



INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL



ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS BIOLÓGICAS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

# FISIOPATOLOGIA Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIEN NACIDO

---

TESINA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

LA ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOPATOLOGIA

PRESENTA

**BIOL. ALICIA CRUZ LOPEZ**

**México, D.F.**

**Enero 2009**

DIRECTOR DE TESINA:

M. EN C. MARIA LEONILA DE LA VEGA BRAVO

## **CONTENIDO**

OBJETIVOS Y JUSTIFICACION	1
RESUMEN	2
1.- INTRODUCCIÓN	4
FUNCIONES PRINCIPALES DE LA SANGRE	4
ERITRONA	5
MEMBRANA ERITROCITARIA	6
GRUPOS SANGUINEOS	9
2.- DESCUBRIMIENTO DE LOS SISTEMAS DE GRUPOS SANGUINEOS	11
3.-ANEMIAS HEMOLITICAS	13
4.- ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIEN NACIDO POR ANTICUERPOS ANTIERITROCITARIOS	16
4.1.- INCOMPATIBILIDAD DE GRUPOS SANGUINEOS MATERNO-FETAL	18
4.2.- MECANISMOS DE PRODUCCION DE ANTICUERPOS	22
4.3.- CARACTERÍSTICAS CLINICAS DE LA EHRN	29
4.4.- FISIOPATOLOGÍA DE LA EHRN	31
5.- PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	33

5.1.- Predicción de riesgo fetal para la EHRN	33
5.2.- Recomendaciones del Grupo Cooperativo- Iberoamericano de Medicina Transfusional para la EHRN	34
5.3.- <i>Control inmunohematológico prenatal</i>	34
5.4.- <i>Factores condicionantes de la inmunización</i>	35
6.- DIAGNÓSTICO PRENATAL	35
7.- PREVALENCIA DE LA EHRN EN MÉXICO	40
8.- CONCLUSIONES	42
9.- BIBLIOGRAFIA	43

## **INDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Algunas de las proteínas de superficie del eritrocito. Estructura y funciones propuestas	<b>5</b>
Tabla 2. Clasificación de las anemias asociadas con hemólisis intravascular y extravascular	<b>13</b>
Tabla 3. Clasificación de las anemias hemolíticas	<b>14</b>
Tabla 4. Anticuerpos relacionados con la enfermedad hemolítica del recién nacido	<b>19</b>

## **INDICE DE FIGURAS**

<b>Fig. 1</b> Representación esquemática de grupos sanguíneos con proteínas, y carbohidratos unidos a lípidos o proteínas, en la membrana eritrocitaria	<b>6</b>
<b>Fig. 2.</b> Representación de las proteínas de superficie del eritrocito y su inserción en la membrana	<b>8</b>
<b>Fig. 3</b> Aloinmunización por anticuerpos antieritrocitarios fetomaternos ABO	<b>20</b>
<b>Fig. 4.</b> Hemorragia feto-materna	<b>21</b>
<b>Fig. 5.</b> Recién nacido con querníctero	<b>22</b>
<b>Fig. 6</b> Enfermedad hemolítica del recién nacido	<b>23</b>
<b>Fig. 7.</b> Estructura de las cuatro subclases de Inmunoglobulinas IgG	<b>25</b>
<b>Fig. 8.</b> Mecanismos de sensibilización y efecto de la incompatibilidad al Sistema ABO	<b>26</b>
<b>Fig. 9</b> Molécula de IgG	<b>27</b>
<b>Fig. 10.</b> Signos de hidropesía fetal	<b>30</b>
<b>Fig. 11.</b> Mecanismos Fisiopatológicos de la EHRN	<b>32</b>

## ABREVIATURAS

Anti-D	Anticuerpos antieritrocitarios contra el antígeno D
EHRN	Enfermedad hemolítica del recién nacido
ABO	Sistema de grupos sanguíneos, con Antígeno A, con Antígeno-B, sin los antígenos A o B.
Rh	Sistema de antígeno D en humano
G6PD	Glucosa-6 –fosfato-deshidrogenasa
PeG	Polietilenglicol

.I  
Fy  
Jk  
K  
Di  
H  
Lewis  
P  
RhAg  
Diego  
Colton

Kidd  
Kx  
Gil  
Duffy  
Lw  
MNSs  
Gerbich  
Lutheran  
Knops  
I ei, globósidos I e i  
Hb. Hemoglobina

## **OBJETIVO**

Conocer la Biología de la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido por anticuerpos antieritrocitarios, las pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico y la prevalencia en México.

## **JUSTIFICACION**

En México la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido por anticuerpos antieritrocitarios es un problema de salud importante, ya que las consecuencias fisiopatológicas suelen ser graves y afectan a los neonatos y recién nacidos, dejando secuelas y en algunos casos la muerte.

Es importante conocer los estudios de laboratorio para determinar la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido en etapas tempranas, tanto en la madre como en el neonato o recién nacido para que en casos de riesgo, se de seguimiento y profilaxis que ayuden a disminuir secuelas o en algunos casos la muerte.

La incompatibilidad feto-materna por anti-D sigue siendo la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad fetal por enfermedad hemolítica, a pesar de que su incidencia ha disminuido sustancialmente tras la introducción de la profilaxis anti-D, actualmente se desconoce la prevalencia en México.



## RESUMEN

Una de las funciones principales de la sangre es la oxigenación de los tejidos, los eritrocitos tienen la función de proteger y transportar la hemoglobina para garantizar la llegada de oxígeno a todos los rincones del organismo (Vives Corrons, 2006 A ).

La membrana eritrocitaria al igual que otras membranas celulares, está constituida por proteínas, lípidos y carbohidratos (Daniels, 2007). Algunas de las proteínas de superficie del eritrocito son polimórficas, esto las hace aloantigénicas y consecuentemente, muestran actividad de grupos sanguíneos. Los grupos sanguíneos se clasifican en sistemas, series y colecciones. Los grupos sanguíneos no se limitan a los conocidos ABO y Rh, existen diversos sistemas de grupos sanguíneos, 29 en total, con la capacidad de despertar una respuesta inmune humoral. Este sistema de antígenos, se conoce como sistemas irregulares fuera del sistema ABO (Mollison's, 2005).

Las anemias hemolíticas pueden dividirse en congénitas y adquiridas, las adquiridas pueden deberse a mecanismos inmunológicos o no inmunológicos. Hay dos tipos de anemias hemolíticas aloinmunes: las reacciones transfusionales hemolíticas y la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN). Estas reacciones se asocian con una morbilidad importante y a veces con la muerte (Rodak-2004).

Las causas más comunes de la EHRN son: 1) Por incompatibilidad ABO y Rh, aunque otros grupos sanguíneos también pueden ser responsables de una eritroblastosis. 2) Defectos en la membrana del eritrocito, 3) Defectos enzimáticos en la membrana del eritrocito y 4) Talasemia, raramente  $\beta$ -talasemia mayor en neonatos pre término (López de Roux, Rodríguez de la Rúa Fernández-2004, Mollison's, 2005)

La EHRN por anticuerpos anti-eritrocitarios obedece a un fenómeno de inmunización materna por antígenos de grupo eritrocitario presentes en el feto

(aloimmunización). La enfermedad comienza en la vida intrauterina y puede condicionar la muerte intraútero del feto (Mollison's, 2005; Rodríguez de la Rúa, 2004; López de Roux, 2000).

El anti-D sigue siendo la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad fetal por enfermedad hemolítica, a pesar de que su incidencia ha disminuido sustancialmente tras la introducción de la profilaxis anti-D (Rodríguez de la Rúa, 2004; López de Roux, 2000). De los estudios de laboratorio para determinar EHRN se realizan estudios por separado en el neonato y en la madre (Portillo, 2005).

En el neonato: Determinación de grupo ABO y Rh (D), Coombs directo, eluido (especificidad del anticuerpo despegado), fenotipo de los sistemas Rh-Hr, Fy, Jk. *En la madre:* Determinación de grupo ABO y Rh (D), identificación de anticuerpos irregulares fuera del sistema ABO, título del anticuerpo identificado (Fy, Jk, K, Di), fenotipo de los sistemas Rh, Hr, Fy, Jk, K, Di.

Actualmente existen una gran variedad de técnicas, unas más sofisticadas que otras, para tratar de evitar la subjetividad en la lectura de la reacción antígeno-anticuerpo que caracteriza a la prueba de hemaglutinación. Una de ellas es la prueba de gel empleada actualmente en un gran número de hospitales y laboratorios (Portillo, 2005).

Baptista en el año 2000 propone que la hiperbilirrubinemia y la EHRN por anticuerpos anti-eritrocitarios, continúa siendo una de las primeras 10 o 15 causas de morbilidad neonatal en nuestro medio, aunque su prevalencia se haya modificado en la última década. Debido por un lado a la reducción en la tasa de fecundidad para la República Mexicana, que pasó de más de 7 hijos por mujer a menos de 3, entre 1960 y el año 2000. Otras variables que han influido son una mejor infraestructura en el estudio inmunohematológico de la gestante, así como de las acciones normativas que se han implementado en términos de uso terapéutico de la sangre, la mejoría en las prácticas de atención obstétrica y la prevención con la gama-globulina anti-D (Baptista en Radillo, 2006).

## INTRODUCCION

### FUNCIONES PRINCIPALES DE LA SANGRE

Una de las funciones primordiales de la sangre es la oxigenación de los tejidos, los eritrocitos a través de la Hemoglobina (Hb) transportan el oxígeno (O<sub>2</sub>) desde los pulmones a los tejidos, al mismo tiempo que contribuye al transporte de bióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), desde los tejidos a los pulmones y a la regulación del pH sanguíneo (gracias a su capacidad amortiguadora). Los eritrocitos tienen la misión importante de proteger y transportar la Hb para garantizar la llegada de oxígeno a todos los rincones del organismo (Vives Corrons, T. *et al.* 2006; Daniels, 2007).

Los eritrocitos están altamente especializados para este propósito, cada uno es un recipiente discreto de hemoglobina contenido por una membrana de una bicapa fosfolipídica. Todavía aun, los eritrocitos son más complejos unos que otros y tienen numerosas funciones. La membrana externa de los eritrocitos, contiene abundantes proteínas, las cuales son glicosiladas. Algunas de estas pueden actuar para mejorar la eficiencia de los eritrocitos como transportadores de O<sub>2</sub> y otras pueden dar a los eritrocitos otras funciones (Daniels, 2007).

Algunas de las proteínas de superficie del eritrocito son polimórficas, esto las hace aloantigénicas y consecuentemente, tienen actividad de grupos sanguíneos. Los anticuerpos de estas estructuras son importantes en la medicina transfusional y llevan a un entendimiento detallado de la naturaleza de la superficie eritrocitaria. Las proteínas de superficie del eritrocito pertenecen a un sistema de grupos sanguíneos que son enlistados en la **tabla 1**, en conjunto con una menor cantidad de proteínas que aparentemente no son polimórficas y además, no están clasificadas como grupos sanguíneos, en esta tabla se muestran las posibles funciones de estas proteínas (Daniels, 2007).

**Tabla 1.** Algunas de las proteínas de superficie del eritrocito. Estructura y funciones propuestas

Proteins	Genes	Blood group system	Structure	Function on erythroid cells
Urea transporter (UT)-B	<i>SLC14A1</i>	009 Kidd	T3 (10 span).	Urea transport.
Aquaporin 1	<i>AQP1</i>	015 Colton	T3 (6 span). Aquaporin SF.	Water channel.
Aquaporin 3	<i>AQP3</i>	029 Gill	T3 (6 span). Aquaporin SF.	Water and glycerol channel.
Band 3, anion exchanger 1 (CD233)	<i>SLC4A1</i>	010 Diego	T3 (14 span), long cytosolic N-terminal domain. Core of band 3/Rh complex.	Exchanges $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ . Links membrane to membrane skeleton.
Rh-associated glycoprotein (CD241)	<i>RHAG</i>	None	T3 (12 span), part of band 3/Rh complex.	Unknown. Possibly involved in $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ or $\text{CO}_2/\text{O}_2$ transport.
RhD (CD240D)	<i>RHD</i>	004 Rh	T3 (12 span), unglycosylated, part of band 3/Rh complex.	Possibly involved in $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ or $\text{CO}_2/\text{O}_2$ transport.
RhCEe (CD240CE)	<i>RHCE</i>	004 Rh	T3 (12 span), unglycosylated, part of band 3/Rh complex.	Possibly involved in $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ or $\text{CO}_2/\text{O}_2$ transport.
Xk protein	<i>XK</i>	019 Kx	T3 (10 span), unglycosylated. Linked to Kell glycoprotein.	Unknown. Homology with neurotransmitter transporters.
Duffy antigen receptor for chemokines (DARC) (CD234)	<i>DARC</i>	008 Duffy	T3 (7 span), G protein-coupled SF.	Binds chemokines, possibly for removal from peripheral blood.
Lutheran glycoprotein (CD329)	<i>LU</i>	005 Lutheran	T1, IgSF (IgV-V-C2-C2-C2).	Unknown. Probably adhesion/receptor. Binds laminin 10/11.
Intercellular adhesion molecule-4 (ICAM4) (CD242)	<i>ICAM4</i>	016 LW	T1, IgSF (IgI-I). Part of band 3/Rh complex.	Unknown. Probably adhesion/receptor involved in stability of erythroblastic islands. Binds integrins.
Erythroblast membrane-associated protein (ERMAP)	<i>ERMAP</i>	013 Scianna	T1, IgSF (IgV).	Unknown. Probably adhesion/receptor.
Basigin (CD147)	<i>BSG</i>	024 Ok	T1, IgSF (IgC2-V).	Unknown. Probably adhesion/receptor.
CD47	<i>CD47</i>	None	T3 (5 span), IgSF (IgV). Part of band 3/Rh complex.	Unknown. Probably adhesion/receptor. May be marker of self.
Decay accelerating factor for complement (CD55)	<i>CD55</i>	021 Cromer	T5, GPI-linked. 4 CCP SF domains.	Inhibits activity of C3 convertases. Protects cell from lysis by autologous complement.
CD59	<i>CD59</i>	None	T5, GPI-linked. Single Ly-6 domain.	Inhibits assembly of membrane attack complex. Protects cell from lysis by autologous complement.
Complement component (3b/4b) receptor 1 (CD35)	<i>CR1</i>	022 Knops	T1. ~30 CCP SF domains.	Binds and processes immune complexes.
CD44	<i>CD44</i>	023 Indian	T1. Link module SF of proteoglycans.	Unknown. Probably adhesion/receptor. Binds hyaluronan.
Xg glycoprotein	<i>XG</i>	012 Xg	T1, highly glycosylated, SGP.	Unknown. Possibly adhesion/receptor.
CD99	<i>CD99</i>	012 Xg	T1, highly glycosylated, SGP.	Unknown. Possibly adhesion/receptor.
Semaphorin 7A (CD108)	<i>SEMA7A</i>	026 JMh	T5, GPI-linked. Semaphorin SF.	Unknown. Possibly adhesion/receptor.
CD151	<i>CD151</i>	025 Raph	T3 (4 span). Tetraspanin SF.	Unknown. Might associate with integrins to generate laminin-binding complexes.
Acetylcholinesterase	<i>ACHE</i>	011 Yt	T5, GPI-linked.	Unknown. Enzyme.
Kell glycoprotein (CD238)	<i>KEL</i>	006 Kell	T2, large EC globular domain, linked to Xk protein.	Unknown. Endopeptidase that cleaves big endothelin-3.
ADP-ribosyltransferase 4 (CD297)	<i>ART4</i>	014 Dombrock	T5, GPI-linked.	Unknown. Possibly transfer of ADP-ribose, if active.
Glycophorins C (CD236C) & D (CD236D)	<i>GYP C</i>	020 Gerbich	T1, highly glycosylated, SGP.	Links membrane to membrane skeleton. Could contribute to glycocalyx.
Glycophorin A (CD235A)	<i>GYP A</i>	002 MNS	T1, highly glycosylated, SGP. Part of band 3/Rh complex.	Could contribute to glycocalyx. Interacts with band 3 to enhance anion transport and band 3 trafficking.
Glycophorin B (CD235B)	<i>GYP B</i>	002 MNS	T1, highly glycosylated, SGP. Part of band 3/Rh complex.	Could contribute to glycocalyx.

T1, Type 1, single membrane span, external N-terminus; T2, Type 2, single membrane span, internal N-terminus; T3, Type 3, multiple membrane span; T5, Type 5, glycosylphosphatidylinositol (GPI) linked. SGP, sialoglycoprotein; IgSF, immunoglobulin superfamily; EC, extracellular; SF, superfamily; CCP, complement control protein.

Journal compilation © 2007 Blackwell Publishing Ltd., *Vox Sanguinis* (2007) 93, 331–340 © 2007 The Author(s)

Tomado de Daniels G. *Vox Sanguinis* (2007) 93, 331-340.

## ERITRONA

La serie eritrocitaria, se halla estructurada en una unidad funcional llamada eritrona, constituida por células que se localizan en dos compartimientos: uno central o médula ósea (progenitores y precursores eritropoyéticos) y otro periférico o sangre (eritrocitos).

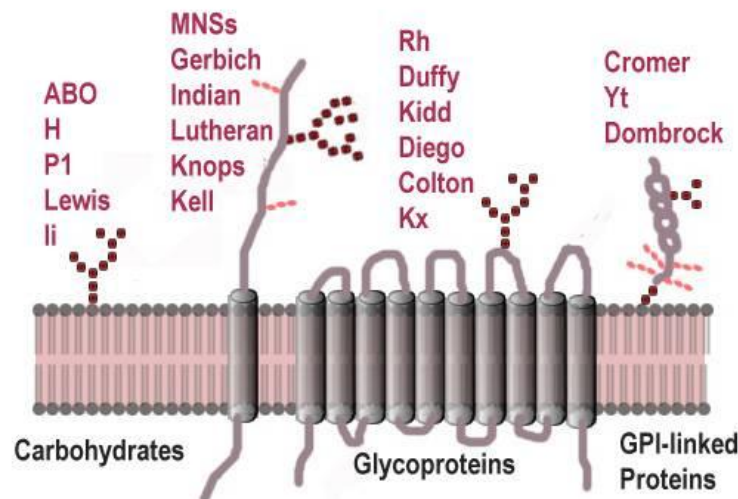
El estudio de las anemias y poliglobulias sólo puede abordarse si se tiene en cuenta que la eritrona es una unidad funcional cuyo funcionamiento correcto depende del equilibrio entre la producción de eritrocitos en la médula ósea

(eritropoyesis) y su eliminación al final de su ciclo por los macrófagos (hemólisis fisiológica), por lo que la patología eritrocitaria es una consecuencia de la pérdida de este equilibrio (Vives Corrons, T. *et al.* 2006).

## MEMBRANA ERITROCITARIA

El eritrocito tiene una forma discoide, cuya membrana celular contribuye a mantener su deformabilidad y elasticidad, permitiendo así su paso a través de los capilares durante su travesía por la circulación sanguínea.

La membrana eritrocitaria al igual que otras membranas celulares esta constituida por proteínas, lípidos y carbohidratos (Fig. 1).



**Fig.1** Representación esquemática de grupos sanguíneos en forma de proteínas, y carbohidratos unidos a lípidos o proteínas, en la membrana eritrocitaria.

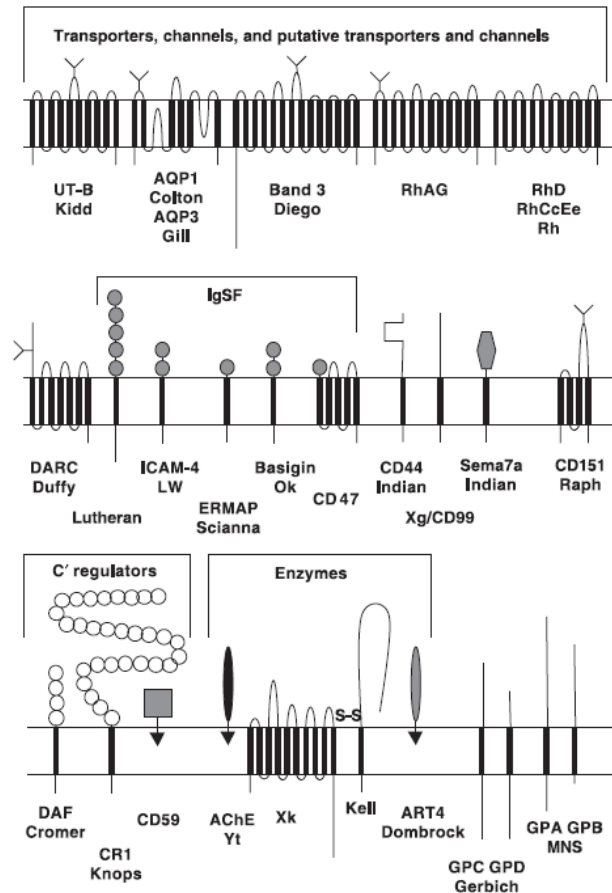
### Lípidos

Los lípidos, constituyen alrededor del 40% del peso seco de la membrana, están formados principalmente por fosfolípidos y colesterol no esterificado y en menor proporción, por ácidos grasos libres y glucolípidos. Los glicolípidos, están concentrados en la capa externa (glicocálix) y una de sus características son soporte de los grupos sanguíneos ABO, H, Lewis, P, globósido, I e i. En condiciones fisiológicas, la bicapa lipídica está en estado dinámico y fluido, lo que

permite que las proteínas transmembranales, que portan otros antígenos de grupos sanguíneos (Rh, Kidd, Duffy, Diego etc) y otras moléculas de superficie se muevan en el plano de la bicapa (Vives Corrons, T. *et al* 2006).

### *Proteínas*

Constituyen alrededor del 52% del peso seco de la membrana, pueden hallarse total o parcialmente sumergidas en la bicapa lipídica (proteínas integrales) o fuera de ellas (proteínas periféricas), (Vives Corrons, T. *et al* 2006). Las proteínas periféricas (espectrina, ankirina, proteína 4.1, CD47, hidrolasas etc.) son las que pertenecen al esqueleto de la membrana eritrocitaria. Las proteínas integrales penetran una o varias veces por la membrana, otras lo hacen a través de su anclaje mediante la molécula de glicosilfosfatidilinositol (GPI). Las proteínas Rh, RhAg, Banda 3, CD47, Diego, Colton, Kidd, Kx, Gil, Duffy, LW, tienen múltiples pases por la membrana y poseen funciones de transporte y canales. Las proteínas MNSs, Gerbich, Lutheran, Knops (proteínas del complemento (C3b y C4b), Indian, Ok, Scianna, Kell), solo tienen un cruce por la membrana con funciones, algunas estructurales y otras como moléculas receptoras y de adhesión. Las proteínas Cromer (DAF), Cartwright y JMH se anclan a través de la GPI, **Fig. 1** (Daniels, 2007).



**Fig. 2.** Representación en diagrama de las proteínas de superficie del eritrocito y su inserción en la membrana. Y N-glicosilación, solo mostrado por proteínas politópicas (T3); ↓, Glicosilfosfatidilinositol (GPI)-anclado a; S-S, puentes disulfuro entre Xk y Kell; C', complemento. Tomado de *Daniels G. Vox Sanguinis (2007) 93, 331-340.*

Algunas de las proteínas cuando están ausentes conducen a alteraciones de la membrana que ocasionan hemólisis anormal como por ejemplo el Síndrome Rh nulo en donde están ausentes las proteínas del Rh condicionando un cuadro de hemólisis crónica y estomatocitosis (Vives Corrons, T. *et al* 2006).

La proteína Rh pertenece a uno de los sistemas de grupos sanguíneos más importantes y complejos, debido al gran número de antígenos y complicaciones serias para el feto de una mujer sensibilizada por transfusión o embarazo. El mayor avance en el entendimiento del sistema Rh ha sido por la clonación de los genes y, sus evidencias funcionales son que las proteínas del grupo sanguíneo Rh pertenecen a una antigua familia de proteínas de membrana involucradas en el

transporte de amonio. El re-arreglo y la configuración de los genes en el locus promotor Rh de recambio genético, genera nuevos antígenos (Westhoff, 2007).

### *Carbohidratos*

Los grupos sanguíneos ABO, H, P y P1, glicolípidos y son glicoproteínas membranales de los eritrocitos (**Fig. 1**). Se sabe muy poco acerca de las funciones de estos carbohidratos en los eritrocitos, excepto que ellos contribuyen al glicocalix, una matriz que rodea a la célula y la protege del daño mecánico e invasión de patógenos (Daniels, 2007).

## GRUPOS SANGUINEOS

Se clasifican en sistemas, series y colecciones.

### *Sistemas*

Los sistemas están formados por glicolípidos, glicoproteínas o proteínas. Se definen como el grupo de antígenos eritrocitarios que comparten características en común como estructura química, gen (es) en común, herencia independiente, localización en la membrana y función. Controlados por uno o más locus homólogos estrechamente relacionados con escasa o nula recombinación entre ellos. Por ejemplo Duffy, Diego, Rh, ABO y otro. (**Fig.1**).

### *Series*

Las series se definen como los antígenos que poseen alguna relación bioquímica, serológica o genética, pero no están lo suficientemente caracterizados a nivel molecular para ser incluidos dentro de los sistemas. Son de baja y alta incidencia, por ejemplo los de baja incidencia: Batty, Reid, Box y otros. Los de alta incidencia: Langereis, August, Anton, etc.



## *Colecciones*

En las colecciones se encuentran los antígenos que están en un “reten” porque no se ha establecido su clasificación, ejemplos: Cost, i, Er, Vel, etc.

Se han encontrado fenotipos nulo (knock out naturales) para muchos de los sistemas de grupos sanguíneos en donde todos los antígenos de un determinado sistema están ausentes, debido generalmente a la falta de la proteína en la membrana.

Los fenotipos nulos usualmente surgen por homocigosis debido a una mutación que inactiva al gen del grupo sanguíneo, por delección de una parte o todo el gen, por mutación que inactive un gen que codifique para otra proteína esencial para la expresión de los grupos sanguíneos. Estos fenotipos nulos representan fenotipos naturales “sin sentido” y son valiosos al proporcionar información acerca de las funciones de las proteínas, no solo de los eritrocitos sino también de otras células del organismo. En algunos casos, los individuos de grupos sanguíneos con fenotipos nulos son aparentemente sanos, sugiriendo que más de una proteína puede llevar a cabo la misma función (Daniels, 2007).

La estructura de las proteínas de superficie celular pueden ser deducidas por su secuencia aminoácida y por algunos métodos inmunoquímicos. Su estructura da importantes pistas de sus funciones. Algunas proteínas contienen motivos de secuencias consenso de varios aminoácidos que son característicos de ciertas funciones. Las proteínas de superficie celular pueden tener más de una función en diferentes tejidos o estadios de desarrollo o en diferentes circunstancias (Daniels, 2007). Los sistemas de grupos sanguíneos están formados por glicolípidos, glicoproteínas o proteínas (**Fig.1**).

## DESCUBRIMIENTO DE LOS SISTEMAS DE GRUPOS SANGUINEOS

A pesar del avance que representa la transfusión de sangre total durante el siglo XIX, hacia el final de la década de 1890, los clínicos comenzaron a notar, con más frecuencia, a medida que el uso del procedimiento se extendía, que algunos pacientes tenían reacciones desfavorables severas inmediatas a la transfusión.

La existencia de diferencias antigénicas entre especies distintas se reconoció desde antes de que se descubrieran las discrepancias entre individuos de una misma especie. Landois en 1875, descubrió que si se mezclaban hematíes de un animal, por ejemplo de cordero con suero de otro animal (perro), y se incubaban a 37°C, se producía la lisis en unos 2 minutos (Mollison`s, 2005).

### *Sistema ABO*

**Karl Landstainer** en Alemania (**1900; 1901**) dejó interaccionar suero y hematíes de distintos individuos, descubriendo el sistema ABO por lo cual recibió el premio Nobel.

**En 1904, Sturli**, descubre una población de individuos que no tienen reacción al recibir sangre de los portadores de sustancias A y B, pero que provoca reacción en todos los individuos a quienes se les transfunde su sangre y demuestra que tienen tanto la sustancia A como la B y son por tanto, grupo AB.

**Race y Sanger**, en EUA, en la década de **1930**, logran otro avance importante en la caracterización de los grupos sanguíneos haciendo la determinación de los anticuerpos de los mismos. Pero a pesar de ello, se seguían observando reacciones transfusionales de menor intensidad, especialmente en mujeres en el posparto.

### *Sistema Rh*

**En 1609** el primer caso de EHRN en Francia, fue reportado por una partera, en un embarazo gemelar, el producto fue abortado hidrópico y otro presentó ictericia y murió de Kernicterus (Radillo, 2006).

**En 1932** Algunas pacientes obstétricas tenían abortos recurrentes. Diamond, Blackfan y Baty, presentaron una publicación sobre eritroblastosis fetal y anemia del recién nacido, sin tener una idea precisa de la causa de la hemólisis fetal (Radillo, 2006).

### *Sistemas M N y P*

Tras el descubrimiento del sistema ABO no se descubrió ningún otro sistema de grupo sanguíneo en un periodo de 25 años. Landsteiner y Witt (1926) buscaron en suero humano anticuerpos distintos del Anti-A y el Anti-B, pero solo lograron encontrar aglutininas débiles activas a bajas temperaturas. Landsteiner y Levine, consiguieron descubrir otros antígenos inyectando distintas muestras de hematíes humanos en conejos. De esta forma obtuvieron anticuerpos que identificaban tres antígenos humanos nuevos (Landsteiner y Levine, 1972); el primero de ellos se denominó con la letra M para indicar que se había identificado con suero inmune (del inglés immune, descartando la primera I para evitar la confusión con el número 1 (Mollison, 1987).

### *Otros sistemas de grupos sanguíneos*

Los grupos sanguíneos no se limitan a los conocidos ABO y Rh, existen diversos sistemas de grupos (29 en total), con la capacidad de despertar una respuesta inmune humoral (**Tabla 1**). Este sistema de antígenos, se conoce como sistemas irregulares fuera del sistema ABO. En total, se consideran como significativos clínicamente a los sistemas MNSs, Lutheran, Kell, Duffy, P, I, Lewis, Kidd, Xg, Diego, Cartwright, cada uno de los cuales tiene entre 2 y 45 antígenos (Mollison, 2005).

Entre 1946 y 1967 se descubrieron los sistemas de grupos sanguíneos Kell (K), Duffy (Fy), Kidd (JK), Diego (Di), Cartwright (Yt), Xg, Dombrock (Do) y Colton (Co), siempre mediante la aplicación de la prueba de antiglobulina indirecta. Durante este periodo se descubrieron tres sistemas nuevos con pruebas de aglutinación, el Lewis, el Lutheran y el Ii (Mollison`s, 2005).

## Anemias Hemolíticas

Se define como la disminución de los niveles de Hg y eritrocitos circulantes (anemia), por destrucción acelerada de los mismos (hemólisis). En los síndromes hemolíticos la eliminación eritrocitaria por el sistema fagocítico mononuclear (SFMN) puede estar aumentada (hemólisis extravascular) o la destrucción puede ocurrir dentro de la circulación (hemólisis intravascular) **Tabla 2**; por la velocidad de su instalación puede ser aguda o crónica (Radillo, 2006).

**Tabla 2. CLASIFICACION DE ANEMIAS ASOCIADAS CON HEMOLISIS INTRAVASCULAR Y EXTRAVASCULAR**

Anemias asociadas con hemólisis extravascular	Anemias asociadas con hemólisis intravascular
<b>Anomalías eritrocitarias hereditarias</b>  Defectos de membrana Deficiencias enzimáticas Hemoglobinopatías Talasemias	<b>Activación del complemento en la membrana eritrocitaria</b>  Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) Hemoglobinuria paroxística por frío (HPF) Anemias hemolíticas auto inmunes específicas <b>Anemias hemolíticas aloinmunes específicas</b>
<b>Anomalías eritrocitarias adquiridas</b>  Anemias megaloblásticas Deficiencia de vitamina en neonatos	<b>Trauma físico o mecánico en la membrana del eritrocito</b>  Anemia hemolítica microangiopática Trauma osmótico (administración intravenosa de agua destilada) Anomalías cardíacas y de los grandes vasos Colocación de prótesis valvulares Coagulopatía intravascular diseminada (CID)
<b>Anemias inmunoheolíticas</b>  Autoinmune Inducida por fármacos	<b>Microambiente tóxico</b>  Infecciones por toxinas bacterianas Infección por <i>Plasmodium falciparum</i> Venenos Envenenamiento por drogas (arsénico) Reacción farmacológica aguda por la glucosa-6-fosfato deshidrogenada

Dado que son muchas las causas de hemólisis, el diagnóstico etiológico de una anemia hemolítica no es siempre tarea fácil y, prácticamente, siempre es el resultado de integrar los conocimientos clínicos con los fisiopatológicos y las pruebas de laboratorio (Vives Corrons, T. et al. 2006).

Es así como las anemias hemolíticas pueden dividirse en hemolíticas congénitas (intracorporales) y hemolíticas adquiridas (extra corporales), la

adquirida puede deberse a mecanismos inmunológicos o no inmunológicos (**Tabla 3**).

**Tabla 3. Clasificación de anemias hemolíticas (Radillo, 2006)**

<b>Anemias hemolíticas congénitas: (intrínsecas)</b>	<b>Anemias hemolíticas adquiridas (extrínsecas)</b>
<p><b>Alteraciones de la membrana</b></p> <p>Esferocitosis hereditaria  Eliptocitosis hereditaria  Estomatocitosis hereditaria  Acantocitosis hereditaria  Piroptocitosis hereditaria  Xerocitosis hereditaria  Síndrome de McLeod  Síndrome Rh<sub>0</sub></p>	<p><b>Inmunológicas</b></p> <p><i>Autoinmunes:</i> por anticuerpos fríos, calientes y Hemoglobinuria paroxística a frigore  <i>Aloinmune:</i> transfusión incompatible y <b>Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido</b>  <i>Por medicamentos</i></p>
<p><b>Alteraciones de la hemoglobina</b></p> <p>Hemoglobinopatías estructurales  Talasemias</p>	<p><b>Mecánicas</b></p> <p><i>Microangiopáticas:</i> Coagulación intravascular diseminada, neoplasias, vasculitis, malformación arteriovenosa, síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica  <i>Prótesis valvulares</i>  <i>Traumáticas:</i> hemoglobinuria de la marcha</p>
<p><b>Alteraciones de enzimas</b></p> <p>Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa  Piruvato-cinasa  Otras enzimas</p>	<p><b>Infecciosas</b></p> <p><i>Parásitos:</i> paludismo, toxoplasma, leishmania, babesia  <i>Bacterias:</i> clostridium, bartonella, colera</p>
<p><b>Hemoglobinuria paroxística nocturna</b></p>	<p><b>Agentes físicos o químicos:</b></p> <p>Oxidantes químicos, hemodiálisis, venenos</p> <hr/> <p><b>Metabólicas:</b></p> <p>Hipofosfatemia, hepatopatías, uremia</p>

### *Anemias hemolíticas de causa inmune*

Las anemias hemolíticas de causa inmune obedecen a la destrucción de los eritrocitos por acción de componentes plasmáticos relacionados con el sistema inmunitario: inmunoglobulinas (auto anticuerpos), complemento o agentes medicamentosos inmunógenos. En todos los casos, el proceso tiene lugar en la membrana del eritrocito, y su resultado es una lesión irreversible de la misma, con

lisis eritrocitaria (hemólisis). La hemólisis puede tener lugar en el propio sistema vascular (hemólisis intravascular) o en el sistema mononuclear fagocítico (SMF), por eliminación prematura de los eritrocitos lesionados (hemólisis extravascular). Las anemias hemolíticas de mecanismo inmune pueden clasificarse en cinco grupos:

- 1) Anemia hemolítica autoinmune.
- 2) Reacción hemolítica postransfusional.
- 3) Enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN).
- 4) Anemia hemolítica inmunomedicamentosa.
- 5) Hemoglobinuria paroxística nocturna.

#### *Anemias hemolíticas aloinmunes*

Hay dos tipos de anemias hemolíticas aloinmunes: Las reacciones transfusionales hemolíticas (la transfusión, incluso en condiciones ideales, conlleva el riesgo de una reacción adversa), y la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN). Estas reacciones se asocian con una morbilidad importante y a veces con la muerte (Rodak-2004).

#### *Causas más comunes de la EHRN:*

- Por incompatibilidad ABO, aunque el antígeno D del sistema Rh es el antígeno del grupo sanguíneo más importante que puede causar aloinmunización y EHRN (eritroblastosis fetal), aunque los antígenos de otros grupos sanguíneos también pueden ser responsables de una eritroblastosis.
- Por defectos en la membrana del eritrocito ( ej. esferocitosis hereditaria).
- Defectos enzimáticos en la membrana del eritrocito (ej. deficiencia de glucosa-6 –fosfato-deshidrogenasa (G6PD)).
- Talasemia (raramente  $\beta$ -talasemia mayor en neonatos pretérmino).

## ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIEN NACIDO POR ANTICUERPOS ANTIERITROCITARIOS

### DEFINICIÓN

La EHRN es una situación patológica en la cual se acorta el tiempo de vida de los hematíes fetales y del recién nacido, debido a la acción de anticuerpos específicos derivados de la madre y transferidos por vía placentaria. Son específicos contra antígenos de origen paterno presentes en los eritrocitos fetales y del recién nacido, causando hemólisis de grado variable que depende de varias situaciones. La enfermedad comienza en la vida intrauterina y puede condicionar la muerte intraútero del feto. En los niños que nacen vivos, al proceso hemolítico se le adiciona la hiperbilirrubinemia, dado que la placenta que metabolizaba la bilirrubina ya no está y por consiguiente, el hígado del recién nacido efectuará esta función; posteriormente decrece a medida que la concentración de anticuerpos maternos en la circulación del recién nacido va disminuyendo (Mollison's, 2005; Rodríguez de la Rúa, 2004; López de Roux, 2000).

### ANTECEDENTES

**En 1609**, la partera **Louise Bourgeois**, describió en la prensa laica francesa el nacimiento de gemelos. El primero fue una niña hidrópica que murió a las pocas horas del nacimiento. El segundo gemelo fue un niño, que nació bien, pero en las primeras horas de vida presentó un íctero intenso y en posición de opistótonos falleció.

**En 1932**, **Diamond, Blackfan y Batty**, describen que la anemia congénita, y la ictericia grave *hydrops fetalis* son manifestaciones de la misma enfermedad: *Erythroblastosis foetalis*.

**En 1938: Darrow** postula que la hemólisis se debe al paso transplacentario de anticuerpos maternos hacia la circulación fetal.

**En 1939, Levine y Stetson**, reportaron una reacción postransfusional en una mujer después del parto de un niño hidrópico (EHRN). La madre presentó una hemorragia posparto y fue transfundida con sangre de su esposo. **Levine** demostró que la paciente tenía un anticuerpo que aglutinaba las células del esposo y postuló que se había inmunizado contra un antígeno fetal heredado del padre.

**En 1940, Landsteiner y Wiener**, determinaron el antígeno responsable y realizaron experimentos donde reportaron que el suero procedente de conejos previamente inmunizados con eritrocitos de monos *Rhesus*, contenía un anticuerpo que aglutinaba el 85% de los eritrocitos de sujetos caucásicos. Tales sujetos fueron llamados *Rhesus* positivos (Rh positivos). El 15% restante presentaba células que no aglutinaban con este suero y a estas se les llamo *Rhesus* negativos (Rh negativo). Este experimento sirvió de marco a la inmunohematología moderna. **Levine** y otros usando el anti-Rh de **Landsteiner y Wiener**, determinaron que las pacientes reportadas en 1939 eran Rh negativas y que tenían un anticuerpo anti-Rh, que aglutinaba los eritrocitos de su esposo e hijos, demostrando así la etiología de la enfermedad.

Posteriormente, **C. Smith**, denominó a esta entidad enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido, a la que hoy en día, dada la extensión de los conocimientos sobre ella, se le denomina enfermedad hemolítica perinatal (EHPN) o enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN).

**En 1954 Chow** demuestra la sensibilización materna por hemorragia feto materna (HFM).

**En 1966** Se introdujo la prevención de la EHRN mediante profilaxis Anti-D. Estudio Multicéntrico (Inglaterra y Baltimore).



**En los 70's**, se realiza la introducción de la profilaxis postnatal con inmunoglobulina anti-D por el Reino Unido, para las mujeres anti-D negativas, disminuyó considerablemente la EHRN.

**En 1971**, se emiten las recomendaciones de la OMS, para la prevención de la sensibilización Rh, con inmunoglobulina anti-D.

**En 1998**. En Edimburgo, se lleva a cabo la conferencia de consenso sobre la profilaxis Anti-D.

Desde entonces hasta la fecha han ocurrido grandes progresos en el conocimiento de los grupos sanguíneos que han permitido precisar que la EHRN, no solo se debe a anticuerpos contra el antígeno D, sino que también están involucrados otros antígenos del sistema Rh, el sistema ABO y de otros sistemas antigénicos. Con los avances científicos en el diagnóstico, profilaxis y tratamiento de esta entidad, se ha logrado disminuir su incidencia y morbilidad.

## INCOMPATIBILIDAD DE GRUPOS SANGUINEOS MATERNO-FETAL

La incompatibilidad de grupo sanguíneo materno-fetal se establece cuando un hijo hereda del padre un gen ausente en la dotación genética de la madre. Para que se produzca la EHRN es necesario que el antígeno codificado por el padre sea capaz de:

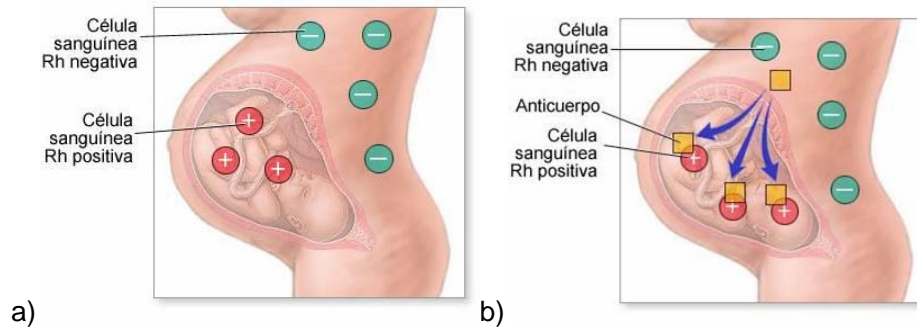
- Poseer fuerza en su expresión y ocupar un gran número de sitios antigénicos sobre la membrana del eritrocito.
- Estimular la formación de un anticuerpo de clase IgG, excepto en la EHRN-ABO
- Se han reportado numerosos aloanticuerpos dirigidos contra antígenos eritrocitarios, como causa de la EHRN (**Tabla 4**) (López de Roux, 2000).

**Tabla 4. Anticuerpos relacionados con la enfermedad hemolítica del recién nacido (López de Roux, 2000).**

<b>Sistemas</b>	<b>Anticuerpos</b>
<b>ABO</b>	Anti -A, -B, -AB
<b>Rh</b>	Anti -D, -c, -C, -Cw, -Cx, -e, -E, Ew, -ce, -Ces, -Rh32, -Goa, -Bea, -Evans, -LW
<b>Otros</b>	Anti -K, -k, -Ku, -Kpa, -Kpb, -Jsa, -Jsb, -Fya, -Fy3, -Jka, -Jkb, -M, -N, -S, -s, -U, -Vw, -Far, -Mv, -Mit, -Mta, -Mur, -Hil, -Hut, -Ena, -PP1Pk, -Lua, -Lub, -Lu9, -Dia, -Dib, -Yta, -Ytb, -Doa, -Coa, -Wra
<b>Antígenos de baja incidencia</b>	Anti -Bi, -By, -Fra, -Good, Rd, -Rea, -Zd
<b>Antígenos de alta incidencia</b>	Anti-Ata, -Jra, -Lan, -Ge

La EHRN obedece a un fenómeno de inmunización materna por antígenos de grupo eritrocitario (principalmente de los sistemas Rh, ABO y otros sistemas menos frecuentes), procedentes del feto (aloinmunización). En la EHRN, los eritrocitos fetales son destruidos por anticuerpos maternos generados durante el embarazo por incompatibilidad feto-materna (**Fig. 3**). Habitualmente, la placenta es impermeable al paso de células sanguíneas y de macro globulinas (IgM), pero no de globulinas de bajo peso molecular (IgG). No obstante, durante el embarazo son frecuentes pequeñas hemorragias que facilitan la entrada de eritrocitos fetales en la circulación materna (**Fig. 4**). Como consecuencia de ello, si los eritrocitos fetales poseen grupos sanguíneos no presentes en la madre, esta se sensibiliza y genera una elevada concentración de anticuerpos (aloanticuerpos) a partir del segundo embarazo. Debe señalarse que este comportamiento inmune de la madre frente a los eritrocitos del feto se modifica, si la incompatibilidad Rh coexiste con incompatibilidad ABO, ya que en este caso, los eritrocitos fetales que consiguen atravesar la placenta son rápidamente destruidos por los anticuerpos naturales de la madre y se impide el desarrollo de inmunización. Paradójicamente, el pronóstico de la EHRN es mucho mejor cuando existe esta asociación. Igualmente, la

incompatibilidad ABO aislada tiene mucho menos importancia clínica que la incompatibilidad Rh (Vives Corrons, T. et al. 2006).

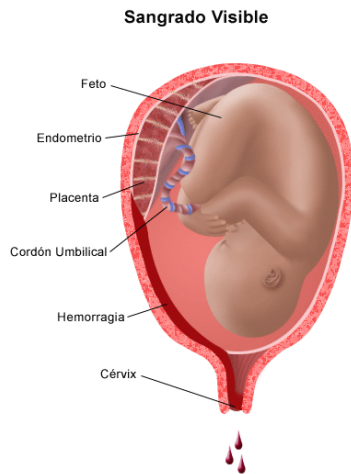


**Fig. 3.** Aloinmunización por anticuerpos antieritrocitarios fetomaternos, por incompatibilidad RhD. a) Incompatibilidad RhD negativo (mamá), RhD positivo (feto). b) Aloinmunización, producción de anticuerpos anti-RhD (mamá), contra eritrocitos fetales RhD positivos.

*Causas frecuentes de hemorragia feto-materna, Fig. 4* (Rodríguez de la Rúa, 2006):

- Embarazo, sobre todo en el primer trimestre
- Gestación múltiple
- Parto
- Aborto terapéutico, espontáneo seguido de legrado instrumental. Espontáneo completo o incompleto después de la 12 semana de gestación.
- Amenaza de aborto con sangrado abundante o asociado a dolor abdominal
- Técnicas invasivas de diagnóstico prenatal: amniocentesis, biopsia coriónica y funiculocentesis
- Otros procedimientos intrauterinos: Inserción de Shunt
- Hemorragia ante parto
- Versión externa del feto
- Traumatismo abdominal
- Embarazo ectópico
- *Abruptio placentae*
- Extracción manual de la placenta

- Muerte intrauterino
- Feto muerto retenido



**Fig. 4.** Hemorragia feto-materna

En caso de inmunización, esta se produce en dos etapas: primaria y secundaria. La inmunización primaria se desarrolla muy lentamente y es de tipo IgM (19S), anticuerpos que no atraviesan la placenta. Por ello, la inmunización primaria tiene, en general, escasa trascendencia sobre el feto. El problema surge cuando en un segundo embarazo existe también incompatibilidad fetomaternal, ya que en este caso se produce una inmunización secundaria caracterizada por un desarrollo mucho más rápido y la formación de elevadas concentraciones de anticuerpos tipo IgG (7S). Es precisamente esta segunda inmunización la que favorece el desarrollo de la EHRN, ya que los anticuerpos en el caso de anti-Rh formados por la madre, de tipo IgG, debido a su pequeño peso molecular (150,000), atraviesan la barrera placentaria y penetran en la sangre fetal, causando una hemólisis masiva en el feto.

Las consecuencias fisiopatológicas de esta incompatibilidad dependen del grado de inmunización materna, aunque en general suelen ser graves dando como consecuencia intensa anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia, esta última, debido a su carácter liposoluble, tiende a depositarse en diferentes tejidos, pero

especialmente en el Sistema Nervioso Central (SNC), provocando trastornos neurológicos graves y, en general, irreversibles (ictericia nuclear o kerníctero, **Fig. 5**), que pueden llegar a ocasionar el fallecimiento del recién nacido (Vives Corrons, T. et al. 2006).



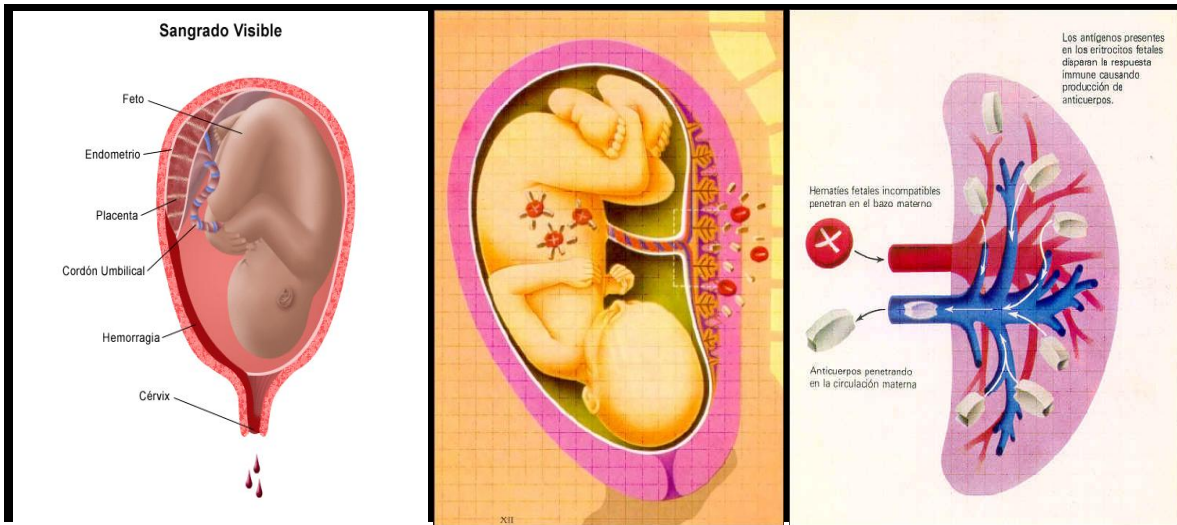
**Infant with kernicterus (brain damage caused by jaundice).**

**Fig. 5.** Recién nacido con kerníctero, con trastornos neurológicos graves y, en general irreversibles.

## MECANISMO DE PRODUCCION DE ANTICUERPOS

En el hombre, la transferencia de anticuerpos de la madre al feto parece tener lugar únicamente a través de la placenta, la única inmunoglobulina transferida es la IgG.

En las primeras 12 semanas de gestación, solo se transfieren pequeñas cantidades de IgG (**Fig. 6**).



**Fig.6** Enfermedad hemolítica del recién nacido.

### *Factores inmunogenicos*

Los factores que influyen en la respuesta inmune en el caso de las células D positivas son:

1. Dosis del antígeno (dosis de hematíes D positivos), es el factor crítico que determina la magnitud de la respuesta.
2. La incompatibilidad ABO feto-materna, supone un efecto protector; aproximadamente un 50% de todas las mujeres con embarazos ABO compatibles tienen hematíes fetales detectables en la circulación, y solo el 19% de aquellas con embarazos ABO incompatibles, tienen hematíes fetales detectables en la circulación. Esto es debido posiblemente a la retirada rápida de las células de la circulación materna por el sistema fagocítico mononuclear, principalmente en el hígado, órgano menos inmunorrespondedor que el bazo, lo que disminuye la probabilidad de estimulación para la formación de anticuerpos.
3. Patrón de expresión de antígenos Rh del feto. El fenotipo R2r expresa mayor cantidad de antígeno D que los otros fenotipos, siendo más efectivo en sensibilizar a las madres.

4. Capacidad de respuesta inmune de la madre. Es muy variable durante el embarazo y está influenciada por el sistema mayor de histocompatibilidad, clase II. Solo un 16% de madres D negativas no protegidas, se sensibilizan durante el embarazo de un feto D positivo.

*Para que la enfermedad se produzca es necesario:*

- Incompatibilidad de grupo sanguíneo materno-fetal.
- Aloinmunización materna específica contra un determinado antígeno fetal.
- Paso de anticuerpos maternos al organismo fetal.
- Acciones derivadas de la unión de los anticuerpos maternos sobre los eritrocitos fetales.

#### *Aloinmunización por Anti-D*

Rodríguez De la Rúa propone que, puesto que los antígenos Rh están presentes sólo en los hematíes, la inmunización Rh-D se desarrolla en sujetos D negativos tras el contacto con el antígeno D, sea por inyección intramuscular o intravenosa de hematíes D positivos, o tras una hemorragia feto materna (HFM) de un feto D positivo.

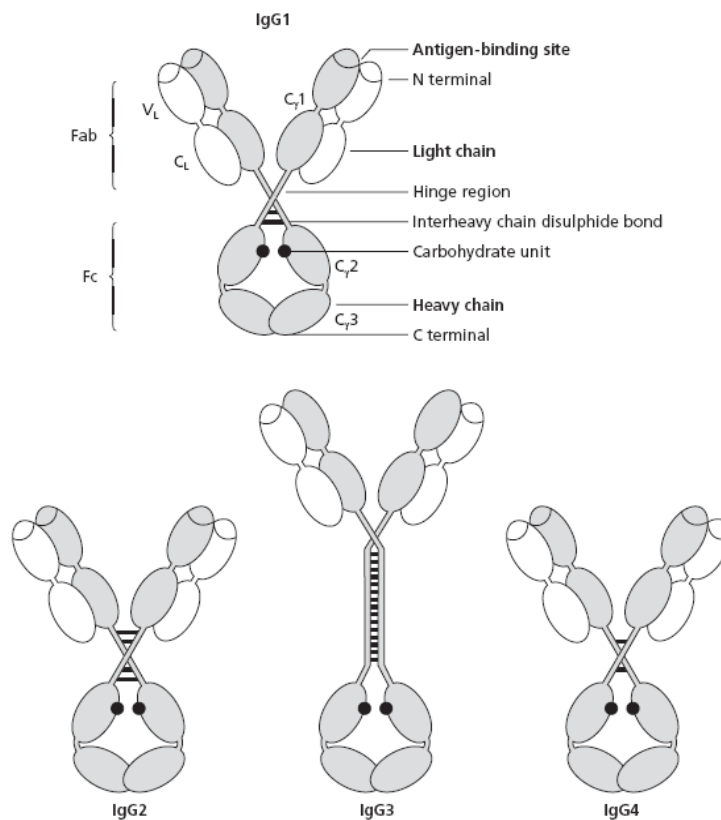
Como el antígeno D en el feto no está plenamente desarrollado hasta los 30-40 días de gestación y la HFM no se produce antes de la sexta semana, teóricamente la sensibilización materna por hemorragia transplacentaria no puede producirse antes de este período de gestación. El riesgo de HFM es del 1-3% en el primer trimestre, 43% en el segundo, 64% en el tercero, y en más del 50% de los partos.

El paso activo de la IgG es lento hasta la semana 24, y de aquí al final del embarazo se incrementa exponencialmente hasta alcanzar en el momento del parto, niveles ligeramente superiores en el suero del recién nacido (Rodríguez de la Rúa, 2004).

## Papel de la subclase IgG

La concentración de las cuatro subclases de IgG (**Fig. 7**) es sensiblemente mayor en el cordón que en el suero materno. La IgG<sub>1</sub> cruza la placenta en fases tempranas de la gestación y hacia la semana 20, es detectable en el suero del cordón en igual o mayor cantidad que en el suero materno. La IgG<sub>3</sub> no alcanza este nivel hasta la semana 28-32 y no se eleva más en el resto del embarazo. El anti-D responsable de la EHRN, se produce solo como IgG<sub>1</sub> y/o IgG<sub>3</sub> (**Fig.7**). Los casos de anti-D IgG<sub>1</sub> cursan con anemia más grave que la IgG<sub>3</sub>, quizás por una exposición más prolongada del feto a esta subclase. Sin embargo, la IgG<sub>3</sub> provoca un mayor incremento de bilirrubina en el neonato (Mollison's, 2005).

### IMMUNOLOGY OF RED CELLS

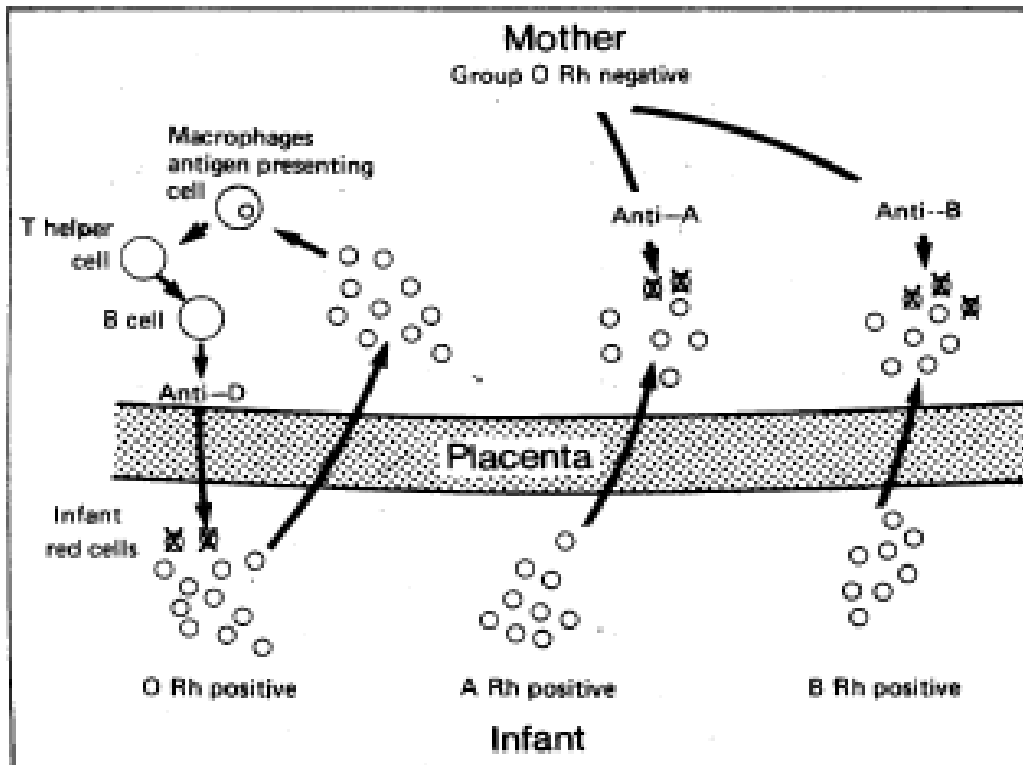


**Fig. 7.** Estructura de las cuatro subclases de Inmunoglobulinas IgG. El re-arreglo y número puentes de sulfuro de las cadenas pesadas internas son diferentes en cada una de las subclases. En la IgG3 la región pesada es mucho más larga que en las otras subclases (From Roitt *et al.*, 1989 en Mollison's, 2005).



### Mecanismo de destrucción de los eritrocitos

Los mecanismos finales de destrucción inmune de los eritrocitos son los mismos en caso de auto anticuerpos (anemia hemolítica autoinmune), aloanticuerpos contra eritrocitos transfundidos (reacción hemolítica transfusional), o aloanticuerpos maternos contra eritrocitos fetales (**Fig. 8**).



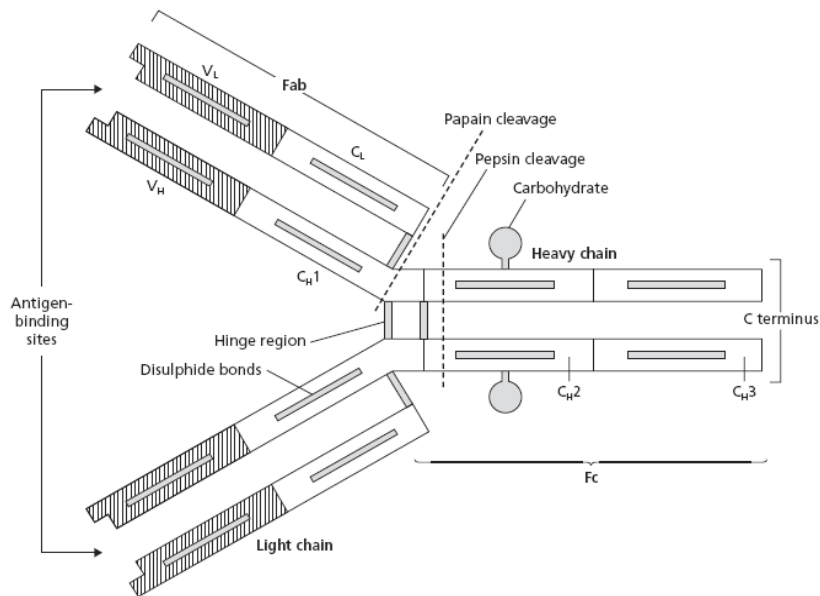
### Mechanism of Rh sensitisation and effect of ABO incompatibility.

**Fig. 8.** Esquema en el que se muestran los mecanismos de sensibilización y efecto de la incompatibilidad al Sistema ABO, donde la madre es "O" Rh negativo y las probabilidades de que el hijo sea "O" Rh positivo, "A" Rh positivo y/o "B" Rh positivo.

Los eritrocitos que tienen los anticuerpos unidos a los determinantes antigénicos de la membrana son reconocidos por los macrófagos a través de receptores específicos para la fracción Fc de la IgG (**Fig. 9**). La subclase IgG3 es captada con mayor avidez por parte de este receptor. Además, la patogenicidad de los anticuerpos depende de otros factores:

1. Eficiencia en el paso transplacentario.

2. Madurez funcional del bazo fetal.
3. Presencia de anticuerpos bloqueadores relacionados con HLA.



**Fig. 9** Molécula IgG. Los dominios constante (C) y Variable (V) de la cadena pesada (H) y ligera (L) se muestran, junto con intra e inter cadenas puentes de sulfuro que las unen. Los sitios de unión están situados en la hendidura entre las partes terminales de las regiones variables V<sub>H</sub> Y V<sub>L</sub> . Los sitios de acoplamiento de los carbohidratos en las cadenas están indicados en la figura, in fact, interna. Después del tratamiento con papaína, la molécula IgG es dividida en dos fragmentos Fab y un fragmento Fc; después del tratamiento con pepsina, los dos restos de fragmentos Fab.

La hemólisis *in vivo* comienza con la opsonización de los eritrocitos por los anticuerpos. Posteriormente, son reconocidos y eliminados de la circulación por los macrófagos en el bazo y en menor grado en el hígado. Los eritrocitos también pueden perder parte de su membrana por la acción de los macrófagos, volviendo a la circulación como esferocitos para después ser atrapados en el bazo, acortándose su vida media. Además de la fagocitosis mediada por receptores Fc, se cree actualmente que la citotoxicidad celular anticuerpo dependiente, también puede contribuir al daño celular durante la fase de contacto íntimo con los macrófagos del bazo (Rodríguez De la Rúa, 2004).

En la EHRN, la elección de la transfusión ha progresado importantemente, esto se debe al empleo de medidas diagnósticas y pronósticas desde el estudio

familiar, durante la gestación y en el momento del nacimiento. Así la transfusión puede ser fetal intrauterina o al nacimiento. La selección de la sangre se apoya en el estudio de los fenotipos de la sangre familiar: padre, madre y producto (Rodríguez Moyado-2004).

El Anti-A y el Anti-B normalmente producen un síndrome hemolítico leve (aproximadamente 1 de cada 150 nacimientos) y muy rara vez condicionan una enfermedad hemolítica grave, principalmente porque los antígenos A y B se expresan muy débilmente en los eritrocitos del recién nacido (Mollison, 1987).

### *Anticuerpos Naturales*

Decimos que un anticuerpo es natural si se halla en el plasma de un individuo al que nunca se ha transfundido ni se le han inyectado hematíes que tuvieran dicho antígeno, y tampoco ha gestado un feto que lo tuviera.

El Anti-A y el Anti-B son los anticuerpos naturales que prácticamente siempre se encuentran presentes en los sujetos que carecen del antígeno correspondiente. Prácticamente todos los anticuerpos naturales están compuestos, total o parcialmente por IgM (Mollison, 1987).

Los anticuerpos más frecuentemente asociados con enfermedad hemolítica moderada y grave son los del sistema Rh (especialmente anti-D, que es 50 veces más inmunogénico que otros anticuerpos de este sistema, seguido del anti-c) y los del sistema Kell. En el caso de anti-K, además de la hemólisis, el anticuerpo produce anemia en el primer trimestre de la gestación por inhibición de la eritropoyesis intramedular; pudiendo agravar la enfermedad en las fases iniciales de la gestación. Ocasionalmente, los anticuerpos frente a antígenos de otros sistemas causan enfermedad hemolítica grave en el feto y neonato. En ocasiones la ausencia de enfermedad en presencia de anticuerpos se debe a un desarrollo insuficiente de los antígenos en los eritrocitos fetales y/o a la neutralización del anticuerpo por antígenos solubles.

El anti-D sigue siendo la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad fetal por enfermedad hemolítica, a pesar de que su incidencia ha disminuido sustancialmente tras la introducción de la profilaxis anti-D (Rodríguez de la Rúa, 2004; López de Roux, 2000).

La EHRN en los años treinta fue sinónimo de aloinmunización con Rh D y un problema neonatal común. Sin embargo, la introducción de la profilaxis postnatal con inmunoglobulina anti-D por el Reino Unido en los años setentas para las mujeres anti-D negativas, disminuyó considerablemente la EHRN. Este hecho fue uno de los grandes sucesos históricos para el cuidado perinatal moderno (Murray, 2007).

Aunque la EHRN ha disminuido, esta no ha desaparecido, los pediatras neonatales continúan reconociendo un número de diferentes presentaciones de la hemólisis neonatal.

Se sugiere además que la EHRN debe ser considerada en el feto o en el neonato cuando hay una o más de las siguientes características (Murray, 2007):

- Desarrollo inesperado de hiperbilirrubinemia severa por anticuerpos prenatales maternos.
- Tamizaje de anticuerpos prenatales maternos positivos y/o diagnóstico de anemia hidrópica fetal severa.
- Prueba de antiglobulina directa positiva.
- Detección de hemólisis en sangre.
- Hiperbilirrubinemia prolongada.

#### *CARACTERÍSTICAS CLINICAS DELA EHRN*

La EHRN se inicia durante la vida intrauterina con la hemólisis de los eritrocitos fetales recubiertos de anticuerpos, dando como resultado anemia y por consiguiente, disminución de la capacidad de transporte de oxígeno; y como mecanismo de compensación, una hiperplasia intramedular de la serie roja y liberación a sangre periférica de formas inmaduras (*erythroblastosis fetalis*).

Cuando la capacidad de compensación de la médula es superada, aparece la hematopoyesis extra medular en hígado y bazo, lo que origina distorsión de la circulación portal, hipertensión portal y ascitis. Además de que la hipoalbuminemia causada por la disminución de la síntesis de albúmina en el hígado, da lugar a una disminución en la presión oncótica con la aparición de edema generalizado, ascitis, e incluso derrame pleural y pericárdico (*hydrops fetalis*) (**Fig. 10**). Otras manifestaciones son cardiomegalia, hemorragia pulmonar y otros (Rodríguez de la Rúa, 2004).



Stillbirth with hydrops fetalis caused by Rh antibodies.

**Fig. 10.** Signos de hidropesía fetal, en el que las características principales son anemia, falla del corazón, hepatomegalia, distrés respiratorio, contusiones o púrpura.

Además, la bilirrubina generada por la hemólisis en el feto se elimina a través de la placenta. Sin embargo, si en el neonato se supera la capacidad de aclaramiento, presentará ictericia intensa y signos de afectación neurológica (*icterus gravis neonatorum*).

El nivel de hemoglobina y el recuento de eritrocitos en el cordón, están frecuentemente disminuidos, aunque no siempre se correlacionan con la gravedad. En frotis de sangre periférica, los eritrocitos presentan macrocitosis, anisocitosis y poiquilocitosis. Los reticulocitos pueden representar el 30-40% de la serie roja en RN no tratado, pudiendo ser bajos en aquellos con transfusión intrauterina (TIU). Son frecuentes los eritroblastos circulantes. Los esferocitos se

ven sobre todo en casos de enfermedad por incompatibilidad ABO o en ciertos trastornos de la membrana del eritrocito.

La complicación más grave de la hiperbilirrubinemia en el neonato es el daño cerebral, conocido como *kernícterus*. La bilirrubina no conjugada es particularmente tóxica para el tejido cerebral donde se deposita, especialmente en los ganglios basales, el tálamo, el cerebelo, la sustancia gris y la espina dorsal. El mecanismo por el que la bilirrubina pasa al cerebro en el RN no está del todo aclarado, pero el nivel de albúmina sérica, pH sanguíneo y la hipoxia parecen ser factores decisivos (Rodríguez de la Rúa, 2004).

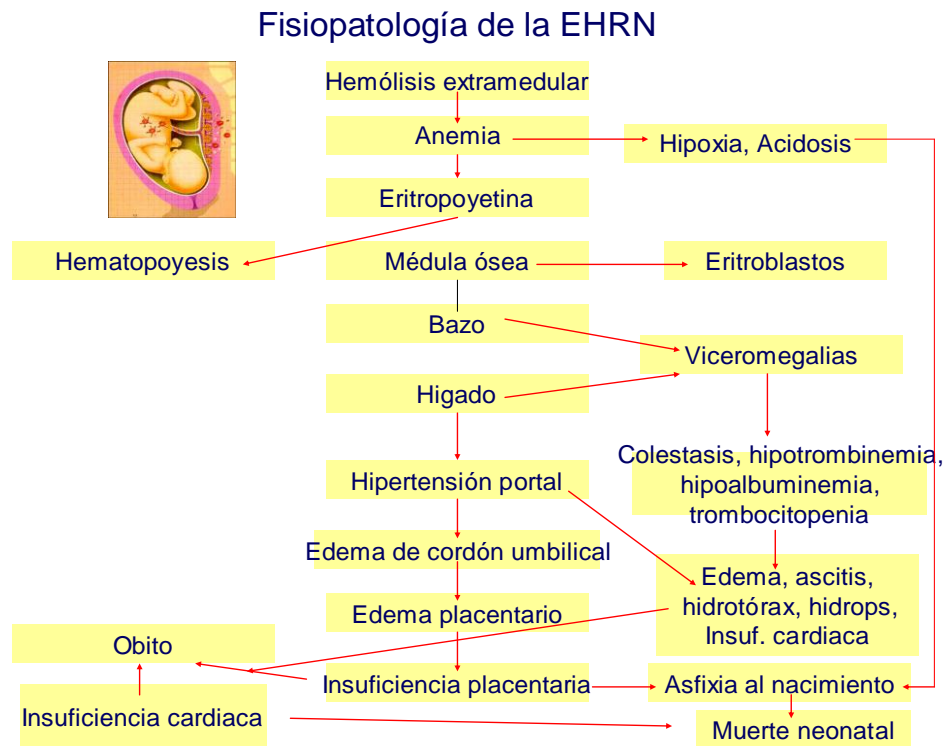
Baptista en el año 2000 propone que la hiperbilirrubinemia y la EHRN por anticuerpos antieritrocitarios, continúa siendo una de las primeras 10 o 15 causas de morbilidad neonatal en nuestro medio, aunque su prevalencia se haya modificado en la última década. Debido por un lado a la reducción en la tasa de fecundidad para la República Mexicana, que pasó de más de 7 hijos por mujer a menos de 3, entre 1960 y el año 2000. Otras variables que han influido son una mejor infraestructura en el estudio inmunohematológico de la gestante, así como de las acciones normativas que se han implementado en términos de uso terapéutico de la sangre, la mejoría en las prácticas de atención obstétrica y la prevención con la gama-globulina anti-D (Baptista en Radillo, 2006).

### *FISIOPATOLOGÍA DE LA EHRN*

De las causas más frecuentes de hemólisis por inmunoglobulinas; la anemia hemolítica autoinmune, la reacción hemolítica transfusional y EHRN, es esta última la más compleja, ya que implica la producción de anticuerpos en un individuo sano (madre) y la destrucción de eritrocitos en otro (feto). Aunque la circulación materna y la fetal transcurren anatómicamente por separado, estudios realizados por citometría de flujo han demostrado la existencia de pequeñas hemorragias feto materno (HFM) en casi todos los embarazos. Así, los eritrocitos fetales alcanzan la circulación materna y se produce la formación de aloanticuerpos maternos frente a antígenos eritrocitarios fetales. Una vez que se

produce la aloinmunización, la placenta transporta activamente anticuerpos de clase IgG a la circulación fetal; estos se unen específicamente a los eritrocitos fetales, que serán destruidos por el sistema fagocítico mononuclear (SFM). Sin embargo, no todos los anticuerpos IgG producen EHRN; en general, producen la enfermedad solo aquellos anticuerpos que causan destrucción acelerada de las células incompatibles (**Fig. 11**). Es por tanto improbable que esté originada por anticuerpos del sistema Chido/Rodgers y Knops.

En ocasiones la ausencia de enfermedad en presencia de anticuerpos, se debe al desarrollo insuficiente de los antígenos en los hematíes fetales y/o a la neutralización del anticuerpo por antígenos solubles.



**Fig. 11.** Mecanismos Fisiopatológicos de la EHRN.

## *DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO*

*En el neonato:* Determinación de grupo ABO y Rh (D), Coombs directo, eluido (especificidad del anticuerpo despegado), fenotipo de los sistemas Rh-Hr, Fy, Jk, etcétera (Portillo, 2005).

*En la madre:* Determinación de grupo ABO y Rh (D), identificación de anticuerpos irregulares fuera del sistema ABO, título del anticuerpo identificado (Fy, Jk, K, Di), fenotipo de los sistemas Rh, Hr, Fy, Jk, K, Di (Portillo, 2005).

Todos estos estudios se pueden realizar con las técnicas en tubo, salina/Coombs, liss/Coombs, enzima/Coombs, o polietilenglicol (PeG)/Coombs (Portillo, 2005).

Actualmente existen una gran variedad de técnicas, unas más sofisticadas que otras, para tratar de evitar la subjetividad en la lectura de la reacción antígeno-anticuerpo que caracteriza a la prueba de hemaglutinación. Una de ellas es la prueba de gel empleada actualmente en un gran número de hospitales y laboratorios. Con esta técnica la lectura de la reacción antígeno-anticuerpo es más clara (sensibilidad de 97 %) y se puede guardar hasta siete días a temperatura ambiente (Portillo, 2005).

### *Predicción de riesgo fetal para la EHRN*

Si el padre es homocigoto RHD, se requiere el monitoreo de la embarazada, pero si el padre es heterocigoto, el estatus D del feto debe ser determinado. La prevención y monitoreo de la embarazada es costoso cuando el hijo es D-negativo. El ADN fetal puede ser obtenido por amniocentesis de muestras de vellosidades. Sin embargo, el ADN derivado de células fetales libres está presente en plasma materno por aproximadamente cinco semanas, lo cual permite ser examinado como una fuente no invasiva de muestras. El ensayo



detecta la presencia o ausencia de RHD, y debido a que el ADN de las células fetales libres puede estar presentes en bajas cantidades, los controles positivos para el aislamiento de suficiente ADN fetal es crítico para validar resultados negativos. Los marcadores del cromosoma Y son útiles cuando el feto es masculino, pero cuando el feto es femenino, los controles apropiados representan un desafío, y por consiguiente los marcadores paternos polimórficos deben ser incluidos. El análisis de muestras de padres también limita la posibilidad de interpretación por herencia rara o familia RHD con mutaciones inactivantes o arreglos de genes híbridos (Westhoff, 2007).

### ***Recomendaciones del Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional para la EHRN***

#### *Control Inmunohematológico prenatal*

La EHRN por incompatibilidad Rh (EHRN-Rh) suele ser severa, en particular por el anticuerpo anti-D. Es frecuente encontrar al anti-D asociado con otros Acs Rh (anti-C, anti-E). El Ac anti-c por sí solo puede producir EHRN severa. La EHRN por ABO (EHRN-ABO) es la más frecuente, pero la severidad clínica es menor a la EHRN-Rh y en éste caso los Acs están preformados.

El título de anticuerpos que aumenta durante un embarazo incompatible nos da idea del rápido y sustancial incremento de los mismos que ocurre como respuesta a la cantidad de antígeno que cruza la placenta. Las formas clínicas leves o moderadas pueden explicarse por la inercia inmunológica que presentan algunas pacientes, la cual las protege de una inmunización *di novo*.

Las subclases de IgG predominantes son las IgG1 y las IgG3. Hay evidencia científica que:

- La severidad clínica se corresponde con los títulos de Acs IgG1
- Todas las muertes fetales han ocurrido en hijos de madres con Acs IgG1

- Hay mayor variación en la gravedad cuando los Acs son IgG3
- No se han producido muertes en niños cuando el único Ac detectado fue IgG3.
- La incompatibilidad Rh afecta al 5% de las gestantes (1-10% de madres D negativo se sensibiliza luego del primer embarazo; 30% luego del segundo, y 50% con posterioridad al tercero, y el riesgo de sensibilización post aborto es 2%, que aumenta a 4-5% después de un aborto provocado).

*Factores condicionantes de la inmunización:*

- Transfusión incompatible (sangre total, concentrado eritrocitarios, concentrado plaquetario).
- Cigocidad del cónyuge.
- Incompatibilidad ABO feto materna: en pacientes D (-) confiere una protección parcial contra la isoimmunización primaria anti-D, pero no así contra la respuesta inmunitaria secundaria.
- Número de gestas.
- Capacidad de respuesta inmune individual.
- Comportamiento placentario

Gracias a los conocimientos actuales, el diagnóstico de esta enfermedad puede efectuarse precozmente, incluso antes del nacimiento, permitiendo así tomar una conducta terapéutica para lograr una mayor sobrevivencia feto neonatal. Siempre que se sospeche de la enfermedad deberá actuarse con rapidez y precisar la especificidad del anticuerpo involucrado (o asociaciones con otros Acs), para disminuir su incidencia y morbimortalidad. Por lo que el Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional GCIAMT propone estudios para el diagnóstico prenatal para la EHRN.

## DIAGNOSTICO PRENATAL

### Objetivos:

- Identificar a las gestantes D negativo
- Identificar gestantes con anticuerpos clínicamente significativos dirigidos contra antígenos eritrocitarios.
- Colaborar con el diagnóstico y manejo de la EHRN durante el embarazo y en el parto
- Es importante que se realice lo más pronto posible, preferentemente en el primer trimestre y a **todas las gestantes.**

### 1.- Evaluar antecedentes

- *Obstétricos:* traumatismos abdominales, acretismo placentario, partos distócicos, abortos, neonatos afectados por EHRN (ictéricos, hidróticos, exanguinados, mortinatos), inmunoprofilaxis anti-D.
- Estudios invasivos que puedan causar sensibilización.
- *Hemoterapéuticos:* investigar eventos inmunizantes (transfusiones, si se compartieron jeringas para administración de drogas endovenosas ilegales).

### 2.- Investigar incompatibilidad sanguínea entre los padres

Tipificación ABO y Rh de los progenitores.

- a) *Sistema ABO:* si la gestante es de grupo O y la pareja A ó B, existen posibilidades de EHRN-ABO.
- b) *Sistema Rh:* se recomienda efectuar la tipificación D con reactivos que no detecten la variante DVI.

### **3.- Investigar aloinmunización materna**

Investigación de anticuerpos irregulares séricos frente a células pantallas comerciales (en medio antiglobulínico). Si la compatibilidad ABO lo permite, se recomienda ensayar una compatibilidad matrimonial, para investigar probables Acs dirigidos hacia Ags presentes en el eritrocito paterno y ausentes en el panel detector.

#### **Control de gestantes no sensibilizadas**

En gestantes D negativo no sensibilizadas al Ag D:

- 1- Realizar una detección de Acs irregulares séricos.
- 2- Si el resultado es negativo, no se requieren estudios posteriores.
- 3- Si el resultado es positivo, efectuar el ensayo con el reactivo “sistema de tamizaje Rh D negativo” compuesto por células r', r'', r.
- 4- Si el resultado es negativo, se ha identificado el “anti-D pasivo”.
- 5- Si el resultado es positivo, efectuar la identificación del Ac con un panel convencional.

#### **Control de gestantes con Anti-D**

- Las muestras de sangre de mujeres con anti-D deben ser controladas al menos mensualmente hasta la semana 28 de gestación y luego cada 2 semanas para monitorear el título del Ac e identificar cualquier anticuerpo adicional que pudiera desarrollarse. Títulos superiores a 64 pueden considerarse clínicamente significativos
- La técnica para titulación debe incluir el medio antiglobulínico y se recomienda usar eritrocitos R2R2 por su mayor carga antigénica de D. Es un procedimiento poco preciso y el propósito de su empleo radica en poder

determinar cuándo iniciar el monitoreo para evaluar el grado de sufrimiento fetal.

- La cuantificación del anticuerpo presenta más correlación con la severidad que el título; si es  $< 4-5$  UI/mL, el recién nacido tendrá Hg superior a 100 g/L, la bilirrubina menor de 85  $\mu\text{mol/L}$  y solamente el 4 % de ellos requieren exanguinotransfusión (ET). Si es  $>$  de 4-5 UI/mL, el 75 % de ellos necesitarán una ET y tendrán una Hg inferior a 100 g/L.
- Evaluación de la gravedad de la EHRN.
- Ya confirmada la EHRN es necesario analizar la dinámica del proceso hemolítico.

La evolución de la EHRN debe basarse en:

1) Historia obstétrica y hemoterapéutica

2) Características del anticuerpo:

3) Espectrofotometría de líquido amniótico:

- Mide indirectamente la hemólisis intrauterina y el grado de afección fetal a través del nivel de pigmento biliar en el líquido amniótico obtenido por amniocentesis. Este método, permite determinar la concentración de bilirrubina en el líquido amniótico, y predice la severidad de la EHRN según la variación de la densidad óptica a 450 nm ( $\text{DO}_{450}$ ). También pueden estudiarse la relación lecitina/esfingomielina para medir la madurez pulmonar, de gran importancia para decidir el momento del parto.

4) Parámetros ultrasonográficos:

- La ecografía es un método no invasivo que permite evaluar la función cardíaca y el tamaño del área cardíaca, hepática, esplénica, de la placenta y el volumen de líquido amniótico. Además, puede diagnosticar el hidrops fetal.

- También puede medirse la anemia fetal determinando el flujo máximo de la arteria cerebral media fetal por medio de un Ecodoppler (una velocidad máxima en la arteria cerebral media expresada como más de 1.5 del valor de la media tiene un 100% de sensibilidad y 86% de especificidad)

#### 5) Punción percutánea del cordón umbilical:

- Permite hacer un diagnóstico de seguridad y gravedad, ya que evalúa directamente variables hematológicas y bioquímicas fetales (ABO, D, Hto/Hg, etc.)

#### 6) Estudio de muestras de vellosidades coriónicas:

- Se realiza bajo control ultrasonográfico desde las 8-9 semanas de gestación. Una vez procesadas las vellosidades, se obtienen glóbulos rojos fetales y se puede efectuar la tipificación antigénica. Es una prueba con riesgo de hemorragia feto-materna y por consiguiente, un probable aumento del título de anticuerpos si la paciente está inmunizada, caso contrario corresponde administrar gammaglobulina anti-D. Sólo se justifica en mujeres con pareja heterocigoto para el antígeno problema, severamente inmunizadas, con antecedentes de EHRN severa y/o muerte intrauterina.

#### 7) Determinación del Rh fetal por biología molecular (PCR):

- Permite reconocer el gen RHD (si el feto es D positivo) a partir del ADN fetal presente en sangre periférica de la madre, y también a partir de células de vellosidades coriónicas o de líquido amniótico.

Hromadnikova en 2005, describe un método no invasivo para determinar DNA fetal libre en la sangre periférica materna (suero o plasma) abriendo con ellas nuevas posibilidades para el diagnóstico prenatal no invasivo con el uso de tecnología de PCR para determinar el estado de Rhesus D, el sexo del infante y otros derivados fetales, además de alelos paternos heredados (Hromadnikova et al, 2005).

Las técnicas invasivas tales como la amniocentesis y cordocentesis son usadas para el diagnóstico y tratamiento en fetos con riesgo de anemia por aloinmunización materna. En un estudio realizado por Giancarlo en 2006, propone como alternativa de técnica no invasiva la ultrasonografía doppler, para realizar el diagnóstico de anemia fetal por aloinmunización.

## **PREVALENCIA DE LA EHRN EN MEXICO**

En México, un estudio realizado a una población de mujeres embarazadas Rh negativas y su condición de isoinmunización a su ingreso a el Instituto Nacional de Perinatología (INP), en el periodo de 1982 a 1995, revela que de un total de 4857 mujeres, el 87% de la población no habían sido isoinmunizadas, mientras que el 13 % si se encontraron (Baptista, 2001).

La incidencia de la isoinmunización materna al Rh, depende de la frecuencia génica del Rh en la población de estudio. Para México se estima que aproximadamente 1% de la población indígena y cerca de 3% de la población mestiza es RhD negativo. Caso de las mujeres embarazada Rh negativo, si no se toman las medidas de prevención correspondientes, entre 1- 2% de estas mujeres resultarán isoinmunizadas en la etapa prenatal; aproximadamente 5-15% presentaran esta alteración al momento del nacimiento de su bebé, y de 3 a 6% lo harán después de un aborto. Además que la información sobre la EHRN por anti-D es escasa en México, aunque se sabe que la isoinmunización apenas representa 0.33% de las tasas de mortalidad perinatal, hasta entonces desconociéndose su prevalencia (Baptista, 2001).

En 1998, del Peón y colaboradores, realizaron una estimación de las frecuencias (%) de incompatibilidad Feto- Materna, matrimonial y doble para los grupos sanguíneos ABO y Rh en la Paz, Baja California Sur y otras ciudades de México, en el que de un promedio de 10.92% -18.27% presentaron incompatibilidad ABO, un 0.64%-5% incompatibilidad a Rh, y un 0.08-1.02% de

incompatibilidad doble; esto en Ciudades como Nuevo León, Zacatecas, Veracruz, Baja California Sur, Jalisco, Distrito Federal, Tabasco, Yucatán, Durango, Coahuila, Tamaulipas, Campeche, Oaxaca, Guanajuato, Puebla y Tlaxcala (Del Peón, 2002).

La hiperbilirrubinemia y la EHRN por anticuerpos antieritrocitarios, continúa siendo una de las primeras 10 a 15 causas de morbilidad neonatal en nuestro medio, aunque su prevalencia se haya modificado en la última década. Debido por un lado a la reducción en la tasa de fecundidad para la República Mexicana, que pasó de más de 7 hijos por mujer a menos de 3, entre 1960 y el año 2000. Otras variables que han influido es una mejor infraestructura en el estudio inmunohematológico de la gestante, así como de las acciones normativas que se han implementado en términos de uso terapéutico de la sangre, la mejoría en las prácticas de atención obstétrica y la prevención con la gama-globulina anti-D (Baptista en Radillo, 2006).

En comparación con otros países, existen reportes en la literatura de EHRN-ABO grave en africanos, afroamericanos, chinos y árabes. La gravedad de la enfermedad se asocia a muerte fetal intrauterina, anemia, trombocitopenia, kernícterus, defectos de la coagulación, coagulación vascular diseminada, bajos niveles de albúmina, hipoglucemia, hipo calcemia, derrame pleural, ascitis e *hydrops*, síndrome de dificultad respiratoria, asfixia al nacimiento y parto pre término (Huntley, 1976; Lin M, 1995; Vos GH, 1981).

En otro estudio realizado en Francia en el 2004, se estudiaron 790, 000 embarazadas tomando en cuenta el número total de concepciones agregando abortos, interrupciones voluntarias, embarazos extrauterinos y muerte fetal en útero, siendo de 1,100,000 a 1,200,000. Se sabe que el 15% de la población francesa es RhD-negativo, de los cuales puede corresponder de 160,000 a 180,000 mujeres expuestas a un riesgo de aloimmunización anti-D. Debido a esto, proponen dos estrategias de prevención para los factores de riesgo y prevención sistemática desde las 28 semanas de gestación (Branger, 2004).



## CONCLUSIONES

De las anemias hemolíticas, la EHRN por anticuerpos anti-eritrocitarios, se asocian con una morbilidad importante y a veces con la muerte, implica la producción de anticuerpos en un individuo sano (madre) y la destrucción de eritrocitos en otro (feto).

Los anticuerpos más frecuentemente asociados con enfermedad hemolítica moderada y grave son los del sistema Rh (especialmente anti-D, que es 50 veces más inmunogénico que otros anticuerpos de este sistema, seguido del anti-c) y los del sistema Kell.

Deben realizarse estudios de laboratorio, en el neonato y en la madre, antes del nacimiento para determinar el riesgo de isoinmunización materna, durante el embarazo y después del nacimiento si existe riesgo del neonato.

La evolución de la EHRN debe basarse en historia obstétrica y hemoterapéutica, características del anticuerpo, espectrofotometría de líquido amniótico, parámetros ultrasonográficos, punción percutánea del cordón umbilical, estudio de muestras de vellosidades coriónicas, y determinación del Rh fetal por biología molecular (PCR).

En México, la EHRN por anticuerpos antieritrocitarios, continúa siendo una de las primeras 10 a 15 causas de morbilidad neonatal en nuestro medio. Para México se sabe que la isoinmunización representa aproximadamente 0.33% de las tasas de mortalidad; en el caso de las mujeres embarazada Rh negativo, si no se toman las medidas de prevención correspondientes, entre 1- 2% de estas mujeres resultarán isoinmunizadas en la etapa prenatal; aproximadamente 5-15% presentaran esta alteración, al momento del nacimiento de su bebé, y de 3 a 6% lo harán después de un aborto.

## BIBLIOGRAFIA

1. Author manuscript; available in PMC 2007 March 26. *Semin Hematol.* 2007 January ; 44(1): Pp. 42–50.
2. Baptista González H A, Rosenfeld Mann F, Leiss Márquez T. Prevención de la isoimmunización materna al RhD, con g-globulina anti-D. *Salud Pública Mex* 2001; Vol. 43(1):52-58.
3. BOLETÍN del Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional GCIAMT. Número 22 Diciembre de 2006.
4. Branger B, Winer N. Prévention de l'allo-immunisation Rhesus-D foeto-maternelle. Épidémiologie de l'allo-immunisation anti-D pendant la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006; 35 (suppl. Au n° 1):1S87-1S92.
5. Daniels G. Functions of red cell surface proteins. *Vox Sanguinis.* (2007) 93:331-340.
6. Del Peón Hidalgo L, Pacheco Cano Ma Gpe, Zavala Ruiz M, Madueño López A, García González A. Frecuencias de grupos sanguíneos e incompatibilidades ABO y RhD, en La Paz, Baja California Sur, México. *Salud pública de México .44:.5, septiembre-octubre de 2002.*
7. Hromadnikova, Ilona; Vechetova, Lenka; Vesela, Klara; Benesova, Blanka; Doucha, Jindrich and Vlk Radovan. Non-invasive Fetal RHD and RHCE Genotyping Using Real-time PCR Testing of Maternal Plasma in RhD-negative Pregnancies. *Journal of Histochemistry y Cytochemistry* Vol. 53(3): 301-305, 2005.
8. Huntley CC, Lyerly AD, Littlejohn MP. ABO hemolytic disease in Puerto Rico and North Carolina. *Pediatrics.* 1976;57:875-83.
9. Kim, Won Duck and Lee, Young Hwan. A Fatal Case of Severe Hemolytic Disease of Newborn Associated with Anti-Jk<sup>b</sup>. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 151-4.
10. Lin M, Broadberry RE. ABO hemolytic disease of the newborn is more severe in Taiwan than in white populations. *Vox Sang.* 1995; 68:136.
11. López de Roux, Ma. Del Rosario; Cortina Rosales Lázaro. Enfermedad

- hemolítica perinatal. *Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2000; 16(3):161-183.
12. Murray, Neil A and Roberts Irene A G. Hemolytic disease. Haemolytic disease of the newborn. The changing management of haemolytic disease of the newborn is review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:F83-F88.
13. Portillo López, ML; Álvarez Torres, Ma TJ, Brondo-Aguilar, A M, Romero-López, D. Protocolos de estudio de la enfermedad hemolítica del recién nacido. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43 (Supl 1): 37-40.
14. Radillo González, Alfredo. Medicina Transfusional. 2006. Editorial Prado. 2da. edición. Mexico. Pp.23-46, 95-142, 411-429.
15. Rodak, Bernadette F. Hematología. Fundamentos y Aplicaciones Clínicas. 2004. Editorial Médica Panamericana. 2ª edición. Argentina.
16. Rodríguez de la Rúa Fernández A, Hernández Maraver D y Gracia Colldeforns. Haematologica (ed. Esp.). Enfermedad hemolítica del recién nacido. 89, extraordin. 1. Octubre 2004.
17. Rodríguez Moyado, Hector, Quintanar García, Elisa, Mejía Arregui, Malva H El banco de sangre y la medicina transfusional. 2004. Editorial Médica Panamericana. 1ª edición. México. 45-75, 186-192
18. Villegas Cruz D, et al. 2007. Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO. *Rev. Cubana Pediatr.* 79:4
19. Vives Corrons JL: Anemias hemolíticas adquiridas. En: Hematología Clínica. Sans Sabrafen J, Besseg Raebel C, Vives Corrons J. L. 2006. 5ta edic. Edit. Elsevier. Madrid, España, 2006:Pp 273-298. **C**
20. Vives Corrons JL: Introducción al estudio de la patología eritrocitaria. En: Hematología Clínica. Sans Sabrafen J, Besseg Raebel C, Vives Corrons J. L. 2006. 5ta edic. Edit. Elsevier. Madrid, España, 2006:Pp 81-106. **A**
21. Vives Corrons JL: La anemia. Aspectos generales del diagnóstico. En: Hematología Clínica. Sans Sabrafen J, Besseg Raebel C, Vives

Corrons J. L. 2006. 5ta edic. Edit. Elsevier. Madrid, España, 2006:Pp 107-125.**B**

22. Vos GH, Adhikari M, Coovadia HM. A study of ABO incompatibility and neonatal jaundice in Black South African newborn infants. *Transfusion.* 1981;21:744-49.)

23. Westhoff Connie M. The Structure and Function of the Rh antigen Complex. *Semin Hematol.* 2007 January; 44(1): 42–50.

24. Klein HG,