



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN-MANAGUA

**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LA SALUD  
“LUIS FELIPE MONCADA”  
POLISAL- UNAN – MANAGUA  
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO**

**SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADA EN  
BIOANÁLISIS CLÍNICO**

**TEMA**

**INCOMPATIBILIDAD DE SISTEMA DE GRUPOS SANGUÍNEOS.**

**SUB TEMA**

**ACTUALIZACIÓN DE ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO POR  
INCOMPATIBILIDAD DEL SISTEMA RHESUS, ENERO 2023**

**Autor:**

- **Keyla María Valladares Gutiérrez.**

**Tutor:**

- **Msc. María Soledad Mendoza Salty.**

**Asesor:**

- **Lic. Joane E. Soza Castillo.**

**MANAGUA, NICARAGUA 3 DE MARZO 2023**

## Índice

<b>I.</b>	<b>Introducción .....</b>	<b>7</b>
<b>II.</b>	<b>Antecedentes .....</b>	<b>8</b>
<b>III.</b>	<b>Justificación .....</b>	<b>10</b>
	<b>Planteamiento del Problema .....</b>	<b>11</b>
<b>V.</b>	<b>Objetivos .....</b>	<b>12</b>
<b>VI.</b>	<b>Diseño metodológico .....</b>	<b>13</b>
	<b>6.1 Tipo de estudio .....</b>	<b>13</b>
	<b>6.2 Área de estudio .....</b>	<b>13</b>
	<b>6.3 Técnicas e instrumentos de recolección de información.....</b>	<b>13</b>
	<b>6.4 Procedimientos para recolección de la información y análisis .....</b>	<b>13</b>
	<b>6.5 Análisis de la información .....</b>	<b>13</b>
	<b>6.6 Consideraciones éticas.....</b>	<b>14</b>
<b>VII.</b>	<b>Desarrollo.....</b>	<b>15</b>
	<b>7.1 Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido (EHRN).....</b>	<b>15</b>
	<b>7.2 Sistema de grupos sanguíneos .....</b>	<b>16</b>
	<b>7.3Incompatibilidad ABO.....</b>	<b>19</b>
	<b>7.4 Sistema Rhesus .....</b>	<b>21</b>
	<b>7.5 Incompatibilidad Rh .....</b>	<b>22</b>
	<b>7.6 Factores que inciden en la EHRN.....</b>	<b>24</b>
	<b>7.7 Diagnóstico .....</b>	<b>25</b>
	<b>7.7.1 Métodos diagnósticos. ....</b>	<b>25</b>
	<b>7.8 Tratamiento.....</b>	<b>31</b>
	<b>7.8.1 Tratamiento profiláctico .....</b>	<b>31</b>
	<b>7.8.2 Tratamiento prenatal y posnatal .....</b>	<b>33</b>
	<b>7.9 Protocolos de manejo. ....</b>	<b>35</b>
	<b>7.9.1 Protocolo de manejo a nivel nacional.....</b>	<b>36</b>
	<b>7.9.2 Protocolo de manejo a nivel internacional.....</b>	<b>37</b>
<b>VIII.</b>	<b>Conclusión .....</b>	<b>38</b>
<b>IX.</b>	<b>Referencias Bibliográficas .....</b>	<b>39</b>
<b>X.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>45</b>

## **Dedicatoria**

Primeramente, a Dios, por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado la dicha de darme vida, salud y lo necesario para seguir adelante día a día para lograr mis objetivos, con su infinita bondad y amor.

A mis padres, por ser los principales en mi vida, sin ellos no sería nada.

A mi papá Carlos Valladares, que me enseñó lo valioso del conocimiento y que es lo que me deja como herencia.

A mi mamá Mayling Gutiérrez, por demostrarme que nunca es tarde para empezar y lo importante de continuar estudiando.

En especial a mi amiga y hermana mayor Mayling Saraí Valladares Gutiérrez (Sarita), por ser ella quien me empujó a estudiar esta carrera y a creer en mí.

A mi mejor amiga y hermana Irasema Kerr, por estar siempre apoyándome en todas las formas posibles.

A Angelo Miranda por su apoyo y convencimiento en volver a mis estudios.

A David Davida, por instarme y apoyarme en la continuación y culminación de mi titulación.

A mis amistades que siempre estuvieron ahí para brindarme de su generosidad.

## **Agradecimiento**

Agradezco siempre primeramente a Dios.

A mis padres, mis hermanas, amistades y familiares.

A mis docentes, en especial a Msc. Ligia Lorena Ortega, por su apoyo.

A mi colega y amiga Lic. Joane Soza C. por su ayuda y compartir sus conocimientos.

A mis compañeros de clases que en su momento me brindaron de su gran ayuda.

## **Valoración del docente**

## Resumen

La enfermedad hemolítica perinatal o del recién nacido se caracteriza por la destrucción de los hematíes del feto por anticuerpos maternos que atraviesan la barrera transplacentaria, llevándolo a un estado de anemia; se produce por isoimmunización ABO (de menor incidencia) o por factor Rh, teniendo una incidencia de 4 a 5 recién nacidos por cada mil nacidos vivos.

Para que la enfermedad se produzca es necesario que exista una incompatibilidad de grupo sanguíneo materno-fetal, aloimmunización materna específica contra un determinado antígeno fetal, paso de anticuerpos maternos al organismo fetal y acciones derivadas de la unión de los anticuerpos maternos sobre los hematíes fetales.

Las complicaciones clínicas más importantes que se presentan son: anemia de leve a grave, edema, hepatoesplenomegalia de moderada a grave, es causa frecuente de hiperbilirrubinemia indirecta que requiere hospitalización y tratamiento con fototerapia. De no tratarse a tiempo puede llevar hasta la muerte intrauterina por hidropsia fetal y disfunción hepática.

La incompatibilidad por Rh y otros grupos, pueden desencadenar graves consecuencias como las antes mencionadas tanto en la madre como en el recién nacido. Es importante su identificación, profilaxis, seguimiento y conducta para impedir que la bilirrubina alcance niveles tóxicos para el sistema nervioso central y prevenir complicaciones irreversibles en el feto o recién nacido.

## I. Introducción

La enfermedad hemolítica del recién nacido (EHNR), también conocida como enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido (haemolytic disease of the fetus and newborn HDFN en inglés) o eritroblastosis fetal es una afección inmunológica, mediada por anticuerpo maternos dirigidos contra antígenos de origen paternos presentes en los hematíes fetales. Estos anticuerpos de la madre atraviesan la placenta, sensibilizan los hematíes fetales y provocan hemolisis de los glóbulos rojos.

La EHRN fue considerada hace unas décadas una enfermedad frecuente y grave que influía considerablemente en la morbimortalidad perinatal, en la actualidad es una patología de aparición ocasional cuya incidencia puede estimarse en 4-5 por cada 1000 nacidos vivos.

La incompatibilidad sanguínea materno-fetal se traduce a una expresión clínica variable cuya profilaxis es la única alternativa para su posible erradicación. Debería investigarse y descartarse desde la primera consulta prenatal, debido a que solo un 5-8% reciben tratamiento dependiendo del grado de incompatibilidad y del factor responsable de la misma que puede estar dado por anticuerpos de los sistemas ABO, sistema Rh y otros grupos sanguíneos menos frecuentes.

En Nicaragua la enfermedad hemolítica del recién nacido es un problema de salud de mucha relevancia que afecta tanto a la madre como al recién nacido, ocasionando un sin número de fisiopatología que van desde ser leves y en otros casos pueden causar la muerte fetal y neonatal.

Por lo tanto, con esta investigación documental se pretende profundizar acerca de los factores, métodos de diagnóstico y manejo feto – materna, así como prevención de esta enfermedad por incompatibilidad Rh y se ha plasmado la importancia de realizar un diagnóstico aún más temprano con los métodos más sensibles y modernos para aplicar eficientemente sus respectivos esquemas de tratamiento.

## II. Antecedentes

En un estudio realizado en Cuba el 56,1% de los recién nacidos ingresados con conflicto sanguíneo entre la madre y su bebé fue por incompatibilidad ABO. Otros autores plantean que se presenta entre el 15-20% de todos los embarazos, sosteniendo que la hemólisis severa es de baja incidencia. Este estudio aconteció mayormente el sexo masculino, no siendo así en los resultados arrojados en una investigación realizada en Cuenca Ecuador, donde predominó el sexo femenino. En otro estudio en el Hospital Universitario de Sucre en Bolivia predominó el sexo masculino (Hernández M 2017).

La capacidad de las mujeres Rh negativas para formar anticuerpos es variable. Por tanto, la incidencia general para la isoimmunización es baja, con anticuerpos contra el antígeno D detectados en menos de 10% aún después de cinco o más embarazos; sólo 5 % tiene hijos con enfermedad hemolítica (Romero D 2005).

La mayoría de los conocimientos actuales sobre el proceso de inmunización feto-materna se deben a los estudios efectuados en la EH por anti-Rh. La mayor parte de los compromisos fetales importantes se han observado en este tipo de incompatibilidad, mucho más que los producidos por otros sistemas sanguíneos incluyendo los clásicos, en los cuales es excepcional observar compromiso fetal de consideración (Salmoral G 2007).

En un estudio prospectivo realizado en Sri Lanka en el año 2006, se estudiaron 101 neonatos con ictericia por incompatibilidad de grupo ABO; demostró que la prueba de Coombs D fue débilmente positiva en 4 casos, en la sangre materna se encontraron elevadas concentraciones de Anti A – Anti B en todos los casos, el tratamiento fue determinado por fototerapia, se realizó exanguinotransfusión en 39 de los casos y se presentó dos casos de fallecimientos. (Vallejos, V. 2018)

En México, aproximadamente 1% de la población indígena y cerca del 3% de la población mestiza tiene factor Rh D negativo (IMSS 2012), por lo que la EHRN por anticuerpos antieritrocitarios, es de las primeras causas de morbilidad neonatal, representando cerca del 0.33% de la tasa de mortalidad neonatal y por Rh negativo entre el 1-2% de ellas resultan isoimmunizadas en etapa prenatal, del 5 -15% se isoimmunizan al momento del nacimiento y de 3-6% después de un aborto (Cruz A 2009).



Un estudio en Nicaragua realizado en 2017 concluyo que el grupo sanguíneo y Rh que representa mayor porcentaje de incompatibilidad en la EHRN según los datos recopilados fueron de un 70% el sistema ABO, 20% para sistema Rh y un 10% ambos sistemas.

### **III. Justificación**

La presente investigación documental pretende dar nuevos aportes y recopila la suficiente información de documentos y publicaciones internacionales, que sean de utilidad para contribuir a la reducción de la morbilidad en recién nacidos a nivel nacional, haciendo conciencia que los protocolos de manejo cuando están estandarizados son más efectivos y aportan al mejor manejo de los pacientes. Este documento pretende entonces dar información que sea útil para hacer mejoras en los protocolos de manejo a nivel nacional, puesto que el documento de MINSA 2015 del protocolo del manejo al neonato se considera debe ser revisado y actualizado con los nuevos métodos diagnósticos que permitan tomar acciones en semanas de gestación más tempranas, siendo los principales beneficiados los no natos y los centros de atención de salud; puesto que reduciría enormemente los gastos en las terapias para la resolución de las patologías que se presentan una vez desarrollada la enfermedad, teniendo un mejor control y una menor cantidad de casos que atender.

## Planteamiento Del Problema

A nivel mundial y en nuestro país la enfermedad hemolítica del recién nacido es un problema frecuente, en la mayoría de los casos suele ser benigno y en otros casos puede ser graves con daños irreversibles ocasionando daños neurológicos y trastornos sistémicos graves, ocasionando la muerte o incapacidad cognitiva en niños de no ser detectada y tratada a tiempo.

Esta patología constituye un problema de salud y un problema social, debido a los gastos económicos que genera y el impacto en la familia de los pacientes ya que somos un país subdesarrollado con muy pocos recursos para el diagnóstico y tratamiento de dicha enfermedad.

El 60% de los recién nacidos a término y el 80% de los prematuros presenta ictericia en la primera semana de vida y es la primera causa de riesgo hospitalario. La incompatibilidad de grupo ABO y Rh son una de las principales causas patológicas de hiperbilirrubinemia según un reporte del MINSA en el año 2013.

Por lo tanto, se generó la siguiente pregunta de investigación

¿Cómo es la incompatibilidad de los sistemas ABO y Rh en la enfermedad hemolítica del recién nacido?

Sistematización del problema o preguntas directrices

¿Cuáles son los factores que aumentan el riesgo en el neonato de la enfermedad hemolítica del recién nacido?

¿Cuáles son los métodos diagnósticos para la evaluación prenatal y postnatal, utilizados actualmente en la investigación de la enfermedad hemolítica del recién nacido?

¿Cuál es el protocolo aplicado en nuestro país para el tratamiento de la enfermedad hemolítica del recién nacido?

¿Cuáles son los protocolos del manejo de la enfermedad hemolítica del recién nacido en países europeos y latinos?

## **V. Objetivos**

### **Objetivo General**

Describir la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad del sistema Rhesus.

### **Objetivos Específicos**

1. Describir los factores que aumentan el riesgo de padecer la enfermedad hemolítica del recién nacido
2. Explicar los métodos diagnósticos para la evaluación prenatal y postnatal utilizados actualmente en la investigación de la enfermedad hemolítica del recién nacido
3. Exponer los métodos para el tratamiento de la enfermedad hemolítica del recién nacido en Nicaragua.
4. Exponer los protocolos del manejo de la enfermedad hemolítica del recién nacido en países europeos y latinos.

## **VI. Diseño metodológico**

### **6.1 Tipo De Estudio**

Tipo de investigación documental, descriptiva Haciendo citas de los textos que forman parte de la recopilación de documental y revistas de publicación internacional, así como algunos trabajos de fin de grado.

### **6.2 Área De Estudio**

El área de estudio es el banco de sangre y servicio transfusional, siendo esta área la que se encarga de los estudios inmunológicos para la transfusión de sangre y hemocomponentes proporcionando una terapéutica transfusional efectiva con el mínimo riesgo de reacción por incompatibilidad para el paciente; es decir, evita complicaciones por reacción inmunológica entre donante y receptor y en la detección e identificación de incompatibilidad sanguínea entre madre y neonato.

### **6.3 Técnicas E Instrumentos De Recolección De Información.**

La técnica utilizada fue el resumen y fichas aplicando la normativa APA 7ma edición para las diferentes citas; la información fue recolectada de fuentes confiables, se utilizaron libros de inmunología, revistas científicas, páginas de internet, artículos y publicaciones donde se aborda la temática en estudio.

### **6.4 Procedimientos Para Recolección De La Información Y Análisis**

Se consideró dentro de este tema de investigación todos los datos bibliográficos, útiles y actualizados para cumplir con los objetivos planteados. La información se procesó de forma ordenada con la finalidad de construir conocimientos. Una vez recopilados, revisados y analizados los documentos, la información se ordenó y se elaboró el informe final.

### **6.5 Análisis De La Información**

El procesamiento y el análisis de la información recolectada fueron acorde a cada uno de los objetivos propuestos. Se utilizó el programa de Microsoft Word 2010 para el levantado de texto, así como el programa Microsoft PowerPoint 2010 para realizar las diapositivas para la exposición final

## **6.6 Consideraciones Éticas**

Para la realización de este estudio únicamente se utilizó información de documentos, guardando los principios éticos en investigación y respetando la autoría de las diferentes fuentes. Los datos fueron colectados de tal forma que sean procesados y divulgados en un informe final.

## VII. Desarrollo

### 7.1 Enfermedad Hemolítica Del Recién Nacido (EHRN)

La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido es una afección inmunológica aloinmune, en la cual la supervivencia del hematíe fetal y del recién nacido está acortada debido a la acción de anticuerpos maternos que pasan a través de la placenta y que son específicos contra antígenos de origen paterno presentes en las células rojas fetales y del recién nacido. 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 íctericia intensa y en posición de opistótonos falleció. Otros casos similares fueron descritos, hasta que, en 1882, Ballantyne los reunió en una entidad nosológica denominada *Hidrops foetalis universalis*. En 1932, Diamond, Blackfan y Batty unificaron todos estos síndromes en una entidad que llamaron *Erythroblastosis foetalis* (López de Roux, 2000).

La EHRN es el proceso que ocurre en el periodo neonatal como resultado de la destrucción anormalmente acelerada de los eritrocitos fetales mediados por anticuerpos maternos. Los anticuerpos maternos siempre son clase IgG que se fijan a los antígenos de los eritrocitos fetales para ser hemolizados (Romero D, 2005).

En la primera exposición a un antígeno eritrocitario, el sistema inmunitario materno produce anticuerpos del tipo IgM, que no tienen el potencial de cruzar la barrera placentaria; en la segunda exposición a este antígeno, comienza una gran producción de anticuerpos IgG, que tienen bajo peso molecular, y gran potencial para cruzar la barrera placentaria, uniéndose a los eritrocitos fetales que conduce a la destrucción celular por el sistema reticuloendotelial (Furlan, 2015).

Los anticuerpos que atraviesan la placenta son de tipo IgG, y los glóbulos rojos sensibilizados son destruidos por macrófagos en el bazo fetal con la consecuente hiperbilirrubinemia (Hernández M, 2017).

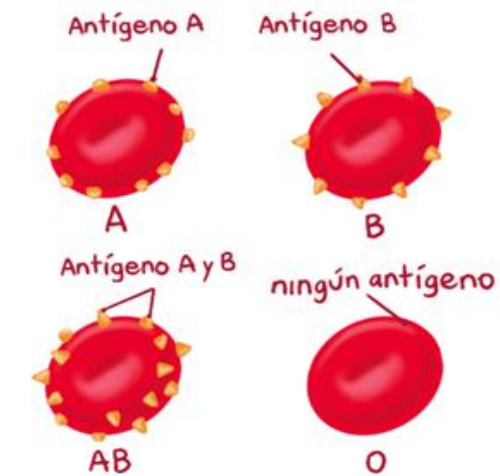
Como una enfermedad que inicia *in utero*, el feto intenta compensar la hemólisis progresiva acelerando el ritmo de eritropoyesis. En consecuencia, los hematíes inmaduros (eritroblastos) surgen a la circulación, de ahí el término eritroblastosis fetal (Santana D, 2007).

La enfermedad puede estar dada por anticuerpos de los sistemas ABO, Rh, y otros fuera de estos sistemas. En general la destrucción inmune de los glóbulos rojos fetales por anticuerpos maternos de la clase IgG se produce mediante dos mecanismos: lisis inducida por activación del complemento o lisis citotóxica por células fagocíticas realizada particularmente en el bazo por el sistema fagocítico mononuclear del feto (Romero D, 2005).

La incidencia de esta enfermedad varía de 0.2 – 2.5% del total de recién nacidos vivos. En la población blanca, al menos el 15% de los recién nacidos tienen riesgos de padecer ictericia por incompatibilidad por cualquiera de los sistemas sea ABO, Rh u otro. Existen reportes en la literatura de ictericia por inmunización ABO grave en africanos, afroamericanos, chinos y árabes. La gravedad de la enfermedad depende de la cuantía de IgG materna (expresada en el título), de la afinidad de ésta (la IgG) por el antígeno presente en el glóbulo rojo fetal y de la habilidad del feto para compensar la anemia sin desarrollar hidrops (acumulación excesiva de líquidos en el espacio extravascular) (Insunza A, 2011).

## 7.2 Sistema De Grupos Sanguíneos

Karl Landsteiner descubrió las diferencias de la sangre entre grupos de personas y con su teoría sobre la especificidad de las reacciones serológicas (1901) dio inicio a la era inmunológica de la historia de la transfusión sanguínea, dividiendo a los grupos de personas según la reacción de su sangre al aglutinarse con los sueros de otros, así los dividió en grupo A, B, AB y cero, que luego por costumbre se fue utilizando para referirse al grupo sanguíneo. (Grispan S, 2013)



Fuente: [www.frostburg.edu/student-life/rmsc/\\_files/pdf/projects/rmsc2016-nonames-bloodtyping.pdf](http://www.frostburg.edu/student-life/rmsc/_files/pdf/projects/rmsc2016-nonames-bloodtyping.pdf)

Figura 1 Antígenos del sistema ABO



Los glóbulos rojos tienen unos marcadores en la superficie que los caracterizan. Estos marcadores (también conocidos como antígenos) son proteínas y azúcares que utiliza nuestro cuerpo para saber que nuestros glóbulos rojos nos pertenecen. Así pues, el sistema sanguíneo ABO tiene cuatro grupos sanguíneos: Grupo A que tiene un marcador conocido como “A”; Grupo B tiene un marcador conocido como “B”; Grupo AB tiene tanto marcadores A como marcadores B (aclaremos que no es una combinación de ambos sino más bien un tercer elemento) y Grupo 0 “Cero u O” que no tiene marcadores A ni B.

Al realizar una transfusión sanguínea con garantías de seguridad, el sistema inmune debe reconocer que las células sanguíneas del donante son compatibles con las del receptor, es decir con las del propio cuerpo. Si las células sanguíneas no se reconocen como compatibles o se administra un grupo sanguíneo inadecuado el sistema inmunitario fabrica unas proteínas llamadas anticuerpos que actúan como protectoras contra las células invasoras y se producirá un rechazo, lo cual puede desencadenar una serie de reacciones, entre ellas destruir las células transfundidas reconocidas como invasoras, fiebre, escalofríos, hipotensión e insuficiencias en sistema respiratorio o renal (Edelson , 2022).

Los genes de los grupos sanguíneos están localizados en los 22 pares de autosomas. Ningún antígeno de grupo sanguíneo se ha encontrado en el cromosoma Y, y en el cromosoma X solo en los genes Xg y Xk, se heredan de acuerdo a las leyes mendelianas. Un grupo sanguíneo se define como “una característica heredada sobre la superficie del eritrocito, la cual se puede detectar por medio del anticuerpo específico”. Un sistema de grupo sanguíneo está compuesto por antígenos heredados como grupo.

Cada sistema está constituido por antígenos producidos por alelos en un locus genético único o en un loci tan estrechamente ligados, que no se presentan entrecruzamientos. Los antígenos de los eritrocitos, que representan un grupo sanguíneo único, están controlados genéticamente por genes alélicos heredados independientemente los unos de los otros; ello hace que existan seis genotipos diferentes (AA, AO, BB, BO, AB y OO) pero solo cuatro fenotipos posibles: A, B, AB y 0 (Arbeláez, 2009)

Figura 2: Frecuencia de antígenos y anticuerpos del sistema ABO, en los hispanos se evidencia un predominio de grupo sanguíneo tipo O.

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

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

<sup>a</sup> Los hispanos incluyen mexicanos (68,8%), puertorriqueños (5%), cubanos (1,6%) y otros donantes hispanos (24,6%)

<sup>b</sup> Los asiáticos incluyen chinos (29,8%), filipinos (24,1%), hindúes (13,8%), japoneses (12,7%), coreanos (12,5%) y vietnamitas (7,1%)

Fuente: Sistema de grupo sanguíneo ABO (p. 333), C. Arbelaez, 2009, Medicina y Laboratorio,15(7-8.).

Actualmente se han definido treinta y tres sistemas de grupos sanguíneos eritrocitarios de acuerdo con sus características bioquímicas, fisicoquímicas y su codificación genética. Hay algunos antígenos que no han podido ser clasificados correctamente por lo que se les ha colocado tentativamente en el grupo de las colecciones y series mientras se demuestra su clasificación exacta para ser incluidos en los sistemas conocidos o si pertenecen a nuevos sistemas que hasta ahora se desconocen (Cortés A, 2012)

Existen otros sistemas de grupos sanguíneos por mencionar algunos el sistema Kell (K, k , Kpa, Kpb, Kpc, Jsa y Jsb) todos de importancia clínica; el anti- K que causa severas reacciones transfusionales y EHRN, fue encontrado por primera vez en una mujer cuyo bebé desarrollo EHRN. El sistema Duffy; el sistema Kidd , sistema MNSs y el sistema I/ i puede ocasionar EHRN y reacciones transfusionales hemolíticas (Cortés A, 2014).

El antígeno Kell (Kk) es el segundo más antigénico, capaz de generar una inmunización, aunque en un porcentaje no mayor a las inmunizaciones antes mencionadas, posee un importante papel una vez que es capaz de ocasiona destrucción eritrocitaria, desencadenando toda la sintomatología atribuida al aumento de bilirrubina, anemia e incluso la muerte (Oliveira M, 2017).

La expresión de los antígenos ABO cambia durante el desarrollo fetal y del individuo, especialmente en los primeros años de vida y en los ancianos, en la patogénesis de ciertas enfermedades como el cáncer de próstata donde se tiene documentación de la pérdida de la expresión de los antígenos ABO; siendo pues un tema de interés en diferentes áreas de la salud, como la biología molecular, celular y la biología del cáncer (Arbeláez C, 2009).

### **7.3 Incompatibilidad ABO**

Los primeros casos de EHPN-ABO fueron descritos por *Halbretch* en 1944. En la literatura se señala que esta entidad tiene una alta incidencia. En nuestros países y especialmente en Venezuela, una posible explicación es la de infecciones frecuentes en la población con bacterias que presentan antígenos con reactividad cruzada con los grupos químicos de especificidad A ó B. A esta conclusión llegaron *Layrisse* y *Layrisse* al encontrar altos títulos de anti-A y anti-B en sueros de indios venezolanos de grupo sanguíneo O. Estos individuos nunca estuvieron expuestos a inyecciones de material biológico o de inmunizaciones durante embarazos. Además, ha sido ampliamente demostrada la presencia de sustancias A ó B en el medio ambiente, abarcando un amplio espectro antigénico que comprende bacterias, alimentos, vacunas y parásitos. (López de Roux, 2000)

En la actualidad la hemólisis por incompatibilidad ABO es una de las causas más frecuentes de isoimmunización en el periodo neonatal. Se presenta en recién nacidos de grupo A, B, o AB con el grupo sanguíneo de la madre O (Hernández M, 2017).

Esto es así, porque los individuos de grupo O además de la IgM natural contra el antígeno ABO del cual carecen, presentan cierta cantidad de IgG. Así pues, la IgG anti-A o anti-B presente en el suero de la gestante de grupo O podrá atravesar la placenta y unirse a los hematíes fetales o del recién nacido. Salvo raras excepciones se produce en gestantes de grupo A o B (Villegas D, 2007).

Dichos anticuerpos la IgG anti-A o anti-B presente en el suero de la madre de grupo O se unen a los glóbulos rojos fetales y causa su degradación (hemólisis), dando lugar a una anemia leve y una hiperbilirrubinemia (Hernández M, 2017).

Brouwers y otros demostraron la presencia de las 4 subclases de IgG en el suero de 39 madres. El mecanismo hemolítico en este tipo de enfermedad está encuadrado en el de lisis citotóxica inducida por células fagocíticas, realizada particularmente en el bazo. Brouwers demostró que el complemento no es activado por los anticuerpos IgG anti-A o anti-B en la EHRN-ABO (López de Roux, 2000).

La mayoría de los neonatos con isoimmunización ABO fueron producto de la primera gestación y en su mayoría se conoce que la isoimmunización más severa es en los casos donde la madre es grupo O y el producto de grupo B y no existen reportes sobre la frecuencia de isoimmunización de madre grupo O y recién nacido grupo AB. La isoimmunización ABO es causa de ingreso en las UCI de neonatos sobre todo por la ictericia, apareciendo en estos pacientes con frecuencia hiperbilirrubinemia grave en la primera semana de vida y además de valores más bajos de hemoglobina (Hernández M, 2017).

La incompatibilidad ABO representa unos dos tercios de los casos de incompatibilidad, pero sin afectación prenatal y la afectación posnatal es de leve a moderada, de aquí que su interés sea significativo, por ello debe incluirse el diagnóstico y manejo de las hiperbilirrubinemias. A veces otras incompatibilidades de grupo sanguíneo producen una enfermedad similar a la hemolítica (aunque más leves). La incompatibilidad ABO conduce, por lo general, a una anemia menos grave que la causada por una incompatibilidad de Rh y, esta última, suele ser menos grave con cada embarazo subsiguiente. Por lo tanto, eso explique por qué los anticuerpos del sistema ABO son de clase IgM y no son capaces de atravesar la placenta o lo hacen en cantidades mínimas. (Del Amo y otros, 18682022).

### ***7.3.1 Fisiopatología Por Incompatibilidad ABO.***

La anomalía más común ligada a este tipo celular es una patología denominada anemia, que engloba un número muy amplio de enfermedades. En la EHRN los eritrocitos sufren una baja por lisis provocando anemia de predominio macrocítico con policromatofilia, reticulocitosis elevada, eritroblastemia de amplio espectro (desde eritroblastos basófilos hasta ortocromáticos) la que se puede acentuar en las horas siguientes al nacimiento. En EHRN son los linfocitos B los productores de la IgM e IgG y las leucocitosis se presentan con neutrofilia y desviación a la izquierda (con promielocitos, mielocitos y metamielocitos).

En la EHRN las plaquetas están en cantidades normales. Solo en las formas muy graves puede estar disminuidas, en ocasiones por debajo de los 50.000  $\mu$ l (desviación a la izquierda en favor de la producción de la eritropoyesis) con manifestaciones clínicas como en la púrpura trombocitopénica, en la que los órganos inmunitarios producen anticuerpos contra las plaquetas, por lo que el bazo las reconoce como extrañas y las destruye (Salmoral, 2007).

#### **7.4 Sistema Rhesus**

En 1939 Levine describe una reacción hemolítica en una madre que acaba de dar a luz a un hijo mortinato hidrópico y que ha recibido una transfusión con sangre de su marido aparentemente compatible. La mujer embarazada forma anticuerpos contra un antígeno eritrocitario de su hijo, el Rh (D) así lo propone correctamente; el feto posee un antígeno presente en el padre, pero ausente en la madre. Es así como se descubre la existencia de aloanticuerpos. En 1940, Landsteiner y Wiener describen la aglutinación de glóbulos rojos de humanos de origen caucásico puestos en contacto con suero de conejos inoculados con glóbulos rojos de monos Rhesus: al 85% que aglutinan les denominan “Rh” positivos (Insunza A, 2011).

Fisher y Race en 1943 proponen la teoría de los tres genes, en la que se heredan tres genes de cada progenitor situados en loci próximos. Los alelos se designan D y d, E y e, C y c. en la que según, cada gen codifica para un Ag específico D,d,C,c,E,e. Determinando así la presencia o ausencia de este Ag D si un individuo es Rh positivo o Rh negativo; Weiner por su parte en 1951 propone que existe un solo gen de cada progenitor que codifica los factores correspondientes a C,D y e y un gen para r. La identificación de Rh en madre y en feto es importante puesto que sigue siendo la principal causa de EHRN (Mota M, 2011).

El antígeno D del sistema Rh es la causa más común de isoimmunización, pero se han descrito más de 43 antígenos capaces de producir enfermedad hemolítica. Los más importantes en el sistema Rh son el D, C, c, E, e (Omeñaca, 2008).

Du es una variante del antígeno Rho (D). Se encuentra en el lo/o de caucásicos: Existen dos tipos de Du a) Producido por supresión del gen C en transposición: CDe/Cde, no hereditaria b) Forma congénita Du: CDue/cde. El antígeno Rh al ser tipado con Anti-D, tipean como Rh

negativo o dan reacción débil y tardada Por lo tanto de rutina, a todo paciente Rho (D) negativo se debe determinar la variante Du.

Si la prueba por variante Du es negativa, el paciente es tipiado como Rho (D) negativa y variante (Du) negativo. Si es positiva, el paciente es Rho (D) negativo y variante (Du) positivo. Este último es considerado Rho (D) positivo y por lo tanto si se utiliza como donador no debe administrarse a receptores Rho (D) negativo (Du) negativo puesto que dicho receptor puede producir Anti-D y como receptores son considerados Rho (D) negativo. También las madres Rho (D) negativo y variante (Du) negativo con hijos Rho (D) negativo y variante (Du) positivo pueden causar EHRN por Rh. En cambio, madre Rho (D) negativo y variante Du positivo no produce Anti-D, pues es para fines prácticos Rho (D) positivo (Gríspan S, 2013)

Existe la hipótesis de un alelo “d” que nunca ha sido comprobado. Los “RhD negativo” son homocigoto presentan ausencia de antígeno “D”, característico de los grupos étnicos de origen caucásico con genotipo CDe, cde y cDE las más frecuentes, pero la distribución de individuos “RhD negativos” no es uniforme en todas las poblaciones; más pareciera una característica ancestral existente solo en la actual etnia vasca, siendo los “RhD negativos” una buena cantidad de individuos que se mezcla genéticamente con otros grupos étnicos. Como nunca se ha detectado el antígeno “d”, tampoco existe un suero anti “d” que pueda tipificar el genotipo de una persona RhD positiva en la búsqueda de si es homo o heterocigoto para “D”, información que pudiera ser relevante dado que un padre RhD positivo heterocigoto para “D” tiene una posibilidad de un 50% de procrear con una madre “RhD negativo” un hijo que a su vez también sea RhD negativo y por ende incapaz de provocar una incompatibilidad sanguínea del sistema Rh en el embarazo actual, independientemente si la madre esté previamente sensibilizada o no contra el antígeno “D” (Insunza A, 2011)

## **7.5 Incompatibilidad Rh**

Esta enfermedad se asocia principalmente con antígeno D del grupo Rh (50%) y rara vez es causada por antígeno C o E, o por otros como Cw, Cx, Du, K (Kell), M, Duffy, S, P, MNS, Xg, Luteran, Diego y Kidd. El anticuerpo anti-Lewis no tiene importancia clínica. El determinante antigénico Rh es transmitido genéticamente por cada padre y determina el tipo de Rh y la producción de factores de grupos sanguíneos (C, c, D, E y e) en el feto. (Romeo D, 2005)

Así pues, la incompatibilidad Rh se da cuando la madre es Rh negativo y el bebe es Rh positivo heredado del padre. El cuerpo de la madre reacciona a la sangre de su bebe como si fuera una sustancia extraña, creando anticuerpos contra la sangre del bebe. Estos anticuerpos, en general, no causan problemas durante el primer embarazo. Sin embargo, los anticuerpos permanecerán en su cuerpo una vez se hayan formado. Esto puede causar problemas en el embarazo posterior si el bebe es Rh positivo. Los anticuerpos pueden pasar a la placenta y atacar los glóbulos rojos del bebe. El bebe puede tener la enfermedad hemolítica del recién nacido por Rh, una afección que puede causar un tipo de anemia severa (KidsHealth, 2022)

La enfermedad hemolítica por incompatibilidad al subgrupo Kell es causa importante de hemólisis del recién nacido clínicamente significativa, aunque una de las menos frecuentes después de la incompatibilidad al Rh y ABO (menos de 5% de las anemias hemolíticas en conjunto con la incompatibilidad por grupo C y E). La principal manifestación es una anemia severa, y menos frecuente la hiperbilirrubinemia en comparación con incompatibilidad al Rh o a otros tipos de incompatibilidad anti-D. Se puede manifestar en etapas tempranas del embarazo y provocar un desenlace fatal en el recién nacido (Crespo D, 2020).

La sensibilización anti Kell merece un estudio especial, dado que al producir anemia por un doble mecanismo de hemólisis e inhibición de la eritropoyesis fetal y los niveles de bilirrubina en líquido amniótico no se correlacionan adecuadamente con el grado de anemia fetal. (Insunza A, 2011).

### ***7.5.1 Fisiopatología Por Incompatibilidad Rh***

La EHRN se asocia a muerte fetal intrauterina, anemia, trombocitopenia, kernícterus, defectos de la coagulación, coagulación vascular diseminada, bajos niveles de albúmina, hipoglucemia, hipocalcemia, derrame pleural, ascitis e hydrops, síndrome de dificultad respiratoria, asfixia al nacimiento y parto pretérmino (Villegas D, 2007).

Las complicaciones al feto por EHRN son variables, puede haber desde excesivo líquido en dos o más compartimentos fetales (piel, pleura, pericardio, placenta, peritoneo, líquido amniótico) se integra el cuadro de *hidrops fetalis* que generalmente termina con muerte *in utero* o al poco tiempo del nacimiento. Puede no existir ictericia debido a que la placenta elimina la bilirrubina no conjugada, pero en casos severos puede ser evidente desde el primer día, aumentando el riesgo de

encefalopatía. Su riesgo es mayor que en hiperbilirrubinemia no hemolítica, ya que puede haber otras complicaciones (anoxia, acidosis). En estos niños frecuentemente hay hipoglucemia debido al hiperinsulinismo e hipertrofia de los islotes pancreáticos. Las complicaciones agudas son bradicardia transitoria, cianosis, vasoespasmo transitorio, trombosis y apnea con bradicardia. (Romero D, 2005)

El *kernicterus* se refiere a las consecuencias neurológicas de la deposición de bilirrubina no conjugada en el tejido cerebral. Pueden ocurrir daños subsecuentes y cicatrices de los ganglios basales y de los núcleos del tronco encefálico. Un diagnóstico temprano ayuda en un mejor manejo de la enfermedad, resultando en valores de bilirrubinas totales menos elevadas y tiempo de fototerapia más cortos con una menor frecuencia de exanguinotransfusión e incluso un menor gasto en análisis de laboratorio; además de menor tiempo de permanencia en el centro hospitalario y menor manipulación del neonato. (Vallejos V, 2018)

## **7.6 Factores Que Inciden En La EHRN**

Para que se produzca la EHRN es necesario que el antígeno codificado por el gen paterno sea capaz de poseer fuerza en su expresión y ocupar un gran número de sitios antigénicos sobre la membrana del hematíe, estimular la formación de un anticuerpo de clase IgG, exceptuando en la EHRN por incompatibilidad ABO.

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 hematíes fetales (López de Roux, 2000).

Los factores de riesgo para que se produzca la inmunización son: amenaza de aborto, procedimientos invasivos (punción de vellosidades coriales/amniocentesis), parto instrumental o cesárea, placenta previa sangrante, embarazo ectópico; utilización de dosis innecesarias de drogas occitócicas que se utilizan para la inducción al trabajo de parto a término, para evitar o controlar la hemorragia post-parto o post-aborto y evaluar el estado fetal en embarazos de alto riesgo; versión cefálica externa maniobra que consiste en girar al feto y pasarlo de una posición podálica (de nalgas) a cefálica (de cabeza), traumatismo abdominal durante 3er trimestre, masajes uterinos y maniobra de Kristeller (se ejerce presión con los antebrazos la parte superior del útero



coincidiendo con el pujo o la contracción uterina de la madre al momento del parto) que se considera de mucho riesgo por sus múltiples consecuencias para el bebe; alumbramiento manual, drogadicción endovenosa, desprendimiento de placenta normoinserta (separación parcial o completa de la placenta en la decidua uterina que provoca hemorragia interna) que ocurre entre la semana 20 de gestación y el momento del nacimiento (MSA, 2010).

Los factores de predisposición a la hiperbilirrubinemia neonatal son: mayor número de eritrocitos, menor sobrevivencia del glóbulo rojo, eritrocitos envejecidos en proceso de destrucción, ingesta oral disminuida, escasa flora intestinal (mayor circulación entero-hepática), insuficiente funcionalidad hepática, sangrados y/o hematomas y ausencia de placenta. (Mazzi, 2005)

## **7.7 Diagnóstico**

Desde que se tuvo conocimiento de la EHRN, esta ha sido objeto de preocupación de obstetras, neonatólogos y hemoterapeutas. Actualmente se dispone de un arsenal de métodos diagnósticos y terapéuticos que permiten la prevención, el diagnóstico precoz y su tratamiento efectivo, por eso siempre que se sospeche la posibilidad de esta enfermedad es preciso determinar los anticuerpos involucrados y su importancia clínica, para de esta forma contribuir a disminuir su incidencia y morbimortalidad. (Lopez de Roux, 2000)

Es de enorme importancia realizar pruebas tempranas en el embarazo para encontrar antecedente de isoimmunización y así detectar embarazos con alto riesgo de hemólisis en el feto o en el recién nacido; así como conocer el comportamiento clínico de los aloanticuerpos contra los diferentes subgrupos e iniciar lo más pronto posible el tratamiento.

### **7.7.1 Métodos Diagnósticos.**

Robert Royson Amos (“Robin”) Coombs nació en 1921 en Londres, dedicó su vida y trabajo al departamento de patología en la universidad de Cambridge. Falleció en 2006. Coombs, Mourant y Race publicaron su trabajo en *Lance* y en *British Journal on Experimental Pathology* en 1945-1946, sobre el uso de anticuerpos de conejo contra IgG para detectar eritrocitos cubiertos con IgG. En poco años la “prueba de antiglobulina” o “Prueba de Coombs” se adoptó virtualmente en los laboratorios de hematología y servicios de transfusión de sangre de todo el mundo, permaneciendo como “prueba de oro” hasta la fecha. (Arbeláez C, 2009)

La prueba de Coombs directa (CD) es uno de los complementarios que se realiza a los recién nacidos cuando se sospecha isoinmunización de grupo sanguíneo entre la madre y el feto. A diferencia de la isoinmunización Rh en los casos de conflicto ABO, no siempre es positiva, esto depende de los reactivos usados en cada laboratorio (Hernández M, 2017).

La prueba de Coombs directa generalmente es negativa, a pesar de que un anticuerpo IgG anti-A o anti-B puede ser eluido de los eritrocitos del recién nacido. En ocasiones el Coombs Directo es positivo y muchos investigadores coinciden en plantear que en la EHRN-ABO los neonatos que presentan un CD positivo generalmente son hijos de madres cuyo nivel de anticuerpos en suero es alto  $\geq 256$  (Villegas D, 2007).

La inclusión de la prueba de Coombs directa en el tamiz neonatal permite la intervención temprana con fototerapia profiláctica o la predicción del rebote de la hiperbilirrubinemia posterior a la suspensión de la fototerapia; está recomendada por su beneficio y protección al recién nacido, a la familia y al sistema de salud en sí mismo (Baptista H, 2009).

Existen diferentes técnicas de diagnóstico:

**Aglutinación:** Tiene como propósito identificar previamente la presencia de un antígeno y como los anticuerpos se adhieren a ellos por medio de la combinación de antígenos solubles con anticuerpos particulados en un medio acuoso que contiene electrolitos, formando agregados visibles micro y macroscópicamente; es decir se forman grumos de eritrocitos ([www.cun.es/diccionario-medico/términos/aglutinación](http://www.cun.es/diccionario-medico/términos/aglutinación)).

Bajo el principio de cargas eléctricas que mantienen los eritrocitos separados unos de los otros (25 nanómetros) lo que se denomina potencial Z. La longitud de la molécula de IgM es aproximadamente de 100 nanómetros y por lo que puede aglutinar glóbulos rojos suspendidos en solución salina. La molécula de IgG es menor de 25 nanómetros y se adhiere al antígeno (sensibilización) pero no produce aglutinación visible. Para poder demostrar dichos anticuerpos IgG es necesario disminuir el potencial zeta y esto se logra con el uso de suero antiglobulina o suero de Coombs, albúmina, enzimas, etc. Ambos anticuerpos IgG e IgM pueden fijar complemento sin causar hemólisis. Las enzimas (Ej. Papaína, bromelina, etc.) remueven el ácido siálico de la membrana de los eritrocitos y por lo tanto disminuye la carga negativa y con ello el potencial Z. (Grispan, 2013)

**La hemolisis:** Algunos anticuerpos cuando reaccionan contra antígenos o grupos sanguíneos específicos y producen por consiguiente lisis de los eritrocitos. Estos anticuerpos se llaman hemolisinas. (Omeñaca, 2008).

La hemolisis es la liberación de la hemoglobina por destrucción de los glóbulos rojos frágiles por medio de medición de su capacidad de resistencia a la hinchazón en una suspensión de sangre de conejo o solución salina tamponada y es visible después de centrifugación, la concentración de hemoglobina indicada por la coloración roja en plasma o suero se determina midiéndola espectrofotométricamente. (www.ivami.com)

**La inhibición:** Es un métodos sensible y específico para la identificación de pequeñas cantidades de antígeno soluble en la sangre o en otros líquidos de los tejidos. Consiste en la acción que ejercen anticuerpos específicos contra el antígeno hemoaglutinante. (Omeñaca, 2008).

Ciertas sustancias antigénicas solubles se utilizan para neutralizar anticuerpos que pueden causar dificultad en la identificación de la especificidad de otros anticuerpos no neutralizables. (Cortez A, 2014)

**Precipitación:** Reacción que ocurre al combinar un anticuerpo, por lo menos divalente con un antígeno soluble y eso conlleva a la formación de agregados que precipitan en un punto de concentración optima entre ambos, se produce cuando un antisuero es mezclado con un antígeno inmunizante. (Omeñaca, 2008).

**RIA (radioinmunoensayo):** Es una técnica que usa anticuerpos para detectar y cuantificar la cantidad de antígenos o analitos en la muestra. (Omeñaca, 2008). Se basa en la formación específica de los complejos antígeno-anticuerpo, lo que lo dota de una gran especificidad, unida a la gran sensibilidad de los métodos radiológicos.

Este método se basa en la competencia existente entre el anticuerpo no marcado y una cantidad conocida del antígeno marcado para formar los complejos Ag-Ac. Con estos componentes (Ag, Ag\* y Ac) puede realizarse el ensayo en el que, manteniendo constante la cantidad de Ag\* y Ac, se observará que a mayor cantidad de Ag menos Ag\* queda unido a la cantidad fija de Ac (y, por lo tanto, se medirá menos radiactividad), lo que permitirá relacionar la radioactividad con la concentración de Ag de la muestra. (<https://revistaendocrino.org>)

**ELISA (Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas):** Es una técnica que usa enzimas con sustratos ligados a anticuerpos para detectar y cuantificar la cantidad de antígenos o analitos en la muestra. (Omeñaca, 2008). Es un tipo de ensayo que usa antígenos purificados o recombinantes que se inmovilizan en una microplaca de 96 pocillos, directamente o a través de un anticuerpo dirigido contra una región no polimórfica de la molécula en la que residen los aloantígenos correspondientes. (Cortez, A 2014)

**Absorción y elución:** Es una de las técnicas más satisfactorias para la determinación del sistema ABO y puede también utilizarse para el sistema Rh. (Omeñaca, 2008).

Consiste en remover un anticuerpo al ponerlo en contacto con células positivas para el correspondiente antígeno. Luego de ocurrida la adsorción, se separa el suero de las células; el suero es evaluado para detectar la especificidad del anticuerpo o los anticuerpos no adsorbidos. También es posible eluir los anticuerpos que se fijaron a la membrana celular y evaluar su especificidad. Cuando hay alguna especificidad conocida en una mezcla de anticuerpos, se prefiere utilizar células que los puedan adsorber para dejar libres a los no conocidos. Usualmente se utiliza igual volumen de suero y de células lavadas, pero para aumentar la posibilidad de captación de anticuerpos puede incrementarse la proporción celular. La elución disocia los anticuerpos fijados a la membrana celular. Para ello se utilizan métodos físicos o químicos dependiendo del tipo de investigación. Una vez obtenido el eluido, se evaluará a través de un panel de células. Es frecuente utilizar la adsorción y elución como procedimientos combinados. (Cortez A, 2014)

Son la aglutinación y la hemólisis las más utilizadas para el estudio de antígenos eritrocitarios. En etapa prenatal las pruebas diagnósticas son: +ABO, fenotipo R, D débil (Rh negativo) y determinación de Ag Kell (Omeñaca, 2008).

En 1973, Romano y otros demostraron que la prueba de antiglobulina directa (PAD) usada como diagnóstico de EHRN por incompatibilidad ABO puede resultar negativa aun cuando presente enfermedad hemolítica severa; este fenómeno es debido a que existen pocas moléculas de IgG anti-A o anti-B sensibilizando los eritrocitos del recién nacido (menos de 220 moléculas de IgG por hematíe) La elución de anticuerpos de las células rojas del recién nacido para enfrentarlas a células A ó B es otra técnica que se aplica en el estudio de esta entidad, cuando la

PAD es negativa. También se realiza la prueba de autoaglutinación de glóbulos rojos, la cual es para estos casos siempre positiva (López de Roux, 2000).

El antígeno o sistema Kell descubierto en 1946 es de primordial importancia en la medicina transfusional y en EHRN, conociéndose hasta 25 antígenos Kell. Un recién nacido con enfermedad hemolítica anti-K presenta anemia severa sin reticulocitosis e hiperbilirrubinemia por lo que se diagnóstica por titulación del anticuerpo en sangre materna, fetal y líquido amniótico (Crespo D, 2020).

Pepperell y otros en 1977 reportaron que de 5 niños, 1 nació muerto y 2 desarrollaron un hidrops fetal. Si se compara con casos de EHRN por anti-D, el porcentaje de reticulocitos es mucho más bajo que las cifras de Hb. Además, se han encontrado casos que desarrollan hidrops fetal a pesar de que los niveles de bilirrubina en líquido amniótico indican enfermedad hemolítica leve o moderada. La posible explicación de este fenómeno indica que al actuar sobre precursores de células rojas, causa más anemia que ictericia (López de Roux, 2000).

En las pruebas de confirmación a la madre se realiza la tipificación ABO y Rh más panel selecto de aloanticuerpos maternos; en el feto o recién nacido tipificación ABO y Rh, PCD, hemoglobina y hematocrito de cordón (cordocentesis); para evaluación del grado de anemia fetal se realiza, bilirrubina indirecta de cordón y conteo de reticulocitos. En sangre de cordón se deberá realizar: grupo, Rh y Coombs directo, Hto, Hb, plaquetas, bilirrubina, proteínas totales, albumina. Debe estar preparada la sangre, de las mismas características que las descritas para el feto y cruzada con la madre (Omeñaca, 2008).

La espectrofotometría de bilirrubina en líquido amniótico permite la observación de la relación entre gravedad de la enfermedad y coloración amarilla del líquido amniótico, llevó primeramente a Bevis y luego a Liley en 1961 a establecer que el pigmento presente en el líquido amniótico es bilirrubina indirecta, que es posible cuantificarla y que se correlaciona inversamente con el hematocrito fetal. La técnica requiere la obtención de líquido amniótico por amniocentesis guiada por ultrasonido evitando el paso transplacentario (Insunza, 2011).

Sin embargo, la realización de esta técnica tiene riesgos como: sin embargo, la realización de esta técnica tiene riesgos como: las mujeres pueden experimentar calambres, hemorragias o pérdida de líquido amniótico. También hay un riesgo mínimo de infección. El riesgo de aborto

espontáneo suele ser de menos del 1 por ciento luego de realizar una amniocentesis en el segundo trimestre del embarazo. Lesiones al bebé, aunque es poco frecuente que sean graves, así como el ingreso de sangre de este al torrente sanguíneo de la madre. Las infecciones uterinas son raras, aunque si la mujer tiene una infección como VIH, hepatitis C o toxoplasmosis podría transferirla al bebé durante el procedimiento (Mayo Clinic, 2022)

Los niveles séricos de bilirrubina indirecta al diagnóstico dieron una media de 12,7mg/dl con bilirrubina indirecta. Según una investigación de la Dra. Cobas en 2009 sobre predicción precoz de hiperbilirrubinemia grave en recién nacido con isoimmunización ABO, la bilirrubina indirecta dosificada entre 24 y 36 horas de vida guarda relación con el desarrollo de hiperbilirrubinemia grave entre el segundo y séptimo día de vida. Su estudio plantea que en los recién nacidos que presenten bilirrubina indirecta superior a 8.75 mg/dl la posibilidad de desarrollar hiperbilirrubinemia grave es elevada (Hernández M, 2017).

Por lo que la medición de la velocidad máxima del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media (VSM-ACM) mediante el estudio Doppler, es actualmente la técnica predictora de riesgo de anemia fetal y el método principal de control y seguimiento en las pacientes aloimmunizadas catalogadas como de riesgo para EHFN, desplazando la amniocentesis con estudio espectrofotométrico del líquido amniótico y disminuyendo en 70% la necesidad de procedimientos invasivos (Rivas G, 2021).

La técnica de **ELAT (Enzyme-Like Antiglobulin Technique)**, es una técnica alternativa a la titulación que permite cuantificar la cantidad de anticuerpos materno. El título de 128 es equivalente a 15U/ml, y por debajo de este valor tampoco suele haber afectación fetal.

Mientras el título se mantiene por debajo de 128 (15 U/ml), se debe de investigar el fenotipo del padre y/o de determinar el grupo Rh (D) fetal si ya se han superado las 12 semanas de gestación. El objetivo es confirmar la existencia de una incompatibilidad materno-fetal antes de que el título alcance un nivel crítico. Si el título se ha mantenido estable y por debajo de 128, la gestante podrá ser asistida en un parto espontáneo. (Muñiz E, et al 2008)

La cuantificación del anticuerpo materno mediante técnica de ELAT en microgramos/ml tiene una buena correlación con la gravedad de la enfermedad y ayuda en gran manera a su manejo. Hasta hace poco tiempo la única posibilidad que existía para conocer el Rh fetal era la obtención

de células fetales mediante funiculocentesis (método de elección cuando es imprescindible conocer el grado de anemia fetal) y su determinación, posteriormente se pudo determinar el gen en las células obtenidas por amniocentesis. Hoy día la práctica habitual es determinar genéticamente el Rh fetal mediante amplificación por PCR en partículas de ADN fetal extraídas del plasma materno, lo que facilita enormemente la prueba evitando los procedimientos invasivos (Omeñaca F, 2008).

Sin embargo, como los leucocitos fetales pueden sobrevivir en la circulación materna durante varios años luego del nacimiento este hecho presenta la probabilidad de enfrentarse a resultados falsos positivos. Técnicamente es muy difícil separar los leucocitos fetales de los maternos. Igualmente, la estrategia de amplificación directa puede generar falsos negativos debido al bajo número de células fetales presentes en la circulación materna (Baptista H, 2004).

La posibilidad de utilizar **pruebas moleculares** para realizar la genotipificación RhD del feto, empleando como fuente de ADN fetal el plasma de la madre gestante, es un método con resultados tan alentadores que en algunos países esto ya se ha convertido en una práctica rutinaria, en los casos que así esté indicado. Adicionalmente, el establecimiento del genotipo RHD del padre – mediante pruebas de biología molecular y a partir de una muestra de su sangre periférica– constituye otra herramienta de reciente desarrollo, mínimamente invasiva, pero muy útil e informativa para identificar a las madres Rh(–) gestantes que se encuentren en riesgo de sensibilización a RhD; e incluso para identificar entre las madres Rh(–) ya sensibilizadas a RhD, aquellas que gestan un bebé Rh(+), y por tanto, poseen un alto riesgo de ocurrencia de la EHRN-Rh. (Cortez, A. 2014)

## **7.8 Tratamiento**

Hoy en día el interés se centra en la mejora de las medidas preventivas y en la atención de los casos residuales en centros de referencia para su mejor manejo y tratamiento, además del estudio en parejas que conociendo su condición se sometan a estudios para evitar complicaciones en su futuro embarazo y recién nacido (Omeñaca F, 2008).

### **7.8.1 Tratamiento Profiláctico**

Se investiga que para un problema común en las parejas donde el varón es RhD positivo y la mujer, isoinmunizada es Rh negativo y se desea establecer el estado de cigocidad del varón para

estimar las probabilidades o no de que ambos tengan un hijo Rh negativo. Por lo que se tiene una esperanza para estas parejas, especialmente con el advenimiento de las técnicas de PCR en tiempo real o ELISA basada en PCR, mediante las cuales será posible establecer el efecto de la dosis del gen RhD en el varón (Baptista H, 2004).

En una de las últimas revisiones sistemáticas realizadas en Medline en la Cochrane Collaboration se concluyó que la administración antenatal de 100 microgramos (500 UI) de IgRh puede reducir el riesgo de sensibilización materna a 0,2%, sin la aparición de efectos adversos, confirmando una vez más la importancia de la inmunoprofilaxis antenatal. En EEUU e Inglaterra difieren en la administración de IgRh antes de la semana 1 de gestación en la que ha ocurrido un aborto espontáneo. Los estadounidenses aducen, sin basarse en evidencia, que se puede administrar puesto que la aloinmunización por aborto espontáneo antes de la semana 12 es muy rara; los ingleses no recomiendan la administración de IgRh en abortos espontáneos cuando ocurren antes de la semana 12 de gestación. Por lo que no existe un protocolo profiláctico en las que se produzca aborto espontáneo antes de la semana 12 de gestación. (Cortes A. 2014)

La profilaxis de aloinmunización se realiza con la administración de 300  $\mu$ g de anticuerpo anti-Rh IgG (D) en mujeres Rh negativas. En todos los sistemas de grupos sanguíneos, existe la posibilidad de incompatibilidad materno-fetal; sin embargo, para causar EHRN, el antígeno debe estar bien expresado en los glóbulos rojos del feto, siendo capaz de producir anticuerpos IgG (Furlan M, 2015).

Para evitar el fallo de profilaxis se estableció en el Hospital infantil La Paz de Madrid España que toda madre Rh negativa no sensibilizada debe recibir profilaxis en la 28 semana y en las primeras 72 horas después del parto. También después de un aborto, mola, amniocentesis, biopsia corial y cualquier otro procedimiento intraútero. (Omeñaca, 2008)

En Argentina la Inmunoprofilaxis con IgG Rh ha permitido una disminución de la incidencia, pero consideran estar lejos de los logros alcanzados en países más desarrollados. Si bien existen normas para la prevención, su cumplimiento es parcial o no son lo suficientemente claras como para ser efectivas; por lo que recomiendan controles inmunohematológicos de todas las gestantes y los neonatos y la administración de IgG Rh sea obligatoria; el aborto ilegal es otra de las situaciones que condiciona el cumplimiento de medidas preventivas; los estudios



inmunoematológicos deben ser efectuados en Servicios de Medicina Transfusional, y garantizar la calidad de los resultados; está científicamente comprobado que la prevención de la aloinmunización tiene un costo muy inferior al de los tratamientos pre y postnatales de la enfermedad hemolítica perinatal por Rh. (MSA, 2010)

En solo 50 años la EHRN por isoinmunización anti D pasó de ser una enfermedad sin etiología conocida, incurable y no prevenible, a la situación actual en que por las técnicas de prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento especializado tiene baja incidencia y altas expectativas de sobrevida, incluso en los casos más severos. (Insunza A, 2011)

### ***7.8.2 Tratamiento Prenatal Y Posnatal***

La ligadura oportuna de cordón aplicado en recién nacidos de bajo riesgo es una conducta que ha demostrado beneficios en los recién nacidos de término y pretérmino. Existe evidencia que demuestra beneficios en los recién nacidos que sufren anemia secundaria a aloinmunización materna. En este grupo de pacientes la ligadura oportuna de cordón ha demostrado beneficios significativos en los niveles de hemoglobina desde el nacimiento, sin aumento en los niveles de hiperbilirrubinemia, y disminución en los requerimientos de transfusión de glóbulos rojos. (Rivas G, 2021).

La fototerapia es el principal método para el tratamiento de la ictericia. En casos refractarios a fototerapia intensiva. Los recién nacidos con diagnóstico de hiperbilirrubinemia por isoinmunización ABO son tratados con fototerapia; siendo esta la primera opción de tratamiento, tiene pocos efectos adversos, es la más benigna y suele reducir la bilirrubinemia entre 1-2mg/dl entre 4 y 6 horas. (Hernández M. 2017).

Frente a la hiperbilirrubinemia será la fototerapia la terapia de primera elección y en aquellos casos graves debe hacerse (fototerapia intensiva) no solo con la luz convencional (luz azul) sino también con luz fría (fibra óptica) que se complementan (Omeñaca, 2008).

En los casos en que no se obtiene el resultado esperado es necesario emplear otras opciones de tratamiento tales como el uso de inmunoglobulina endovenosa y la exanguinotransfusión, la cual se debe administrar con precaución por los efectos adversos que puede ocasionar; es por ello que aún se discute su eficacia en el tratamiento de la enfermedad hemolítica. La exanguinotransfusión

es una opción de tratamiento que reduce los niveles de bilirrubina en la circulación y ayuda a eliminar los anticuerpos maternos. Esta no está exenta de complicaciones como: hipocalcemia y trombocitopenia. Además pueden existir reacciones de hipersensibilidad, sepsis, daño vascular inducido por catéter, hipotensión arterial y enterocolitis necrosante. (Hernández M, 2017)

La necesidad de exanguinotransfusión es rara 1 entre cada 1000 a 5000 casos. Existen reportes en la literatura de que los neonatos afectados por la EHRN-ABO que necesitan exanguinotransfusión siempre presentan un CD positivo (Villegas D, 2007)

Si el recién nacido presenta anemia severa y amerita una exanguinotransfusión, esta debe realizarse utilizando glóbulos de grupo O, suspendidos en plasma de grupo AB, preferiblemente de un donante ABH (López de Roux, 2000)

Salmoral, 2007 afirma que la ictericia después del nacimiento es de tipo indirecto y si la bilirrubinemia directa sobrepasa los 3mg / 100ml, indica compromiso hepático. Otra literatura sostiene que para que se considere bilirrubinemia de alto riesgo la bilirrubina sérica se encuentra en 5 mg/dl o superar el percentil 75 utilizando el nomograma de Bhutani, instrumento de apoyo en la toma de decisiones para aplicar fototerapia y exanguinotransfusión. Este monograma permite evaluar sobre potenciales evoluciones de mayor o menor riesgo en recién nacidos considerando siempre las horas de vida del recién nacido como potencial riesgo, unido siempre al adecuado juicio clínico. (Vallejos V, 2018)

El tamizaje de las bilirrubinas séricas por método transcutáneo es una estrategia utilizada desde octubre del 2015 en hospitales de Panamá en la sala de neonatología con el fin de captar de manera temprana los recién nacidos con enfermedad hemolítica del recién nacido; la utilización de los bilirrubinómetros transcutáneos ha servido para disminuir el uso excesivo de toma de bilirrubinas séricas mediante punciones innecesarias. (Vallejos V, 2018)

La eficacia de la inmunoprofilaxis basada en una dosis adecuada de anti D y en la inyección de inmunoglobulinas dentro de las 72 horas posteriores a un episodio potencialmente inmunizante es vital para evitar la EHRN en embarazos posteriores (Rivas G, 2021)

Si la paciente no ha recibido la profilaxis en las primeras 72 horas pos-evento, ésta puede administrarse hasta cuatro semanas después. Este programa de profilaxis es de consenso

internacional por lo que es aplicado en muchos de los países europeos y de América Latina con ciertas discrepancias en las dosis aplicadas. (Cortés A, 2014)

Con la administración de la gammaglobulina anti-Rh a toda gestante Rh-negativo tras el primer parto, los sangrados o abortos; se ha reducido la enfermedad hemolítica perinatal por esta causa, siendo la más frecuente en la actualidad por la isoinmunización ABO. (Hernández M, 2017)

Cada vez es más común la administración de Ig antiRh antes del parto (a las 28-30 semanas de gestación) para reducir aún más la posibilidad de sensibilización en la madre, además de la administración posparto. Al momento de la administración de la Ig antiRh usualmente se desconoce si el feto es Rh (+) o Rh (-), lo cual obliga a suministrar el material a todas las gestantes Rh (-). Esto hace que en aquellos casos en los que los fetos aun no tipificados sean Rh D (-), la administración de la Ig anti Rh se utilice sin necesidad. Por esa razón algunos laboratorios realizan fenotipificación RhD en el feto, empleando como fuente el ADN fetal en el plasma de la madre gestante. (Cortés A, 2014).

## **7.9 Protocolos De Manejo.**

Desde mediados del siglo xx se conoce que la administración de preparaciones de IgG humana enriquecidas en anticuerpos anti-RhD (a las cuales llamaremos genéricamente “IgRh”) a individuos Rh(-) cuando estos son expuestos a GR Rh(+) previene el evento de sensibilización a RhD y la subsecuente producción de anticuerpos anti-RhD. La utilización de IgRh para prevenir la aloinmunización de madres Rh(-) que se encuentran bajo riesgo de sensibilización a RhD, ha resultado tan exitosa que, luego de su introducción inicial, la incidencia de inmunización en embarazos Rh-incompatibles se redujo en un 90% (de 14% a 1%-2%) en regiones industrializadas del mundo como Norteamérica y Europa; y es actualmente una indicación médica rutinaria.

La administración de la IgG anti D representa un método inmunoproláctico distinto a lo que comúnmente se entiende por inmunoprolaxis o vacunación, pues no inmuniza a la paciente frente al antígeno, dado que lo único que se administra es un anticuerpo para prevenir la aloinmunización. Este modo de actuación requiere que la Ig antiRh sea suministrada cada vez que hay una exposición al antígeno y que la dosis sea suficiente para cubrirlo, lo que depende del volumen de la hemorragia feto-materna (HFM). Muchos hospitales utilizan la técnica de Kleihauer-Betke como método de

detección de la HFM y si ésta es superior a 4 ml emplean la citometría de flujo para cuantificar la HFM y así ajustar la dosis de Ig antiRh. (Cortes, A. 2014)

### ***7.9.1 Protocolo De Manejo A Nivel Nacional.***

Nicaragua, en el 2011 el MINSA en su protocolo para el abordaje de las patologías más frecuentes del alto riesgo cita que “no se cuenta en el ministerio de salud con estadísticas propias de esta patología de manera oficial”; la determinación de grupo y Rh, coombs indirecto y realizar cuantificación de anticuerpos cada 4 semanas. Si los resultado de prueba de CI fuesen negativa, se aplica Ig anti D y se repite la prueba entre las 24-28 y luego entre las 32-35 semanas de gestación, coincidiendo con las atenciones prenatales. En el cónyuge se determina grupo sanguíneo, Rh y cigocidad del padre. Como exámenes complementarios se realiza amniocentesis y VSM-ACM (MINSA 2011)

En su guía clínica para atención al neonato publicada por el MINSA en 2013 ubica como primer paso protocolario el tamizaje neonatal para detección de Enfermedad Hemolítica relacionada con incompatibilidad de grupo y Rh, para así evitar complicaciones de hiperbilirrubinemia neonatal; determinación de grupo sanguíneo materno y fetal (sangre de cordón) posteriormente realización de un hemograma, recuento de reticulocitos, test de coombs, historial familiar, ultrasonidos y Doppler. En los casos de posparto se hace el manejo correcto de la hiperbilirrubinemia y la anemia en el neonato, uso de fármacos para degradación de hem, disponibilidad de paquetes de sangre total reconstituida para exanguinotransfusión e inicio de fototerapia, estos últimos dos tratamientos se aplican en neonatos mayores de 35 semanas de gestación si es necesario, proceder a ferroterapia en los casos que no se aplica transfusión. La madre recibe dosis de inmunoglobulinas intravenosa (MINSA, 2013).

Un estudio de 2019 en el HEODRA León-Nicaragua, afirma se utilizó como terapia la Inmunoglobulina intravenosa, la cual no esa plasmada en el protocolo de atención al neonato publicado por el MINSA en 2015, lo que apoyo disminuyendo la bilirrubina total de manera más eficaz que la exanguinotransfusión, aunque no se tiene evidencia de que esta pueda disminuir la necesidad de exanguinotransfusión en los recién nacidos (Ruiz L, 2019).

### ***7.9.2 Protocolo De Manejo A Nivel Internacional***

En países de occidente como Canadá y Estados Unidos y europeos como Gran Bretaña, la estrategia es de máxima cobertura del riesgo de inmunización anti Rh (estrategia preventiva), mientras que en Francia prefieren limitar la indicación de isoimmunización hasta el posparto o posaborto y después de la realización de maniobras obstétricas, eso debido a la insuficiente cantidad de plasma inmune para implementar la estrategia preventiva (Poissonnier H.M, 2001).

El colegio de ginecología y obstetricia de Francia explica la terapéutica usada en este país para la mujer con incompatibilidad, los métodos diagnósticos y de aloimmunización, aplicando dosis exactas de anti Rh en dosis de 100µg - 500µg si la hemorragia feto-materna es mayor a 5ml de glóbulos rojos. La economía transfusional y la selección de sangre fetocompatible con Rh Kell, ahora obligatoria en Francia para niñas y mujeres en edad fértil, ayuda a prevenir la mayoría de las inmunizaciones de transfusión de Rh c, Rh E y Kell (Poissonnier H.M, 2001).

Italia en su guía de recomendaciones para la prevención y tratamiento para la EHRN hace 31 recomendaciones y aduce que la disminución en la incidencia de aloimmunización y el aumento en la administración de la Inmunoglobulina anti-D en las dosis sugeridas, por la OMS son la clave para que los casos de incompatibilidad sanguínea por Rh sean cada vez menos, además del manejo y tratamiento posparto adecuado, con los análisis y terapia tanto a madre como a neonato (Bennardello F, 2014).

En Guatemala el documento emitido por la OPS y países como Brasil en el documento de actualización de EHRN escrito por Ramos da Silva, su protocolo incluye además de todo lo anterior, Dopple-vecilometria y espectrofotometría de líquido amniótico (OPS, 2015).

## VIII. Conclusión

Los factores que inciden en la EHRN, son variable, desde que la codificación del gen paterno se exprese lo suficiente y estimule la formación de anticuerpos por la cantidad de sitios antigénicos en la membrana de los eritrocitos, además de la incompatibilidad materno- fetal, la cantidad de anticuerpos que atraviesan la placenta , hasta abortos espontáneos y los diferentes procedimientos invasivos.

Los métodos diagnósticos son la clave para proceder en el manejo de la enfermedad y salvaguardar la vida tanto de la madre como del feto, siendo la prueba de Coombs la prueba de oro para el inicio de un esquema de tratamiento; sin embargo, ya es una realidad que las pruebas a nivel molecular podrían tomar su lugar y a través de los hallazgos con esas pruebas moleculares diagnosticar unas semanas de gestación más temprana la enfermedad

En Nicaragua el protocolo de manejo al neonato no contempla la administración de Ig Rh a pacientes con EHRN cuando está demostrado que es eficaz en el manejo de la misma por lo que debería ser actualizado y modernizado en cuanto a las dosis y a las semanas en las que se aplica la vacuna anti Rh, para la mejoría en la atención a las pacientes gestantes, a los recién nacidos y la disminución de usos de recursos en los centros de atención de salud.

Los protocolos se aplican de igual forma en todos y cada uno de los centros de atención de salud a nivel mundial a los que acuden las gestantes y que estos sean los establecidos según los organismos como la OPS/OMS para un mejor manejo, seguimiento y tratamiento tanto a la madre como al recién nacido; principalmente en la dosis aplicadas y la estandarización de las semanas en las que se debe de aplicar esas primeras dosis para evitar futuras complicaciones.

## IX. Referencias Bibliográficas

Arbeláez C. (2009) “Sistema de grupo sanguíneo ABO/ Fundamentos de genética e inmunología para bancos de sangre y medicina transfusional” Medicina y laboratorio. Programa de educación continua certificada Universidad de Antioquia, Colombia. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2009/myl091-2d.pdf

Amniocentesis <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/amniocentesis/about/pac-20392914>. Noviembre 2020

Anemia hemolítica del recién nacido por incompatibilidad del grupo Kell = <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2020/bc202m.pdf>

Baptista González Héctor, et. al (2009) “Utilidad de la prueba directa de Coombs en el tamiz neonatal” Boletín médico Hospital infantil de México.

Baptista González Héctor. (2004) “Actualidades en el sistema Rh-Hr”. México

Bennardello F, et al. (2014) “Recomendaciones para la prevención en el tratamiento de la enfermedad hemolítica del feto y del neonato” Sociedad italiana de medicina transfusional e inmunohematología en colaboración con la Sociedad Italiana de ginecología y obstetricia. Italia.

Caracterización de la anemia hemolítica autoinmune y utilidad de la prueba de antiglobulina directa monoespecífica en el diagnóstico <http://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/246>

Clínica Universidad de Navarra- [www.cun.es /diccionario-médico/términos/aglutinación](http://www.cun.es/diccionario-médico/términos/aglutinación).

Cortés A, et al (2014) “Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad Rh: Profilaxis con gammaglobulina anti-D” Inmunohematología básica y aplicada. 1ra edición. Colombia.

Cortés, A., et al (2014). “Inmunología básica y aplicada” 1ra edición. Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional. Santiago de Cali, Colombia.

Cortés, A., et al (2012). “Aplicaciones y prácticas de la medicina transfusional” Tomo I. Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional. Colombia.

Crespo Smith D. et al. (2020) “Anemia hemolítica del recién nacido secundaria a incompatibilidad del grupo Kell” México.

Cruz A. (2009) “Fisiopatología y Diagnostico de la enfermedad hemolítica del recién nacido” México

Del Amo Aguerri, C., Ormazábal Cundin, M. C., De La Cruz, M. H., Marta, S. O., Benito Galindo, S. M., & Aida , P. B. (1 enero 2022). Enfermedad hemolítica del recién nacido:sistema ABO e incompatibilidades del factor RH. Protocolo de actuación en mujeres embarazadas. *Revista Sanitaria de Investigación*.

[https://revistasanitariadeinvestigacion.com/enfermedad-hemolitica-del-recien-nacido-sistema-abo-e-incompatibilidades-del-factor-rh-protocolo-de-actuacion-en-mujeres-embarazadas/#google\\_vignette](https://revistasanitariadeinvestigacion.com/enfermedad-hemolitica-del-recien-nacido-sistema-abo-e-incompatibilidades-del-factor-rh-protocolo-de-actuacion-en-mujeres-embarazadas/#google_vignette)

Descripción general de la sangre y sus componentes

<https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=overview-of-blood-and-blood-components>.

Edelson , M. F. (2022). *TeensHealth*. <https://kidshealth.org/es/teens/blood-types.html>

Fundamentos del radioinmunoensayo RIA. Enrique Ardila, MD. Revisa ACE Asociación colombiana de endocrinología diabetes y metabolismo, Marzo 2017.

[https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/23/38#:~:text=Fundamentos%20del%20radioinmunoensayo%20\(RIA\),de%20los%20m%C3%A9todos%20radiol%C3%B3gicos](https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/23/38#:~:text=Fundamentos%20del%20radioinmunoensayo%20(RIA),de%20los%20m%C3%A9todos%20radiol%C3%B3gicos).

Furlan, M. S. et al. (2015) “Aspectos inmunológicos de la enfermedad hemolítica del recién nacido” Departamento de farmacia, facultades integradas de Ourinhos, Brasil.

Grísan S (2013) “Grupos ABO y Rh” Revista médica de Honduras.

Grupos sanguíneos (para Adolescentes) - Nemours KidsHealth. <https://kidshealth.org/es/teens/blood-types.html>. Maureen F. Edelson 2018.



Hemocompatibilidad: “Prueba de hemólisis en ISO 10993-4 2018- evaluación biológica de productos sanitarios, selección de ensayos para las interacciones con la sangre. Método ASTM”. Instituto Valenciano de microbiología IVAMI [www.ivami.com](http://www.ivami.com).

Hernández M. et al. (2017). “Isoinmunización ABO en recién nacidos en Pinar del Rio”. *Revista de ciencias médicas del Pinar del Rio, Cuba*.

Importancia del banco de sangre en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (EHFRN) con gestante aloinmunizada por Anti-D. Cataluña, España. [http://www.aneh.es/archives/24\\_congreso/24aneh\\_J24\\_1210.pdf](http://www.aneh.es/archives/24_congreso/24aneh_J24_1210.pdf)

Incompatibilidad por ABO <https://www.msmanuals.com/es/hogar/salud-infantil/problemas-sangu%C3%ADneos-en-el-reci%C3%A9n-nacido/enfermedad-hemol%C3%ADtica-del-reci%C3%A9n-nacido>.

Incompatibilidad Rh: enfermedad hemolítica del neonato inducida por Rh <https://medlineplus.gov/spanish/rhincompatibility.html#:~:text=Se%20llama%20incompatibilidad%20Rh%20cuando,problemas%20durante%20el%20primer%20embarazo>.

Insunza A. et al (2011) “Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negativo” Chile.

KidsHealth. (Julio de 2022). *MedlinePlus*. <https://medlineplus.gov/spanish/rhincompatibility.html>

López de Roux, et al (2000) “Enfermedad hemolítica perinatal”. *Revista de hematología inmunología y hemoterapia* vol 16 n.3. La Habana, Cuba.

Madrigal Q, Carolina. (2014) “Ictericia neonatal” *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica* LXXI

Mayo Clinic. (17 de diciembre de 2022). *Mayo Clinic*. <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/amniocentesis/about/pac-20392914>

Megías Manuel, et al (2018) “Atlas de histología vegetal y animal. Tipos celulares: Eritrocitos” Departamento de biología funcional y ciencias de la salud. Universidad de Vigo, España.

Ministerio de Salud de Argentina - MSA (2010) “Enfermedad hemolítica perinatal control inmunohematológicos y profilaxis”.

Ministerio de Salud de Nicaragua-MINSA (2011) “Protocolo para el abordaje de la patologías más frecuentes del alto riesgo obstétrico” Managua-Nicaragua.

Ministerio de Salud de Nicaragua -MINSA (2013) “Guía clínica para la atención del neonato” Nicaragua.

Montalvo A. C, (2010) “Tejido sanguíneo y hematopoyesis” Facultad de medicina. Departamento de biología celular y tisular. México

Mota M. (2011) “Enfermedad hemolítica del recién nacido” Hospital israelita Albert Einstein. Sao Paulo, Brasil.

Muñiz E. et al (2008) “Protocolo de diagnóstico y prevención de la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido”. Sociedad Española de transfusión sanguínea y terapia celular. España.

Oliveira M, et al (2017) Revista Saúde Multidisciplinar Vol. IV. Facultad Mineirense, Brasil.

Omeñaca Terés F. et al (2008) “Enfermedad hemolítica del recién nacido” Asociación española de pediatría, Madrid, España.

Organización Panamericana de la Salud (2015) “Guía para el manejo integral del recién nacido grave”. Guatemala.

Organización Panamericana de la Salud (2017) “Guía de campo sobre la inmunización materna y neonatal para Latinoamérica y el Caribe” Washington DC, Estados Unidos.

Poissonnier H.M, et. al (2001) “Incompatibilidad eritrocitaria materno-fetal” Colegio nacional Francés de Ginecología y obstetricia. Extracción de actualizaciones en Ginecología y obstetricia Tomo XXV. Paris, Francia.

Protocolo de estudio de la enfermedad hemolítica del recién nacido  
=<https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2005/ims051j.pdf>

Protocolos SEGO (2002) “Protocolo asistencial N° 20 Isoinmunización Rh” Programa Obstetricia ginecológica.

Ramos da Silva, V et al (2014) “Enfermedad hemolítica: El rol de las enfermeras como cuidador y asesor” Revista Paraense de Medicina V28. Sao Paulo, Brasil.

Recomendar pruebas clínicas adicionales para el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune. <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/10792>

Reiriz P. J (2009) “Sistema inmune y la sangre” Escuela de enfermería universidad de Barcelona, España.

Rivas G. et al (2021) “Guía de manejo obstétrico y del recién nacido en madre aloinmunizada” Revista médica del Uruguay.

Romero López D. et al (2005) “Enfermedad hemolítica del recién nacido” Revista médica IMMS. México.

Rueda C, 2019 “Previniendo la Isoinmunización Rh en el silo XXI” Santander, Colombia.

Ruiz L. “Efectividad clínica de la terapia con inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de la enfermedad hemolítica del recién nacido en el HEODRA en el periodo 2017-2019” León, Nicaragua.

Salmoral G. et al (2007) “Eritroblastosis fetal” Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. N° 172.

Santana Daiani (2007) “Enfermedad hemolítica del recién nacido (Eritroblastosis fetal)” Academia de ciencias y tecnología de San José de Rio Preto, Brasil.

Secretaría de Salud. (2012) “Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hemolítica por isoimmunización a Rh en el recién nacido”. IMSS México.

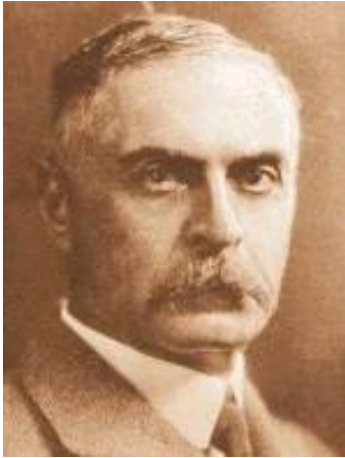
Tesis monográfica, “Complicaciones perinatales en hijos de madres RH negativo atendidas en el hospital Bertha Calderón Roque en el periodo de enero 2017 a diciembre del 2018” <https://repositorio.unan.edu.ni/15416/1/15416.pdf>

Vallejos Lewis V. (2018) “Impacto en el diagnóstico temprano de la enfermedad hemolítica del recién nacido en neonatos mayores de 2kg mediante el tamizaje de la bilirrubinas por método transcutáneo.” Hospital del niño Dr. José Renán Esquivel, Pediatría neonatología. Panamá.

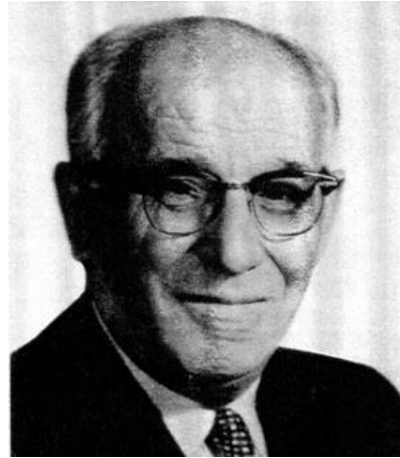
Villegas Cruz Débora, et. al (2007) “Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO” La Habana, Cuba.

## X. ANEXOS

### 10.1 Científicos que contribuyeron al descubrimiento de los grupos ABO y Rh



**Karl Landsteiner (1868-1943)**



**Philip Levine (1900-1987)**



**Alexander Weiner (1907-1976)**



**Robert Coombs (1921-2006)**



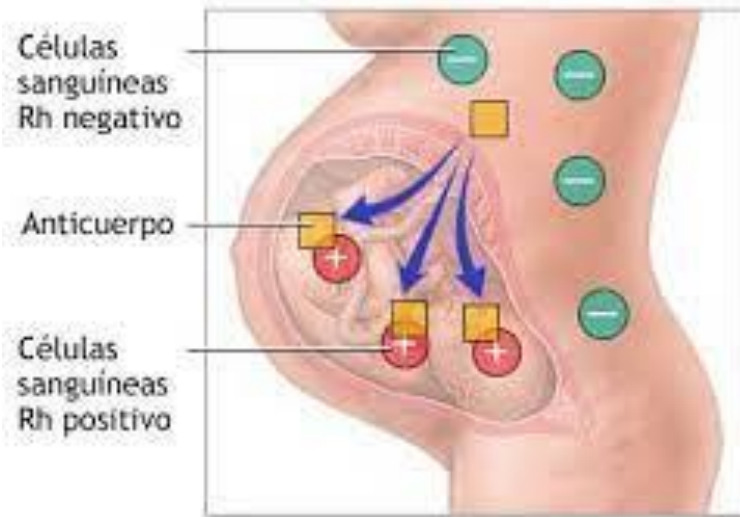
**Ronald A. Fisher (1890-1962)**



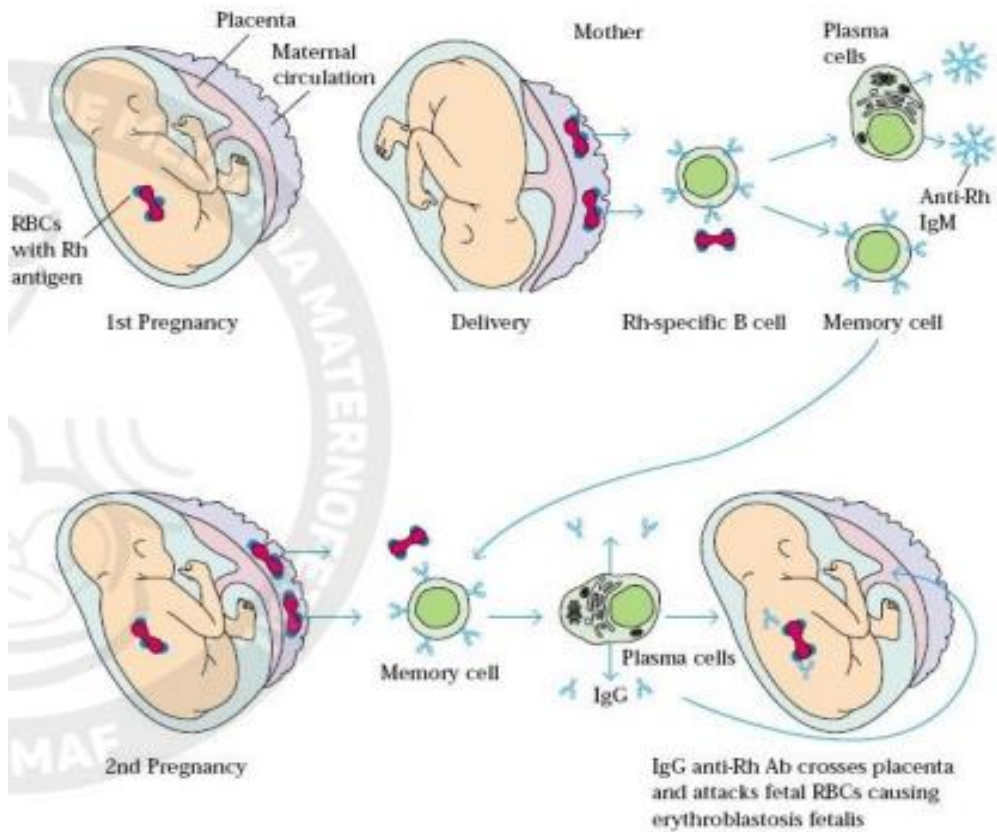
**Robert Russell Race (1907-1984)**

Fuente: <https://www.wikipedia.com>

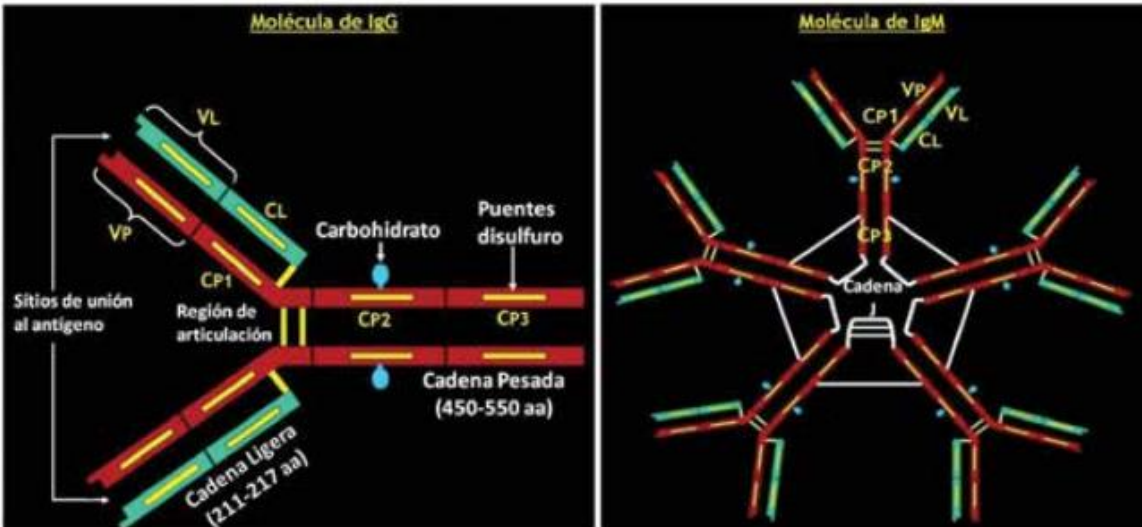
## 10.2 Sensibilización de gestantes



Proceso de sensibilización de eritrocitos maternos y destrucción de eritrocitos fetales. Fuente: Rueda C. 2019

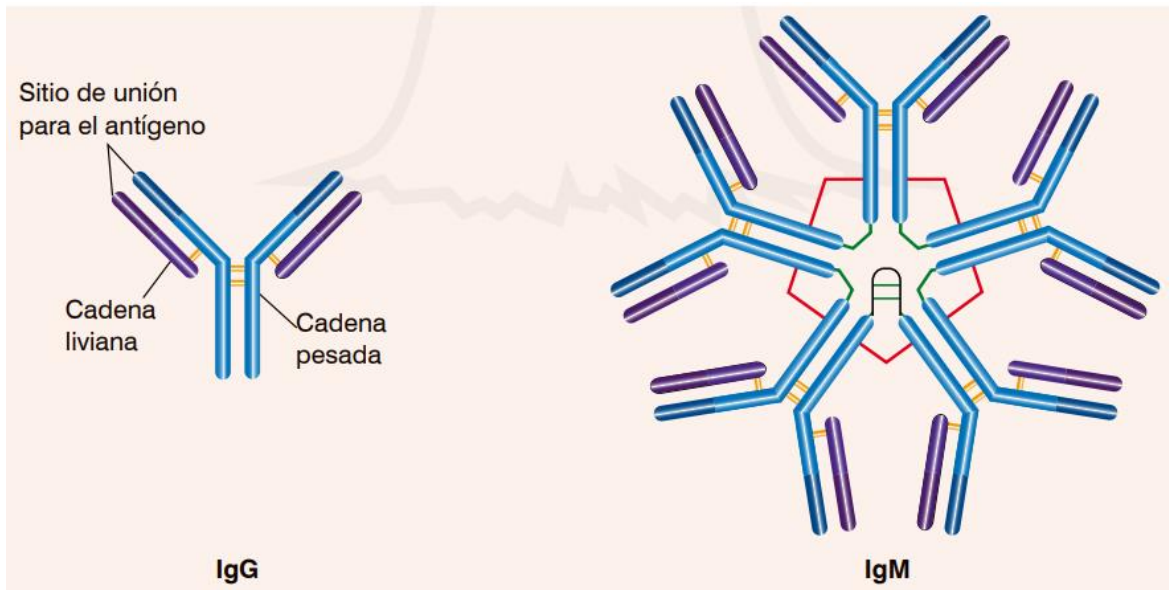


### 10.3 Estructura molecular de la Inmunoglobulinas M y G



Estructura de las inmunoglobulinas de las clases IgG e IgM

Estructura molecular de IgM e IgG. Fuente: Arbelaez,2009

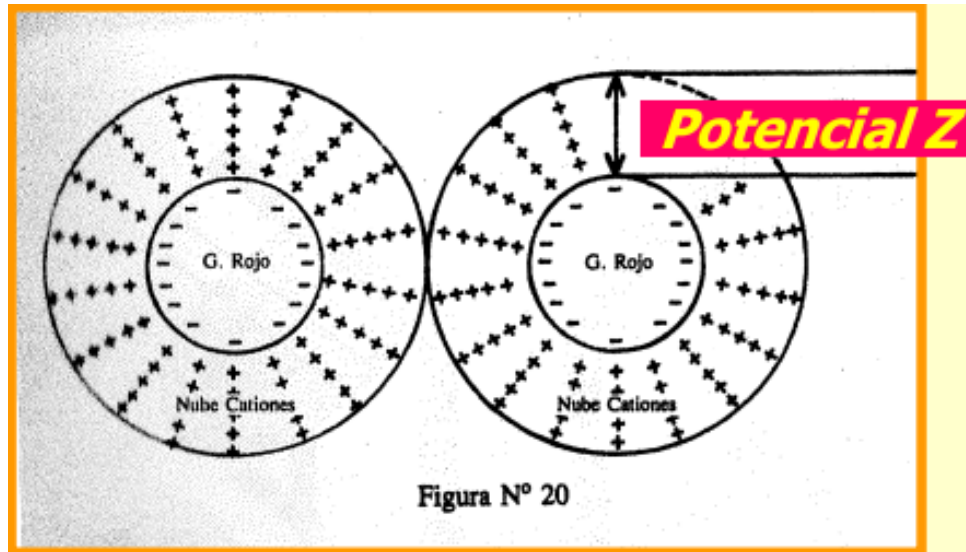


Fuente: Cortez A, 2014

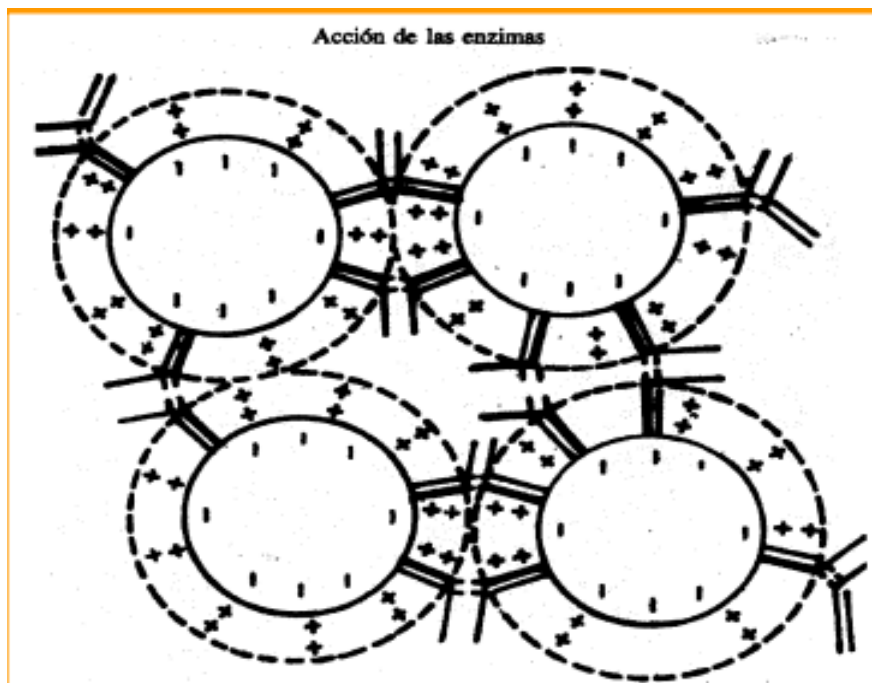


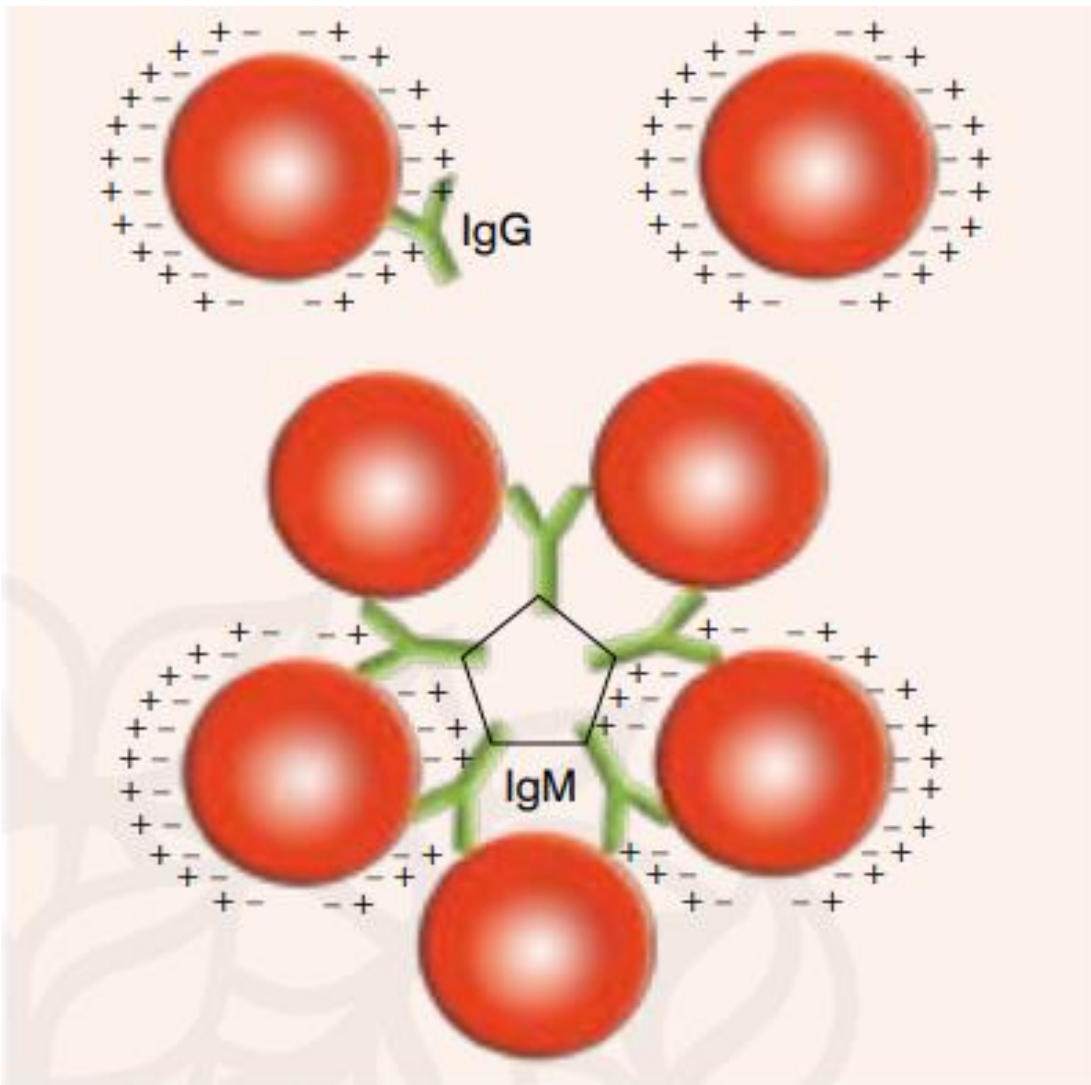






Las enzimas proteolíticas (papaína, Bromelina Tripsina, alumina Bovina) eliminan o disminuyen las cargas positivas de la superficie celular, lo que permite que se aproximen lo suficiente para que se establezcan los puentes de unión por moléculas de IgG. Fuente: Grispan, 2013.





10.5

Potencial Z. Las cargas iónicas en la superficie de los eritrocitos los mantienen separados unos de otros. La molécula de IgG es muy pequeña y no puede servir de puente entre los eritrocitos, como sí lo hace la molécula de IgM.

**Prueba de Coombs Directo por diferentes métodos.**

Prueba convencional en tubo



Micro columna en gel



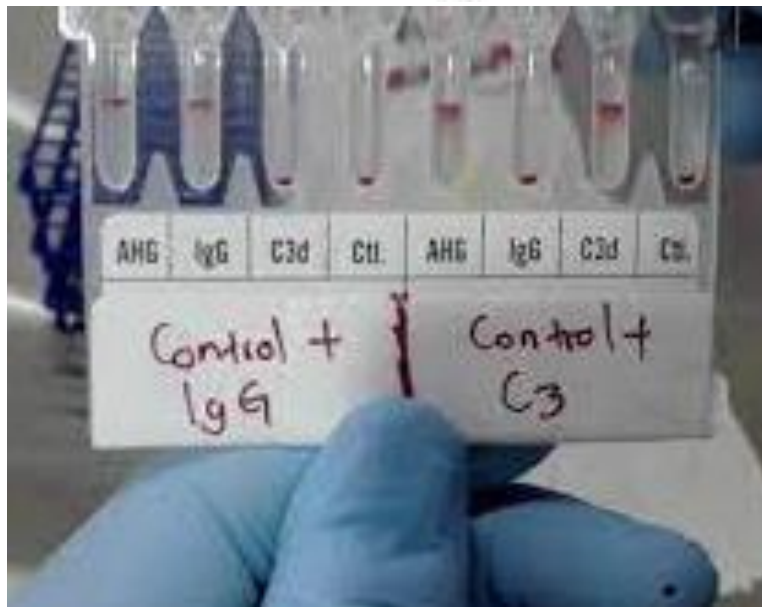
Método en fase solida

Técnicas para realización de test de Coombs Directo



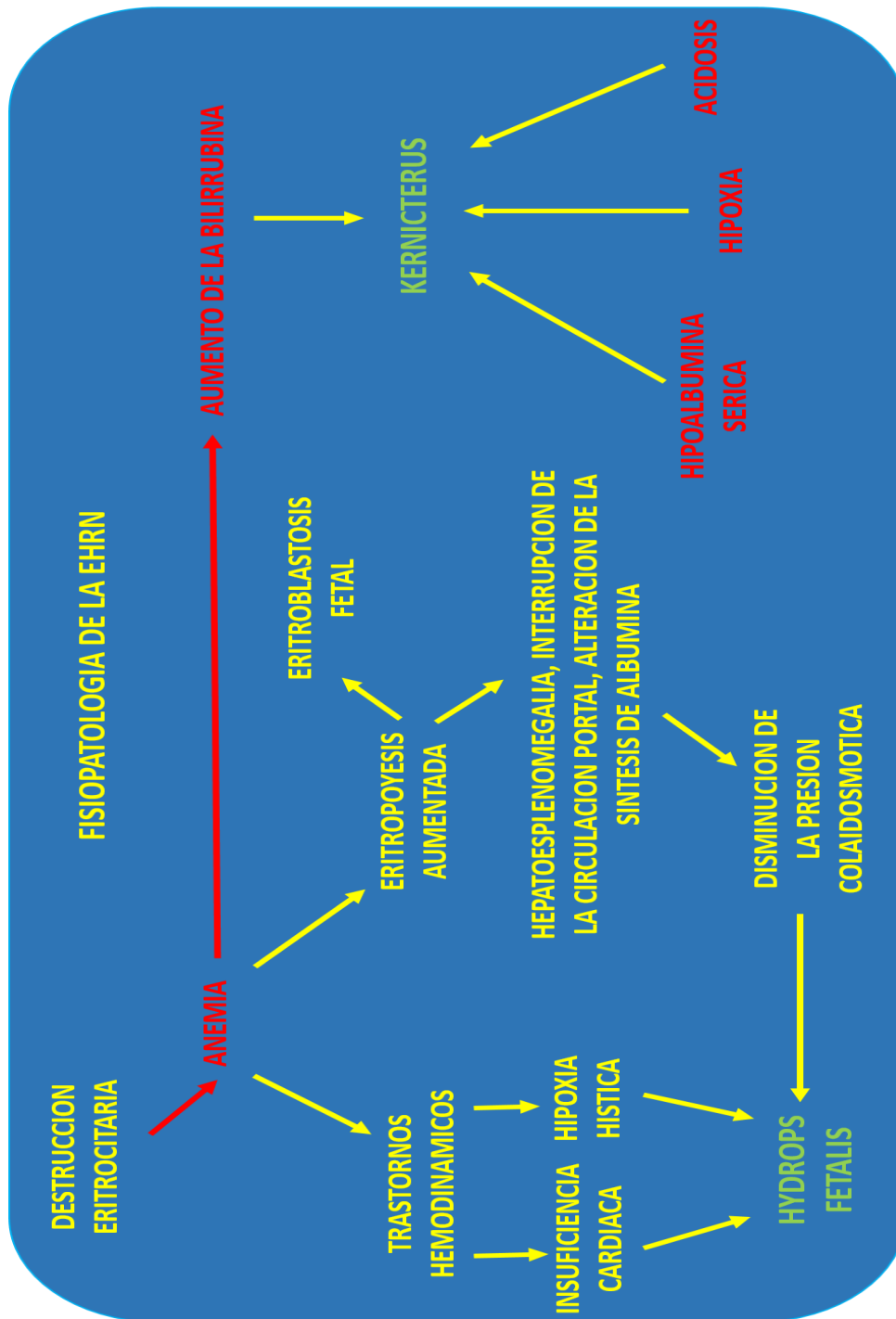
de  
en

Prueba  
tarjeta  
gel



Fuente: Cortez A. 2014

## 10.6 Fisiopatología de la EHRN



Fuente: Sin referencia

**10.6.1 Hidrops fetalis**



Fuente: [www.slideshare.com](http://www.slideshare.com)

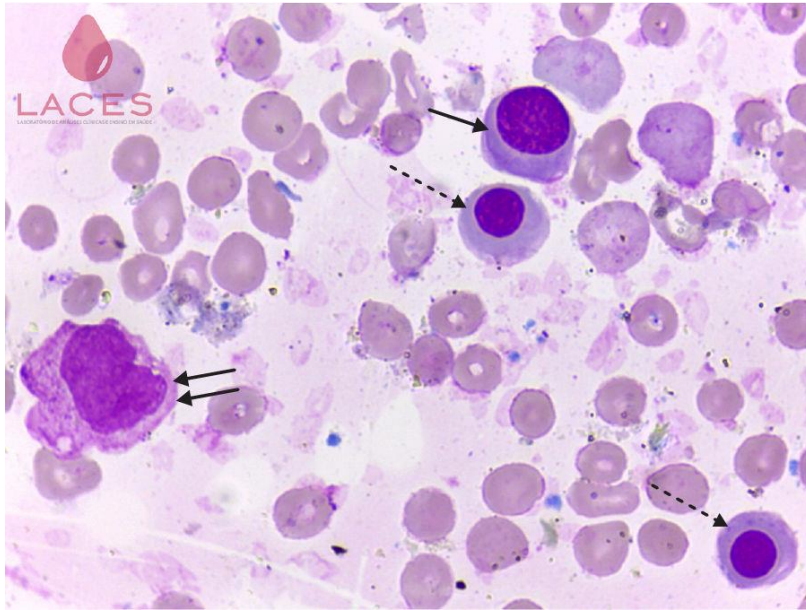
## 10.6.2 Ictericia y Kernicterus



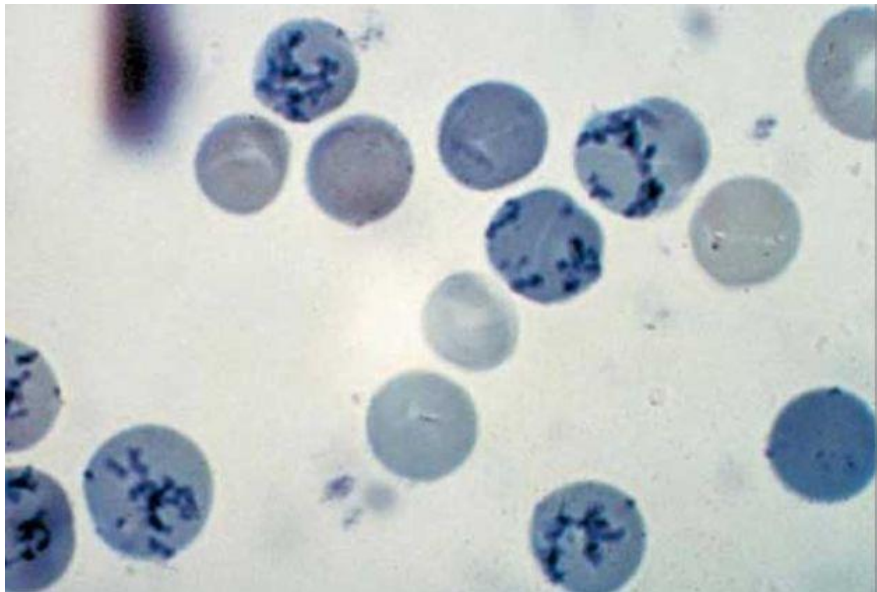
Fuente: [www.medlineplus.com](http://www.medlineplus.com)



### 10.6.3 Anomalías celulares en línea roja.



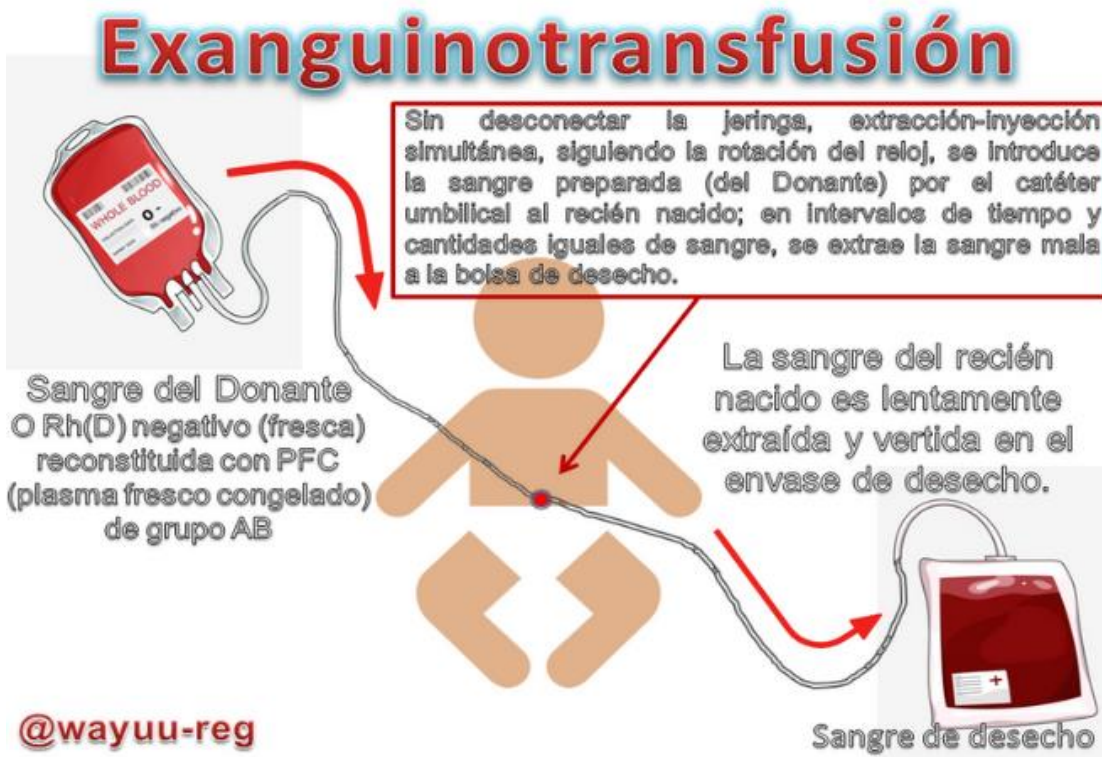
Células inmaduras Eritroblastos. Fuente: [www.msdmanuals.com](http://www.msdmanuals.com)



Conteo alto de reticulocitos. Dependiendo de la gravedad de la anemia se evidencia en frotis la presencia de estas células. Fuente: [www.slideshare.com](http://www.slideshare.com)

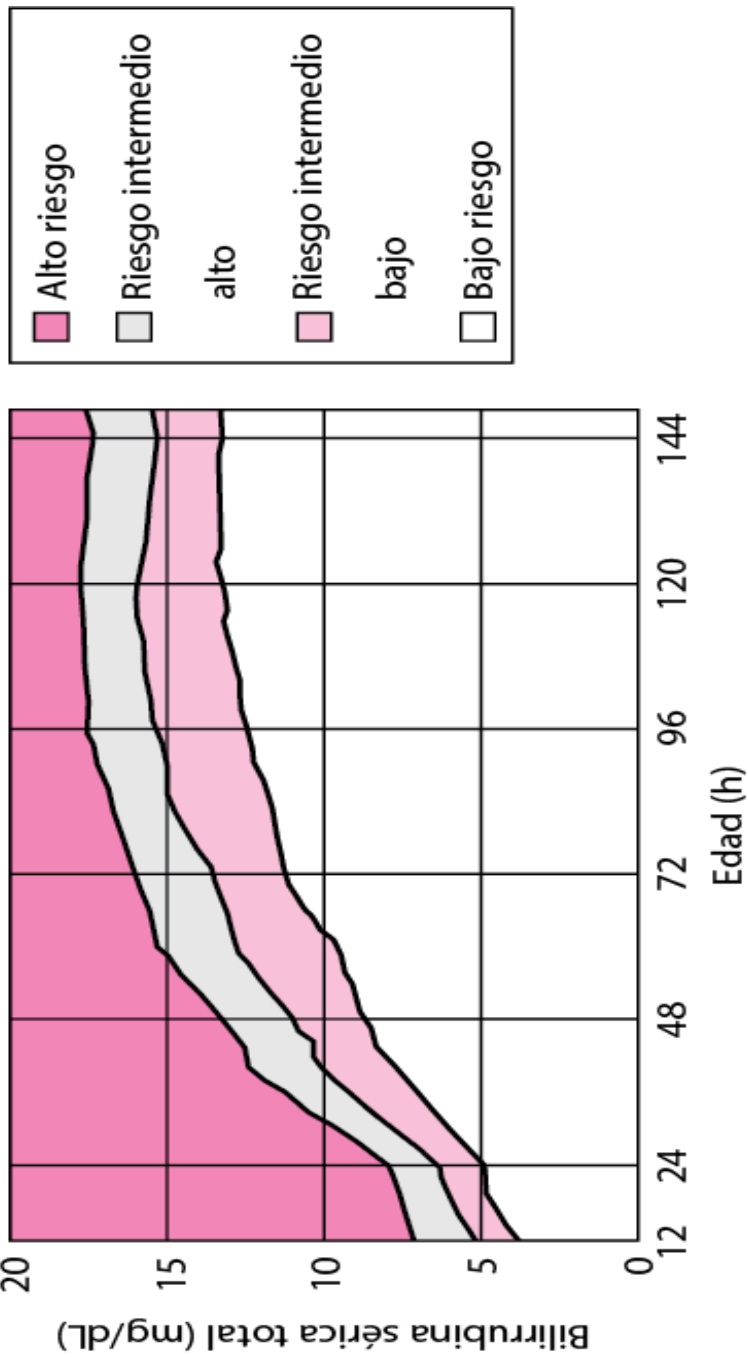
## 10.7 Tratamientos y manejo de EHRN

### 10.7.1 Fototerapia y exanguinotransfusión.





### 10.7.2 Nomograma de Bhutani para manejo de la ictericia



Nomograma de Bhutani se usa como guía para exanguinotransfusión en recién nacidos con edades gestacionales mayores o iguales a las 35 semanas.

Fuente: [www.merckmanuals.com](http://www.merckmanuals.com)

### 10.7.3 Tratamiento clínico de la isoimmunización Rh

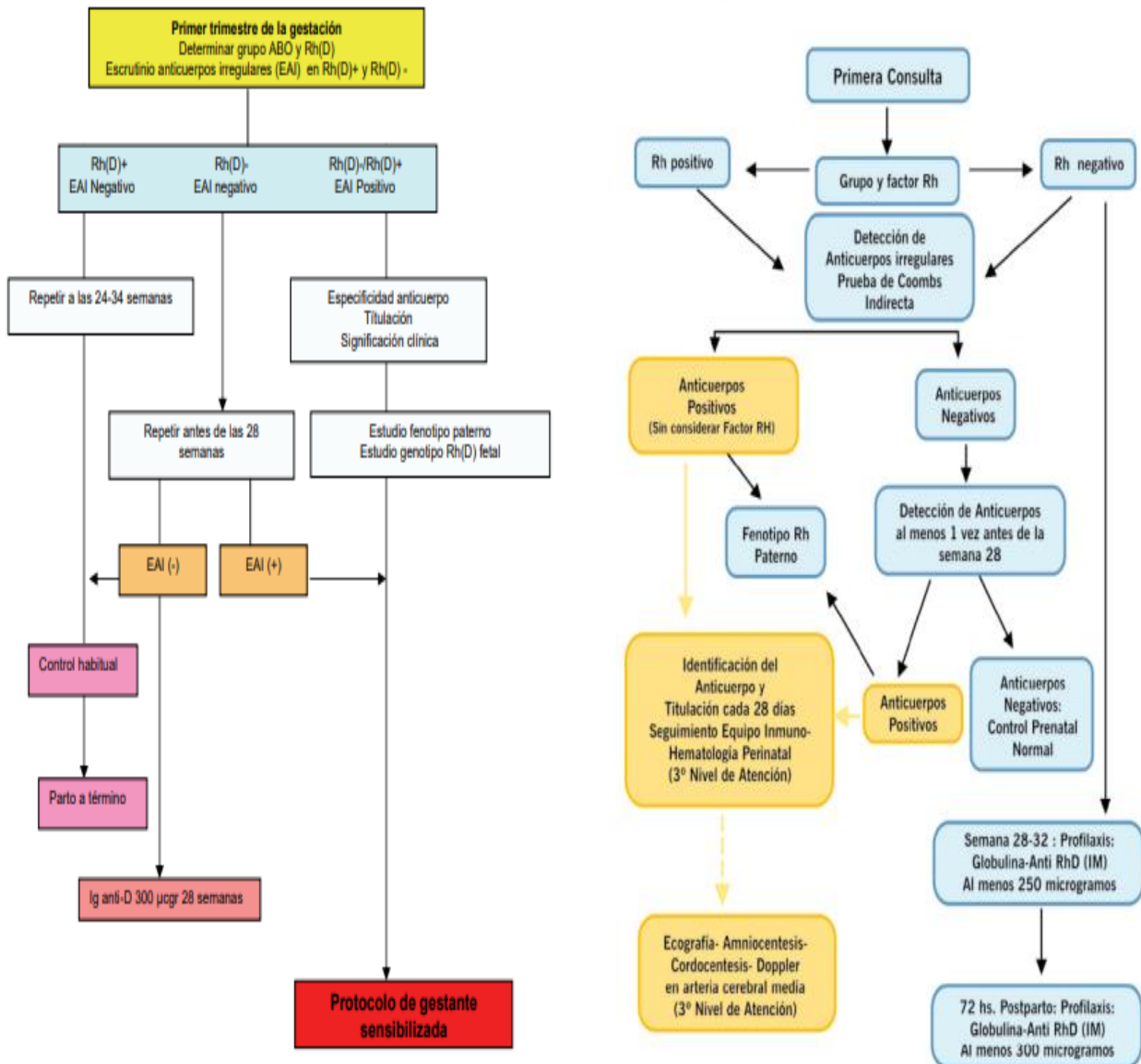


Fuente: www.elsevier.es. Protocolos SEGO. Programa de obstetricia y ginecología 2002

## 10. 8 PROTOCOLOS DE MANEJO

### 10.8.1 PROTOCOLO DE MANEJO DE MADRE NO SENSIBILIZADA

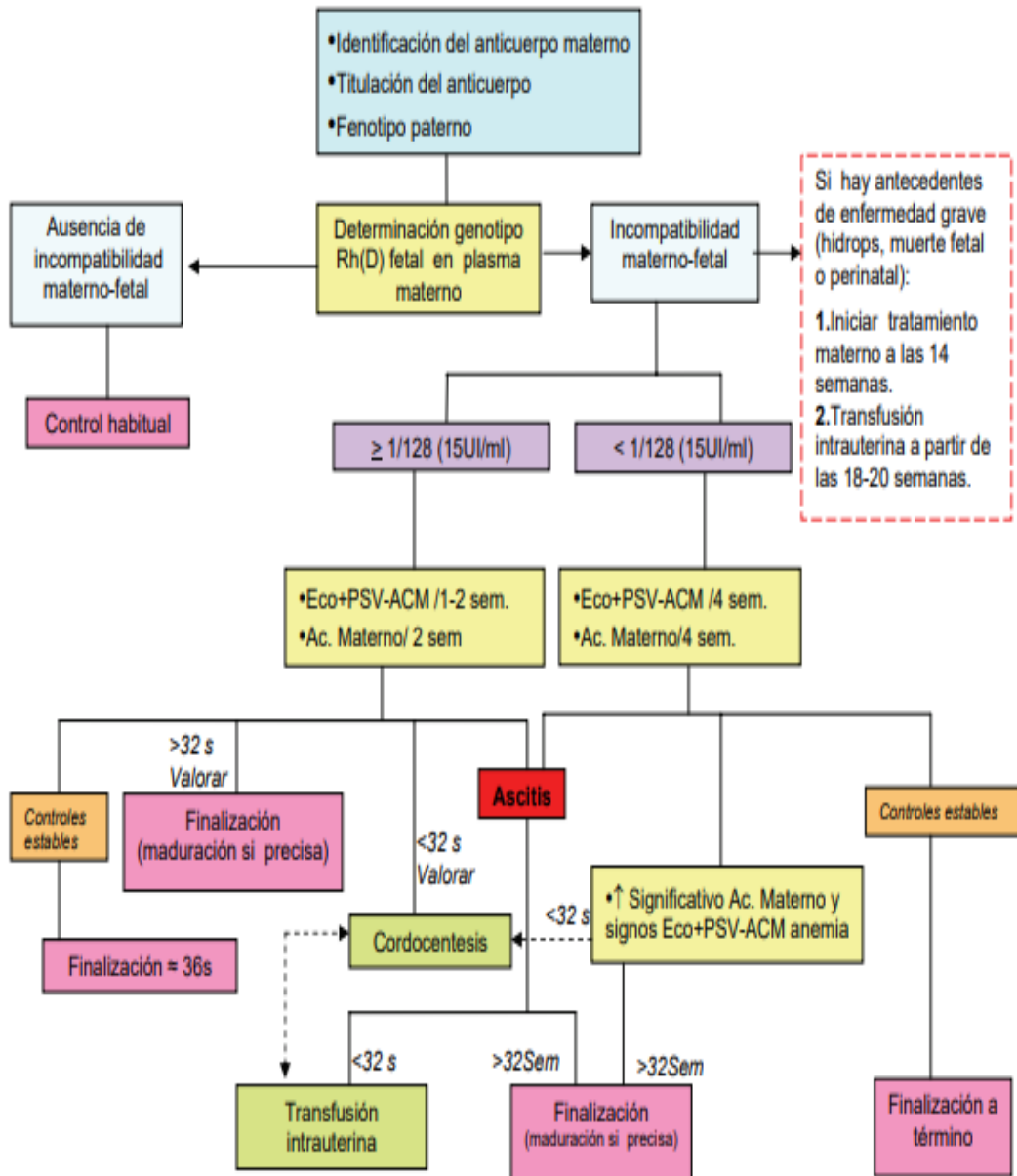
Gráfico 1 - Algoritmo diagnóstico para embarazo único



Fuente: <http://www.aneh.es> // Muñiz E. et al (2008)

## 10.8.2 PROTOCOLO DE MANEJO DE MADRE SENSIBILIZADA

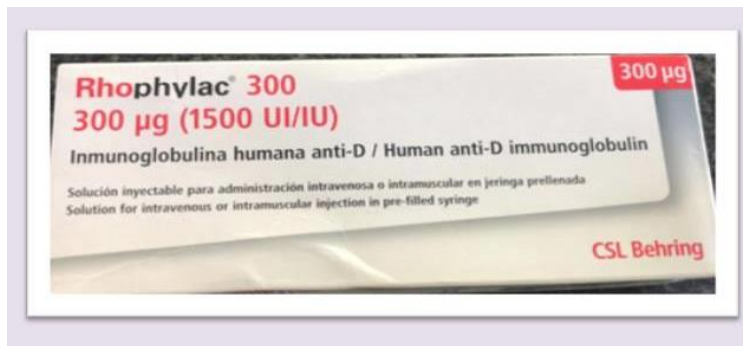
Algoritmo 2. Protocolo en la gestante sensibilizada.



Fuente: <http://www.aneh.es>. // Muñiz E. et al (2008)



## PRESENTACION COMERCIAL DE LA VACUNA DE IG ANTI RH RHOPHYLAC.



Rhophylac es una marca aprobada en Febrero del 2014, la versión más modernas por encima de la Rhogam aprobada en 1968 y luego en 1979 bajo el nombre de MicRhogam.

Fuente: [www.studocu.com](http://www.studocu.com)



Acción de la vacuna Ig Rh (D) en el sistema de la gestante.

Fuente: [www.osc.com](http://www.osc.com)