016); (Góngora y Chiriboga-Ponce, 2018)	(Moura et al., 2021); (Thornton y Grimsley, 2019); (Randa et al., 2018); (Volkweis et al., 2019); (Julson et al., 2022); (Woo et al., 2018); (Boccoz et al., 2015); (Moyá, 2018); (Jarolim et al., 1998);

Anexo 5

Matriz de artículos excluidos

continúa...

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI	
1	永尾 暢夫	2001	Registro del 7º Simposio de Otoño de la Sociedad Japonesa de Transfusión	Revista de la Sociedad Japonesa de Transfusión y Terapia Celular	Idioma (japonés)	https://doi.org/10.3925/jjtc1958.47.61	
2	Yuichiro Hatano, Setsuko Otsuka, Mitsuhiro Chousa, Shunnichi Saito, Kenneth E. Nollet, Hitoshi Ohto, Katsuya Shimabukuro, Hirofumi Takemura, Akira Hara	2012	Fatal delayed hemolytic transfusion reaction associated with anti-Dib and anti-E	Transfusion Science	and Apheresis	Acceso restringido	https://doi.org/10.1016/j.transci.2012.07.020
3	Jizhi Wen, Emile van den Akker, Guangping Luo, Shuangshuang Jia, Ling Wei, Zhen Wang, C Ellen van der Schoot, Yanli Ji	2020	Identification of a novel DI*02(2558T) allele associated with weakened expression of DI2 antigen	Transfusion		Acceso restringido	10.1111/trf.16013
4	Amanda Squires, Nehad Nasef, Yulia Lin, Jeannie Callum, Emad M. Khadawardi, Christine Drolet, David Core, Brian Simmons	2012	Hemolytic Disease of the Newborn Caused by Anti-Wright (Anti-Wra): Neonatal Case Report and Review of the Network Literature			El artículo no cumple con la delimitación del tema, menciona un anticuerpo diferente a anti-Dia o anti-Dib	http://dx.doi.org/10.1891/0730-0832.31.2.69
5	Mirelen Moura de Oliveira Rodrigues, Gabriela Höher, Gabriela Waskow, Mara Helena Hutz, Juliana Dal-Ri Lindenau, Maria Luiza Petzl-Erler, Sidia Maria Callegari-Jacques, Silvana Almeida, and Marilu Fiegenbaum	2021	Blood groups in Native Americans: a look beyond ABO and Rh	Human and Medical Genetics	and	Solo se mencionan las frecuencias de alelos del grupo sanguíneo Diego en nativos americanos	https://doi.org/10.1590/01678-4685-GMB-2020-0255
6	KM Byrne, PC Byrne	2004	Review: other blood group systems—Diego, Yt, Xg, Scianna, Dombrock, Colton, Landsteiner- Wiener, and Indian	Immunohematology		Acceso restringido, artículo de revisión	https://doi.org/10.21307/immunohematology-2019-421

continúa...

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
7	Pedro C. Junqueira Lilian Castilho	2002	The history of the Diego blood group	Revista Brasileira de Hematología e Hemoterapia	Artículo de revisión	https://doi.org/10.1590/S1516-84842002000100004
8	Wilson Baleotti Jr, Marcelo Ortega Ruiz, Antonio Fabron Jr, Lilian Castilho, Silvana Giuliatti, Eduardo Antonio Donadi	2014	HLA-DRB1*07:01 allele is primarily associated with the Diego a alloimmunization in a Brazilian population	Transfusion	Acceso restringido	10.1111/trf.12652
9	Nicole M Thornton, Shane P Grimsley	2019	Clinical significance of antibodies to antigens in the ABO, MNS, P1PK, Rh, Lutheran, Kell, Lewis, Duffy, Kidd, Diego, Yt, and Xg blood group systems	Immunohematology	Artículo de revisión	https://doi.org/10.2139/ssrn.3402021
10	Randa M. Abou El-Fetouh, Tarek M.A. El-Gemmezi, Merhan A. Fouada and Faten M. Moftah	2018	Prevalence of Red Cell Blood Group Antigens Among Egyptian Population in Comparison with Other Ethnic Groups	Medical Journal of Cairo University	Información de otros sistemas eritrocitarios distintos al sistema Diego	https://mju.journals.ekb.eg/article_55771.html
11	Felipe Moya, Mauricio Rivera, Fernando Araya, Javiera Donoso, Pablo Sandoval y Pablo Varas	2018	Reacción hemolítica transfusional tardía en un paciente con anemia de células falciformes: reporte de un caso	Revista Médica Chile	Información del sistema de Duffy, no menciona al sistema Diego	10.4067/S0034-98872018001101347
12	Ane C. Gaspardi, Emília A. Sippert, Mayra Dorigan de Macedo, Jordão Pellegrino Jr, Fernando F. Costa, Lilian Castilho	2016	Clinically relevant RHD-CE genotypes in patients with sickle cell disease and in African Brazilian donors	Blood Transfus	Información del sistema Rh, no menciona al Sistema Diego	10.2450/2016.0275-15
13	Carlos M Cotruello, Silvana V Fiori, Silvia E García Borrás, Liliana L Racca, Claudia S Biondi and Amelia L Racca	2008	Distribution of the FYBES and RHCE*ce(733C>G) alleles in an Argentinean population: Implications for transfusion medicine	BMC Medical Genetics	Información del sistema Rh y Duffy, no menciona al sistema Diego	10.1186/1471-2350-9-40 <i>continúa...</i>
14	Christophe Bégat, Pascal Bailly, Jacques Chiaroni, Stéphane Mazières	2015	Revisiting the Diego Blood Group System in Amerindians: Evidence for Gene-Culture Comigration	PLoS ONE	Artículo de revisión	10.1371/journal.pone.0132211
15	Ieda Bernadete Volkweis Langer, Jeane Eliete Laguila Visentainer, Joana Maira Valentini Zacarias, Katia Teixeira de Meiroz Grilo,	2019	Genotyping of Dombrock and Lutheran blood group systems in blood donors from the southwestern region of the state and of Paraná, Southern Brazil	Transfusion Cell Therapy	Información acerca del sistema Dombrock y Lutheran, solo menciona el nombre del sistema Diego	10.1016/j.htct.2018.06.001

continúa...

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
16	Neil D. Avent, Marion E. Reid	2000	The Rh blood group system: a review	Blood	Artículo de revisión, solo menciona el nombre del sistema Diego, contenido acerca del sistema Rh	https://doi.org/10.1182/blood.V95.2.375
17	Janet Rae Julson, Lee Michelle Hilliard, Elizabeth Mroczek-Musulman, Elizabeth A. Beierle	2022	Adrenal extramedullary hematopoiesis in the setting of anti-Diego antibody and congenital dyserythropoietic anemia	Journal of Pediatric Surgery Reports	Enfermedad renal asociada a anticuerpos del sistema Diego, no se mencionan problemas postransfusionales o EHRN	10.1016/j.epsc.2022.102228
18	Rozieyati Mohamed Saleh, Zulkafli Zefarina, Nor Fazila Che Mat, Geoffrey Keith Chambers and Hisham Atan Edinur	2018	Transfusion Medicine and Molecular Genetic Methods	International Journal of Preventive Medicine	Artículo de revisión	10.4103/ijpvm.IJPV_M_232_16
19	P. Jarolim, H.L. Rubin, D. Zakova, J. Storry, and M.E. Reid	1998	Characterization of Seven Low Incidence Blood Group Antigens Carried by Erythrocyte Band 3 Protein	Blood	Antígenos del sistema Diego con baja prevalencia, no considerados en la delimitación del estudio	10.1182/BLOOD.V92.12.4836
20	Bandar Hasan Saleh, Allan Lugaajju, Jill R. Storry, Kristina E.M. Persson	2023	Autoantibodies against red blood cell antigens are common in malaria endemic area	Microbes and Infection	Antígeno Dib con su respectivo anticuerpo, pero no tiene información sobre hemólisis postransfusional o EHRN	https://doi.org/10.1016/j.micinf.2022.105060
21	Janaína Guilhem Muniz, Carine Prisco Arnoni, Diana Gazito, Rosângela de Medeiros Person,	2015	Frequency of Wra antigen and anti-Wra in Brazilian blood donors	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	Antígeno Wra y su anticuerpo, esto no está considerado dentro de la delimitación del estudio	http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.07.002
22	Adna dos Santos Caldas, Bruno Costa dos Santos, Maurício Koury Palmeira, Fabiana Regina Ribeiro Carvalho, Carlos Eduardo de Melo Amaral	2022	Frequency of antigen Dia on the blood donor population of the Hemocenter coordinator of the Hemopa Foundation	Hematología, Transfusión y Terapia Celular	Recopilación de datos de dos sistemas utilizados para almacenar información en la fundación HEMOPA	https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.12.007

continúa...

continúa...

Número	Autor (es)	Año publicación	Título de artículo	Revista	Razón de la exclusión	URL o DOI
23	Said Gabriel González-Zenteno, Ángel Gabriel Vargas-Ruiz	2019	Isoanticuerpos, prevalencia y factores de riesgo en dos hospitales de México	Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social	Análisis y recopilación de información de la base de datos de dos hospitales (Centro Médico ISSEMyM y el Centro Oncológico Estatal)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31618563
24	Dong Woo Shin, Hyungsuk Kim, Yousun Chung, Jun Nyun Kim, Yun Ji Hong, Kyoung Un Park, Kyou-Sup Han	2018	Establishment and Utilization of a American Transfusion Recipient Registry in Korea: Estimating the Frequencies of Clinical Specific Antigen-Negative Blood Units	Journal of Pathology	Análisis de la información del registro nacional coreano para establecer la prevalencia de anticuerpos inesperados	https://doi.org/10.1093/ajcp/aqy044
25	Stephanie A. Boccoz, Gaelle C. Le Goff, Celine A. Mandon, Benjamin P. Corgier, Loïc J. Blum and Christophe A. Marquette	2016	Development and Validation of a Fully Automated Platform for Extended Blood Group Genotyping	The Journal of Molecular Diagnostics	El estudio no menciona la implicación de los antígenos y anticuerpos del sistema Diego en EHRN o hemólisis postransfusional	https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.09.002

Anexo 6*Matriz de almacenamiento de artículos seleccionados*

Número	Base de datos	Autor/es	Año de publicación	Título del artículo	URL o DOI	ISSN
1	PUMED	Douglas Blackall	2023	Severe Hemolytic Disease of the Newborn due to Anti-Dia	10.14740/jmc4047	19234163
2	PUMED	Ni Wang, Li Zhang, Shi-Hang Zhou, Wei-Jian Yu, Shi-Chuan Cai, and Ming Liu	2021	A Case of Severe Hemolytic Disease of the Newborn Caused by Anti-Dia and SLC4A1 Gene Analysis in the Family	10.1007/s12288-020-01299-4	09740449
3	PUMED	Yangxi Fu, Ying Liu, Zhenzhen Yang, Yinghua An, Jun Su, Shuli Hu and Lingying Luo	2022	Neonatal hemolytic disease due to anti-Diego (a) antibody: a case report	https://doi.org/10.1186/s13256-022-03516-2	17521947
4	PUMED	Salfarina Iberahim, Noor Haslina Mohd Noor, Mohd Nazri Hassan, Rosnah Bahar, Shafini Mohdmed Yusoff, Marini Ramli, Wan Suriana Wan Abdul	2022	A case of naturally occurring anti-Dia antibody in a young man	10.4103/ajts.ajts_136_21	36687544 (PMID)
5	PUMED	Marli Aparecida Luvisuto Rossett Flôres, Jeane Eliete Laguila Visentainer, Gláucia Andréia Soares Guelsin, Adriana de Souza	2014	Rh, Kell, Duffy, Kidd and Diego blood group system polymorphism in Brazilian Japanese descendants	https://doi.org/10.1016/j.transci.2013.09.014	24231689 (PMID)
6	Science Direct	Alessandra Kaliniczenko, Juliana Oliveira Martins, Bruno Ribeiro Cruz, Akemi Kuroda Chiba,	2022	Frequency of the DI*A, DI*B and Band 3 Memphis polymorphism among distinct groups in Brazil	10.1016/j.htct.2022.03.002	25311387

continúa...

Número	Base de datos	Autor/es	Año de publicación	Título del artículo	URL o DOI	ISSN
7	PUBMED	Oytip Nathalang, Puangpaka Panichrum, Kamphon Intharanut, Phatchira Thattanon, Siriporn Nathalang	2016	Distribution of DI*A and DI*B Allele Frequencies and Comparisons among Central Thai and Other Populations	10.1371/journal.pone.0165134	19326203
8	Science direct	Daiane Cobiانchi Costa, Alessandra Arruda Schinaider, Thais Mattos Santos, Everaldo José Schörner, Daniel Simón, Sharbel Weidner Maluf, Ana Carolina Rabello de Moraes, María Claudia Silva Silva	2016	Frequencies of polymorphisms of the Rh, Kell, Kidd, Duffy and Diego systems of Santa Catarina, Southern Brazil	10.1016/j.bjhh.2016.04.005	18060870 <i>continúa...</i>
9	Science direct	Scheila da Silva Soares, Josiane Rodrigues Aquino, Francini Petrolli, Tiago Bittencourt de Oliveira, Silvana Almeida, Marilu Fiegenbaum	2022	Frequencies of genetic variants of the Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS and Diego systems of northwest Rio Grande doSul, Brazil	10.1016/j.htct.2022.05.004	25311387
10	Dialnet	Fernando B. Góngora y Rosa F. Chiriboga-Ponce	2016	Frecuencia del antígeno y aloanticuerpos del sistema Diego en donantes de sangre	//dx.doi.org/10.24875/GMM.17002738	00163813

Anexo 7

Matriz de recolección de información final

N° Artículo seleccionado	Autor publicación	Título del artículo	Población del estudio	Tipo de estudio	Variables	URL o DOI
1	Douglas Blackall	Severe Hemolytic Disease of the Newborn due to Anti-Dia	Mujer de 35 años embarazada Neonato	Reporte de Caso	Anti-Dia y EHRN severa	10.14740/jmc4047
2	Ni Wang, Li Zhang, Shi-Hang Zhou, Wei-Jian Yu, Shi-Chuan Cai, and Ming Liu	A Case of Severe Hemolytic Disease of the Newborn Caused by Anti-Dia and SLC4A1 Gene Analysis in the Family	Recién nacido de 1 día y su madre	Reporte de caso	Anti-Dia, gen SLC4A1 y EHRN grave	10.1007/s12288-020-01299-4
3	Yangxi Fu, Ying Liu, Zhenzhen Yang, Yinghua An, Jun Su, Shuli Hu and Lingying Luo	Neonatal hemolytic disease due to anti-Diego (a) antibody: a case report	Recién nacido varón de 39 semanas de gestación de nacionalidad Han	Reporte de caso	Anti-Dia y EHRN	https://doi.org/10.1186/s13256-022-03516-2
4	Salfarina Iberahim, Noor Haslina Mohd Noor, Mohd Nazri Hassan, Rosnah Bahar, Shafini Mohdmed Yusoff, Marini Ramli, Wan Suriana Wan Abdul	A case of naturally occurring anti-Dia antibody in a young man	Joven de 18 años	Reporte de caso	Anticuerpo natural anti-Dia	10.4103/ajts.ajts_136_21
5	Marli Aparecida Luvisuto Rossett Flôres, Jeane Eliete Laguila Visentainer, Gláucia Andréia Soares Guelsin, Adriana de Souza	Rh, Kell, Duffy, Kidd and Diego blood group system polymorphism in Brazilian Japanese descendants	209 donantes no emparentados, de ascendencia japonesa, registrados en el Hemocentro	Estudio descriptivo	Genotipos de RHD, RHCE, KEL, FY, SLC14A1 y DI; brasileños descendientes de japoneses.	https://doi.org/10.1016/j.transci.2013.09.014

continúa...

Nº Artículo seleccionado	Autor publicación	Título del artículo	Población del estudio	del	Tipo de estudio	Variables	URL o DOI
6	Alessandra Kaliniczenko, Juliana Oliveira Martins, Bruno Ribeiro Cruz, Akemi Kuroda Chiba, João Paulo Botelho Vieira Filho, José Orlando Bordin	Frequency of the DI*A, DI*B and Band 3 Memphis polymorphism among distinct groups in Brazil	427 de personas originarias de Brasil		Estudio descriptivo	Alelos DI*A, DI*B y polimorfismo Memphis de la banda 3, grupos de individuos de Brasil (donantes de sangre, pacientes e indígenas amazónicos)	10.1016/j.htct.2022.03.002
7	Oytip Nathalang, Puangpaka Panichrum, Kamphon Intharanut, Phatchira Thattanon, Siriporn Nathalang	Distribution of DI*A and DI*B Allele Frequencies and Comparisons among Central Thai and Other Populations	1011 donantes de sangre no relacionados entre sí en el National Blood Centre,Thai Red Cross Society		Estudio descriptivo	Polimorfismos de grupos Rh, Kell, Kidd, Duffy y Diego; brasileños provenientes del estado de Santa Catarina	10.1371/journal.pone.0165134
8	Daiane Cobiانchi Costa, Alessandra Arruda Schinaider, Thais Mattos Santos, Everaldo José Schörner, Daniel Simón, Sharbel Weidner Maluf, Ana Carolina Rabello de Moraes, María Claudia	Frequencies of polymorphisms of the Rh, Kell, Kidd, Duffy and Diego systems of Santa Catarina, Southern Brazil	373 donantes de sangre seleccionados del Hemocentro de Santa Catarina (HEMOSC)		Estudio descriptivo	Prevalencia de variantes genéticas de grupos Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS y Diego; brasileños provenientes del estado de Rio Grande del Sur	10.1016/j.bjhh.2016.04.005
9	Scheila da Silva Soares, Josiane Rodrigues Aquino, Francini Petrolli,Tiago Bittencourt de Oliveira, Silvana Almeida, Marilu Fiegenbaum	Frequencies of genetic variants of the Rh, Kell, Duffy,Kidd, MNS and Diego systems of northwest Rio Grande doSul, Brazil	810 donantes de sangre de Rio Grande do Sul		Estudio descriptivo	Prevalencia de los alelos DI*A y DI*B; población talidandesa	10.1016/j.htct.2022.05.004
10	Fernando B. Góngora y Rosa F. Chiriboga-Ponce	Frecuencia del antígeno y aloanticuerpos del sistema Diego en donantes de sangre	383 donantes de sangre provenientes de 22 provincias del territorio ecuatoriano		Estudio descriptivo, observacional, transversal	Prevalencia del antígeno Dia y anticuerpo anti-Dia; donantes de sangre ecuatorianos	//dx.doi.org/10.24875/GMM.17002738