

**Universidad de El Salvador
Facultad de Medicina
Escuela de ciencias de la salud
Carrera de Licenciatura en Laboratorio Clínico**



ENSAYO CIENTÍFICO

FENOTIPO O'BOMBAY: IMPLICACIONES GENÉTICAS Y EN LA MEDICINA
TRANSFUSIONAL.

PRESENTADO POR

ROSA YAMILETH ROJAS ARGUETA

PARA OPTAR AL TÍTULO DE

LICENCIADA EN LABORATORIO CLÍNICO

DOCENTE ASESOR

LICENCIADA KAREN LISSETH LÓPEZ FLORES

CUIDAD UNIVERSITARIA, SAN SALVADOR, EL SALVADOR

SEPTIEMBRE, 2024

Contenido

Introducción	4
El fenotipo Bombay: Implicaciones genéticas y médicas transfusionales.....	5
ANTECEDENTES	5
GENERALIDADES.....	6
DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO	7
Pruebas de Grupo Sanguíneo ABO:.....	8
Procedimiento para la tipificación sanguínea y detección del fenotipo O´Bombay	8
Prueba de Antígenos ABO:	8
IMPLICACIONES EN LA MEDICINA TRANSFUSIONAL.....	10
Conclusiones.	12
REFERENCIAS.....	13

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD

RECTOR

MSC. JUAN ROSA QUINTANILLA.

VICERECTOR.

DRA. EVELYN BEATRIZ FARFAN MATA.

VICERECTOR ADMINISTRATIVO.

MSC. ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO.

SECRETARIO GENERAL.

LIC. PEDRO ROSALIO ESCOBAR CASTANEDA.

FACULTAD DE MEDICINA.

AUTORIDADES.

DECANO.

DR. SAUL DIAZ PEÑA.

VICEDECANO.

LIC. FRANKILN ARNULFO MENDEZ DURAN.

SECRETARIO.

MSP. ROBERTO CARLOS HERNANDEZ MARROQUIN.

ADMINISTRACION ACADEMICA.

MSC. JOSEFA MORAN DE COREAS.

DIRECTOR ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD.

MSC. MONICA RAQUEL VENTURA DE RAMOS.

DIRECTORA DE LA CARRERA.

LIC. YANIRA ELIZABETH CERON CERON.

Introducción

El O´Bombay fue descubierto en año 1952, en la ciudad de Bombay, India, por tal razón lleva este nombre; este fenotipo es una condición genética de baja incidencia, presentada por los antígenos pertenecientes al sistema sanguíneo ABO. Se caracteriza por la ausencia de antígenos A, B y H en la superficie de los glóbulos rojos, pudiendo confundirse con un individuo O, sin embargo, la ausencia de este último antígeno (el H) es la principal peculiaridad de este fenotipo. La expresión de este fenotipo resulta de una mutación en el gen FUT1, que es responsable de la producción del antígeno H, quien es el precursor de los antígenos A y B, dentro del sistema ABO. Las personas portadoras de dos copias recesivas del gen FUT1, presentan la imposibilidad de sintetizar el antígeno H, por lo tanto, también de los antígenos A y B en sus glóbulos rojos, presentando un genotipo hh (la h hace alusión a su carencia).

Para las personas que expresan este fenotipo sanguíneo, no es posible identificarlas mediante pruebas tradicionales de tipificación, lo que puede causar confusión en situaciones que impliquen la necesidad de realizar una transfusión de hemocomponentes o un trasplante de órganos.

En el complejo mundo de la biología y la genética, el fenotipo O´Bombay se encuentra como un ejemplo fascinante de cómo variaciones genéticas pueden influir en características aparentemente comunes, como el grupo sanguíneo, además la importancia del fenotipo O´Bombay va más allá de su rareza, la identificación precisa de este fenotipo es crucial para la seguridad en la medicina transfusional y la compatibilidad en trasplantes de órganos y tejidos, dado que los individuos con fenotipo O´Bombay necesitan sangre de donantes que presenten exactamente el mismo tipo sanguíneo para evitar incompatibilidades.

El fenotipo Bombay: Implicaciones genéticas y médicas transfusionales.

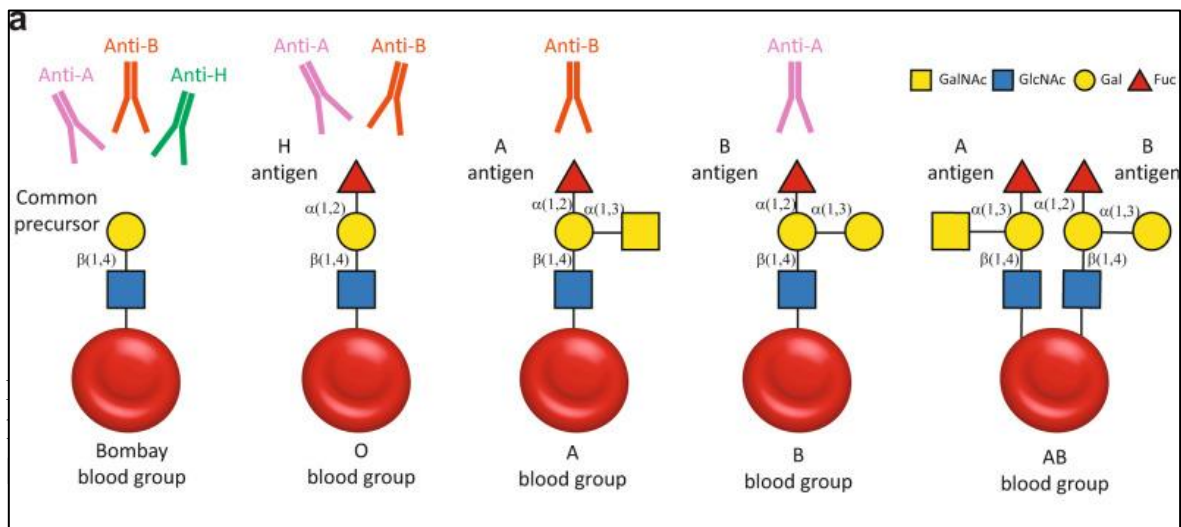
ANTECEDENTES

A principios del siglo XX, el sistema sanguíneo ABO ya estaba bien establecido, con los fenotipos A, B, AB y O descritos y comprendidos, estos grupos se caracterizan en función de los antígenos presentes en la membrana eritrocitaria que derivan de un precursor en común. Sin embargo, había casos en los cuales, los resultados de las pruebas de tipificación sanguínea no coincidían con las expectativas basadas en el sistema ABO [8].

En 1952, un equipo de investigadores en Bombay, India, liderado por el Dr. Y. M. Bhende y sus colegas, descubrió un grupo sanguíneo inusual en cierto número de pacientes. Identificaron que estas personas que presentaban este fenotipo, poseían un gen recesivo que impedía la expresión del antígeno H, un precursor esencial para la formación de los antígenos A y B en los glóbulos rojos, lo que provoca que el suero o plasma de estos pacientes contenga anticuerpos anti-A, anti-B y anti-H (Ver figura 1) [6]. Los investigadores descubrieron que estas personas tenían un fenotipo que no encajaba en el sistema ABO clásico.

El término fenotipo "O'Bombay" se utilizó para describir esta variante de baja incidencia. La investigación inicial centrada en la ciudad de Bombay, permitió una mejor comprensión de cómo la genética puede influir en el sistema de grupos sanguíneos en diferentes poblaciones, y llevó a nuevas pruebas para identificar este fenotipo. La prevalencia de éste en ciertas regiones del mundo, como el sur de Asia, ha proporcionado información valiosa sobre la evolución de los grupos sanguíneos y la adaptación genética [3].

FIGURA 1: Antígenos A, B, H y O'Bombay en glóbulos rojos.



Representación de los antígenos de los grupos sanguíneos Bombay, O, A, B y AB presentes en la superficie de los glóbulos rojos a los que se les ve adherida la sustancia precursora junto con las distintas enzimas que los conforman [1].

GENERALIDADES

El sistema de grupos sanguíneos ABO se basa en la presencia o ausencia de antígenos A y B en la superficie de los glóbulos rojos. Los antígenos A y B son derivados del antígeno H, el cual está presente en todos los tipos sanguíneos exceptuando el fenotipo O'Bombay. El gen H, ubicado en el cromosoma 19, codifica la expresión de la enzima fucosiltransferasa, responsable de convertir el precursor básico (el antígeno H) en el antígeno A o B, de acuerdo a la adición de azúcares específicos. Este gen H posee dos alelos: H (presencia de antígeno H) y h (ausencia de antígeno H). Las personas con el fenotipo Bombay tienen dos alelos hh, lo que significa que no pueden producir el antígeno H; debido a la ausencia del antígeno H, no pueden formar antígenos A o B, aún si poseen los alelos A o B en el gen ABO. Por lo tanto, sus glóbulos rojos tienen la apariencia de tipo O en el sistema ABO [6].

A medida que la información sobre el fenotipo O'Bombay se difundió, se reconocieron sus implicaciones clínicas significativas. Este fenotipo poco frecuente, impulsó el desarrollo de métodos de tipificación sanguínea más avanzados para detectar variantes poco comunes y asegurar la compatibilidad de la sangre en transfusiones. Esto ha mejorado la seguridad en la transfusión de sangre y ha llevado a una mayor precisión en la identificación de grupos sanguíneos [9].

El conocimiento del fenotipo Bombay es crucial para la medicina transfusional. Los bancos de sangre y los centros de transfusión deben estar al tanto de esta variante para garantizar la compatibilidad en transfusiones y evitar problemas graves ya que, debido a la alta tasa de migraciones registradas entre personas del continente asiático hacia América, genera una gran variabilidad y recombinación genética que puede permitir la expresión de este fenotipo sanguíneo raro en la región.

Los tribales constituyen una parte importante de la población total de la India. Los Kutia Kondhs del estado de Orissa son uno de los pueblos tribales más primitivos del país los cuales fueron examinados para detectar el sistema ABO para ello, grupos sanguíneos al azar de varias escuelas Ashram en ocho distritos de Orissa mostraron una ABO rara grupo sanguíneo, fenotipo Bombay (Oh) por primera vez, Estos hallazgos se han discutido a la luz de estudios relevantes de la India [2].

La incidencia del fenotipo de Bombay es alta en aquellos estados de la India donde se realizan los matrimonios consanguíneos más frecuentes, sobre todo en Andhra Pradesh, Tamil Nadu, Karnataka, Maharashtra, Gujarat, entre otros [2].

TABLA 1: Distribución de Fenotipo O'Bombay presentado en los diferentes estados de India [2].

Nº	ESTADOS	NÚMERO DE PERSONAS CON FENOTIPO BOMBAY
1	Andhra Pradesh	8
2	Bihar	2
3	Goa	6
4	Gujarat	5
5	Karnataka	14
6	Kerala	4

7	Madhya Pradesh	4
8	Maharashtra	112
9	North India (unclassified)	2
10	Orissa	1
11	Pondichery	1
12	Rajasthan	2
13	South India (unclassified)	1
14	Tamil Nadu	2
15	Uttar Pradesh	5
16	Not Known	10
Total		179

Hoy en día, el fenotipo O´Bombay sigue siendo de baja incidencia, pero continúa como objeto de estudio importante para la medicina transfusional. Los avances en tecnología genética y las técnicas de diagnóstico permiten una identificación más rápida y precisa del fenotipo, mejorando la gestión clínica de pacientes con este tipo de sangre. La investigación sobre el fenotipo O´Bombay explora sus implicaciones genéticas y evolutivas, así como su impacto en la práctica médica. Los científicos buscan comprender mejor cómo la variabilidad genética afecta la expresión de los grupos sanguíneos y cómo se pueden mejorar las técnicas de manejo de transfusiones para individuos con este fenotipo raro [4].

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico del fenotipo O´Bombay, debido a su baja incidencia y la peculiaridad en la expresión de los antígenos sanguíneos, requiere un procedimiento específico y detallado para asegurar una correcta identificación. En la tabla 2, se describe las diferentes pruebas que ayudan a efectuar un diagnóstico presuntivo del fenotipo O´Bombay.

TABLA 2: Pruebas de laboratorio para el diagnóstico del fenotipo O´ Bombay

PRUEBA DE LABORATORIO	OBJETIVO
Tiempo sanguíneo directo e inverso	Permite determinar presencia de antígenos y anticuerpos del sistema ABO. Ayuda a verificar las discrepancias ABO como sería en el caso de la presencia del fenotipo O´Bombay, en donde las células conocidas “O” del tipo inverso, tendrían un resultado de aglutinación [8]
Prueba de la lectina anti-H	Permite confirmar la presencia del antígeno H sobre la membrana eritrocitaria. En el caso de un individuo portador de este fenotipo, se espera un resultado negativo, confirmando así el resultado. [8]
Coombs directo	Prueba que se realiza para detectar anticuerpos que, adheridos al glóbulo rojo, que son proteínas producidas por el sistema inmunitario ante la exposición a un antígeno del cual se carece. En el caso del fenotipo O´Bombay, en dicha prueba se espera un resultado negativo, diferenciando así el

	diagnóstico de un posible autoanticuerpo, para ese caso, esta prueba daría un resultado positivo [8].
Rastreo de anticuerpos irregulares (RAI)	Permite la detección de aloanticuerpos presentes en el plasma del paciente. En caso de pacientes con fenotipo O´Bombay, presentarían una panaglutinación, por la presencia del anticuerpo anti-H.
Prueba de Autotestigo	Este análisis permite evaluar la ausencia o presencia de autoanticuerpos en el plasma del paciente. En caso de individuos con este fenotipo, se espera un resultado negativo; en caso de presencia de autoanticuerpos se espera un resultado positivo.

Para confirmar el fenotipo O´Bombay, se realizan pruebas de compatibilidad cruzada utilizando sueros hemoclasificadores anti-A, anti-B y anti-H con los glóbulos rojos del paciente en estudio. La prueba de compatibilidad cruzada ayudará a verificar que los glóbulos rojos del paciente no reaccionan con anticuerpos anti-A o anti-B, y también proporcionará confirmación de la ausencia del antígeno H. Es crucial tener en cuenta que los resultados negativos en las pruebas de antígenos A y B y la ausencia de antígeno H deben correlacionarse con la presencia de alelos hh. [9].

Pruebas de Grupo Sanguíneo ABO:

Procedimiento para la tipificación sanguínea y detección del fenotipo O´Bombay.

El fundamento se centra en realizar prueba de tipo sanguíneo estándar para determinar el grupo ABO inicial. Los individuos con fenotipo O´Bombay a menudo se presentan como grupo sanguíneo O, con una la ausencia de los antígenos A, B pero con la peculiaridad de carecer del antígeno H. La tipificación sanguínea estándar identifica la presencia de antígenos A y B en los eritrocitos, siendo un método para identificar qué tipo de sangre posee la persona para poder establecer compatibilidad entre receptor y donante.

El procedimiento conlleva inicialmente a la recolección de la muestra con anticoagulante EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) para posteriormente realizar las pruebas inmunohematológicas necesarias para la hemoclasificación pertinente.

Prueba de Antígenos ABO:

Se utilizan los reactivos como los sueros hemoclasificadores anti-A, anti-B, anti-D, en el cual se mezcla una gota de suspensión de eritrocitos al 5% del paciente con una gota de reactivo anti-A en un tubo de vidrio de 12x75mm. Repetir con el reactivo anti-B y anti-D en otros 2 tubos diferente. Posteriormente se centrifugan los tubos a 3,200 rpm durante 15 segundos.

Se observan los tubos en busca de aglutinación (aglutinación con anti-A indica grupo A, con anti-B indica grupo B, con ambos indica grupo AB, sin aglutinación indica grupo O). Los individuos con fenotipo O´Bombay a menudo se presentan como grupo sanguíneo O debido a la ausencia de antígenos A y B, ya que estos individuos realmente no tienen el antígeno H, necesario para la formación de antígenos A y B [5]

La interpretación de las pruebas de laboratorio es importante, ya que dará la apertura a lograr la correcta identificación de este fenotipo de baja prevalencia:

Resultado esperado en Fenotipo O' Bombay:

Prueba de Antígenos ABO- tipo directo: No hay aglutinación con los sueros hemoclasificadores anti-A, anti-B y anti-AB (aparenta ser grupo O)

Prueba de Anticuerpos ABO- tipo inverso: Sirve para detectar las isoglobulinas que existen en el suero del paciente y deben corresponderse con el tipo directo en el cual se usan glóbulos rojos testigos grupo A1, B y 0, haciéndolos reaccionar con el plasma del paciente, para demostrar la presencia o ausencia de anticuerpos como la inmunoglobulina anti-H, en el caso del fenotipo O' Bombay

Prueba lectina anti-H: No hay aglutinación con reactivo anti-H, confirma fenotipo O' Bombay, ya que este fenotipo se caracteriza por la recesividad del antígeno H en el cual muestra una reactividad con los eritrocitos del grupo O, pero no con los glóbulos rojos de la persona con dicho fenotipo.

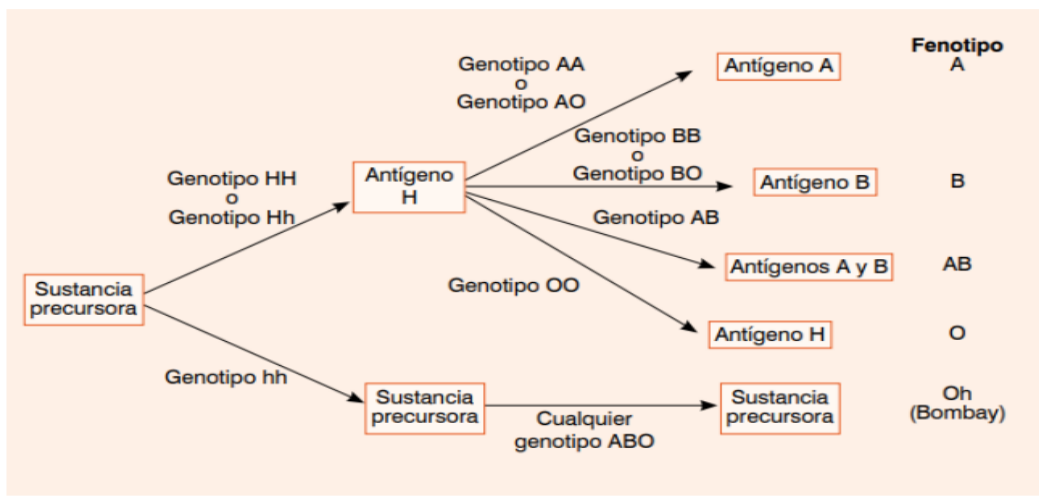
Estudios moleculares sobre el fenotipo Bombay.

La investigación sobre el fenotipo Bombay ha fomentado la innovación en técnicas de diagnóstico molecular, como la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación genética, que pueden detectar mutaciones específicas en el gen H.

Se puede realizar un análisis genético para identificar las variantes en el gen FUT1 o el gen FUT2, que son responsables del fenotipo Bombay, además de la secuenciación del ADN (Ácido desoxirribonucleico) puede confirmar la presencia del alelo h (hh) en individuos portadores [7].

El diagnóstico del fenotipo Bombay es un proceso detallado que requiere pruebas específicas para identificar la ausencia del antígeno H y confirmar el fenotipo raro. La combinación de pruebas de tipificación sanguínea estándar, pruebas específicas para el antígeno H y métodos moleculares proporciona una imagen completa para el diagnóstico preciso y el manejo adecuado de los pacientes con este fenotipo [4].

FIGURA 2: Desarrollo de los antígenos del sistema ABO



En esta imagen se da a conocer como interviene la sustancia precursora para los diferentes grupos sanguíneos y como partiendo de los genotipos H,h se puede ver el predominio y recesividad [6].

IMPLICACIONES EN LA MEDICINA TRANSFUSIONAL

Basado en el diagnóstico del fenotipo O'Bombay, se debe proporcionar recomendaciones adecuadas para el manejo clínico, incluyendo la necesidad de encontrar donantes de sangre con el mismo fenotipo para transfusiones y la preparación de medidas alternativas para la administración de sangre en caso de emergencias.

Si no se identifica correctamente a un paciente portador del fenotipo O'Bombay, y se le transfunde un concentrado eritrocitario que no es compatible, ya sea que éste contenga el antígeno A, B y/o H, puede presentar reacciones adversas como, por ejemplo:

- a. **Reacción hemolítica aguda:** el sistema inmunológico del paciente con fenotipo O'Bombay podría reconocer los antígenos presentes en la sangre del donador como un cuerpo extraño. Esto puede desencadenar una reacción hemolítica aguda en la que los glóbulos rojos transfundidos sean destruidos rápidamente. [3]
- b. **Complicaciones renales:** La destrucción masiva de glóbulos rojos genera un aumento de las concentraciones de hemoglobina en el torrente sanguíneo, la cual es tóxica para el tejido renal, por tanto, podría causar insuficiencia renal aguda. [3]
- c. **Síntomas y reacciones adicionales:** además de los síntomas agudos, las reacciones transfusionales pueden causar otros problemas como coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y daño a órganos múltiples [3].

El fenotipo O'Bombay ofrece un modelo interesante para estudiar la variabilidad genética en el sistema de grupos sanguíneos. Su existencia demuestra cómo las variaciones genéticas pueden afectar la expresión de antígenos y la clasificación de grupos sanguíneos. La investigación sobre el fenotipo O'Bombay ha llevado a un mayor entendimiento del gen H y su papel en la síntesis de antígenos sanguíneos. Esto ha contribuido al conocimiento general sobre los mecanismos genéticos que influyen en la expresión de antígenos en los glóbulos rojos. La prevalencia del fenotipo O'Bombay y sus implicaciones, puede ofrecer información sobre la historia genética y la adaptación de las poblaciones humanas a lo largo del tiempo [1].

El conocimiento de fenotipos de baja prevalencia o "raros", es fundamental para la formación de profesionales de la salud en el campo de la medicina transfusional, ya que identificar estas variantes permite la detección oportuna de tipos sanguíneos especiales, evitando a corto, mediano o largo plazo, complicaciones ligadas a las transfusiones de hemocomponentes, así mismo brinda la oportunidad de un manejo adecuado ante cualquier situación relacionada con la transfusión de sangre [10].

La importancia de detectar el fenotipo O'Bombay ha impulsado el desarrollo de métodos de diagnóstico avanzados y más precisos. Esto ha mejorado las técnicas de tipificación sanguínea y ha facilitado la identificación de otras variantes raras en la gran diversidad de sistemas de grupos sanguíneos en la actualidad.

Para las familias con antecedentes de fenotipo O'Bombay, la consejería genética puede ser útil para entender el riesgo de transmitir el fenotipo a futuras generaciones. Esto es particularmente relevante

en poblaciones donde el fenotipo es más común. Conocer el riesgo de heredar el fenotipo O´Bombay permite a las familias planificar con más información sobre las posibles implicaciones genéticas y médica [7].

Dado que la cantidad de pacientes con fenotipo O´Bombay son pocos, es importante la identificación oportuna para así poder tener un suministro adecuado de hemocomponentes para quien los llegue a necesitar, recordando que donar sangre es un acto de solidaridad que puede salvar vidas, también contribuye a nuevas investigaciones y apoyo a la comunidad, ya que, es esencial para que todos tengan la atención medica que necesitan.

Conclusiones.

El fenotipo O' Bombay tiene una utilidad significativa en diversas áreas, desde la práctica clínica y la investigación genética hasta la educación médica y el desarrollo tecnológico. Su estudio y comprensión son esenciales para garantizar la seguridad en transfusiones, avanzar en el conocimiento de la genética sanguínea y mejorar la gestión de pacientes con este fenotipo. La correcta identificación y manejo del fenotipo O' Bombay son esenciales para asegurar la seguridad y eficacia en la transfusión de sangre y para avanzar en el conocimiento genético.

En resumen, el fenotipo del grupo sanguíneo O' Bombay puede parecerse clínicamente al fenotipo O, debido a la falta de antígenos A y B en el grupo sanguíneo anterior. Las personas con el grupo sanguíneo O' Bombay solo pueden recibir transfusiones de sangre de donantes de O' Bombay debido a la presencia de potentes anticuerpos anti-H en su suero. Este caso enfatiza la importancia del diagnóstico preciso de este tipo de sangre poco común y, también destaca la importancia de la detección familiar, el asesoramiento y el establecimiento de un registro local de donantes de sangre de O' Bombay para el manejo terapéutico

Debido a la falta de prácticas correctas de determinación del grupo sanguíneo, el raro fenotipo O' Bombay puede pasarse por desapercibido, lo que expone a los pacientes al riesgo de una reacción hemolítica transfusional grave. En ausencia de un registro de donantes de sangre ya que, debido a su baja incidencia en nuestra región no se toma la debida importancia. Además, las personas que poseen este grupo en su mayoría no son conscientes de su peculiaridad, por lo tanto, es vital educar tanto a profesionales de la salud como a pacientes sobre este fenotipo, para evitar errores en transfusiones y mejorar la gestión de donantes y obtener en los distintos bancos de sangre la posibilidad de tener protocolos específicos para el manejo de donantes y receptores con fenotipo Bombay, asegurando la disponibilidad de opciones de transfusión seguras ya que, como se sabe nuestra población están en constante movimiento migratorio por ello la importancia de reconocer y gestionar adecuadamente el fenotipo Bombay en el contexto de la medicina transfusional.

REFERENCIAS

1. Anso, I., Naegeli, A., & Cifuentes, J. O. (2023). Transformación de la sangre O universal en un tipo de sangre Bombay poco común. *Nat Commun*, 14.
2. Balgir, R. S. (2005). Detección de un grupo sanguíneo raro, el fenotipo Bombay (Oh), entre la tribu primitiva Kutia Kondh de Orissa, India. *Int J Hum Genet*, 5, 193–198.
3. Contreras, D. M., & Martínez, M. C. (2015). Medicina transfusional en el siglo XXI. *Revista Médica Clínica Las Condes*.
4. Dean, L. (2005). *Grupos sanguíneos y antígenos de glóbulos rojos*. EEUU: Bethesda (MD).
5. García, A. (2009). Sistema de grupo sanguíneo ABO. *Medicina & Laboratorio*, 15, 329–346.
6. García, C. A. (2009). *Medicina & Laboratorio: Programa de Educación Médica Continua Certificada*. Colombia.
7. Garratty G, Glynn SA, McEntire R. Frecuencias de fenotipos ABO y Rh(D) de diferentes grupos raciales/étnicos en los Estados Unidos. *Transfusion*.
8. I. Torres, O. W. (2011). *Manual técnico: American Association of Blood Banks*. Buenos Aires: 17.
9. Novo-González, P. (2022). HBOC-201 como alternativa a las transfusiones sanguíneas en un paciente fenotipo Bombay Rh. *Rev Hematol Mex*
10. Yamamoto, F. &. (1996). The Bombay phenotype: A rare blood group but a common problem. *Transfusion Medicine Reviews*.