

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI



**“PREVALENCIA DE ALOINMUNIZACIÓN MATERNA POR
ANTICUERPOS IRREGULARES Y FACTORES DE RIESGO”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD**

PRESENTA

MARIBEL TAPIA VALENCIA

DIRECTOR DE TESIS

DR. EN C. RAÚL DÍAZ MOLINA

MEXICALI, B. C.

ABRIL DE 2015

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI

**“PREVALENCIA DE ALOINMUNIZACIÓN MATERNA POR ANTICUERPOS
IRREGULARES Y FACTORES DE RIESGO”**

Autora de la Tesis

Q.F.B. Maribel Tapia Valencia

Químico Clínico del Banco de Sangre
Hospital Regional de Especialidades No. 30
Instituto Mexicano del Seguro Social
Mexicali, Baja California

Tutor y Director de Tesis

Dr. en C. Raúl Díaz Molina

Profesor-Investigador
Facultad de Medicina, Campus Mexicali
Universidad Autónoma de Baja California
Mexicali, Baja California

Asesor

M.C. Carmen Soria Gorety

Coordinadora de Posgrado e Investigación
Facultad de Medicina, Campus Mexicali
Universidad Autónoma de Baja California
Mexicali, Baja California

Asesor

M.C. Yusvisaret Palmer Morales

Coordinador de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Gineco Pediatría y Medicina Familiar No. 31
Instituto Mexicano del Seguro Social
Mexicali, Baja California

Asesor

Méd. Esp. Ricardo de León Figueroa

Jefe del Banco de Sangre
Hospital Regional de Especialidades No. 30
Instituto Mexicano del Seguro Social
Mexicali, Baja California

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI

**CARTA DE DICTAMEN DE LA EVALUACIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS PARA
SUSTENTAR EL EXAMEN DE GRADO**

Mexicali, Baja California, 16 de Abril de 2015.

Los abajo firmantes, miembros del Jurado Dictaminador del documento escrito denominado: **Prevalencia de Aloimmunización Materna por Anticuerpos Irregulares y Factores de Riesgo**

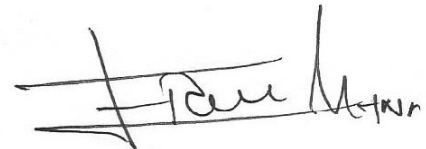
que para obtener el GRADO de MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD presenta:

Maribel Tapia Valencia

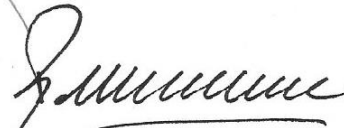
Realizada la evaluación resolvimos: **Otorgar nuestro voto aprobatorio**



Dr. Raúl Díaz Molina
Presidente



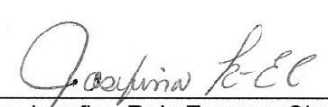
M.C. Eduardo Romero Martínez
Sinodal



M.C. Roberto Prince Vélez
Sinodal



Dr. Jonathan Issac Arauz Cabrera
Sinodal



Dra. Josefina Ruiz Esparza Cisneros
Secretaria

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, por darme la oportunidad de ir logrando mis metas, por poner a mi lado personas maravillosas que me apoyaron incondicionalmente, especialmente a mi madre, por todo su apoyo y tiempo. A mis hijos Ana, Carlos y Omar, que con su amor siempre me dieron fortaleza.

A mis maestros y compañeros de escuela, que me abrieron las puertas del conocimiento; especialmente a mi asesor de tesis, Dr. Raúl Díaz, que sin su apoyo habría sido imposible lograrlo.

A mis amigos, más que compañeros de trabajo de las clínicas del IMSS que creyeron en mí y me apoyaron, especialmente a Nora, Tere, Lourdes, Cecy, Manuel, Mónica y muchos más.

A mi jefe y amigo Dr. Ricardo de León y a mis asesores de HEMOSER, Arlen y Marco por todo su apoyo.

Y muy especialmente a mi amiga Alejandra, compañera de trabajo y viajes, que me apoyó en cada momento, no sólo con su trabajo, sino con ese apoyo anímico que se requiere, y nunca me dejó perder la fe.

Y por último a mi querida amiga y compañera Ludmila, que con el ejemplo me enseñó a luchar en la vida sin importar lo difícil que esto pueda ser, contagiándome de su entusiasmo.

Y por último agradezco a cada una de las personas que forman parte de mi vida, todas de alguna manera contribuyen a mi formación y aprendizaje.

ÍNDICE

	Página
Agradecimientos	7
Abreviaturas	10
Lista de tablas y figuras	12
Resumen	13
1. Introducción	15
2. Planteamiento del Problema	17
2.1 Pregunta de investigación	17
3. Marco Teórico	18
3.1 Aloinmunización materna	18
3.2 Mecanismos de daño en el feto	21
3.3 Implicaciones clínicas en el feto y el recién nacido	24
3.4 Anticuerpos antieritrocitarios de importancia clínica	29
3.5 Detección e identificación de los anticuerpos eritrocitarios	32
3.6 Antecedentes	33
4. Justificación	36
5. Hipótesis	37
6. Objetivos	38
7. Materiales y Métodos	39
7.1 Tipo de estudio	39
7.2 Criterios de selección	39
7.2.1 Criterios de inclusión	39
7.2.2 Criterios de exclusión	39
7.2.3 Criterios de eliminación	39
7.3 Cálculo del tamaño de la muestra poblacional	39
7.4 Selección de la muestra	40
7.5 Variables	40
7.6 Material y reactivos	41
7.7 Procedimiento técnico	42

7.8. Análisis estadístico	44
7.9 Aspectos éticos	44
8. Resultados	45
9. Discusión	58
10. Conclusiones	64
11. Referencias Bibliográficas	65
12. Anexos	70
Anexo 1. Consentimiento informado	70
Anexo 2. Formato para datos sociodemográficos	72

ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
CAGH	Células control de antiglobulina humana
EHP	Enfermedad hemolítica perinatal
Fc	Fracción constante del anticuerpo
FcR	Receptor de la fracción constante del anticuerpo
FcyR	Receptor gamma de la fracción constante del anticuerpo
FcRN	Receptor neonatal de la fracción constante del anticuerpo
HEP	Enfermedad hemolítica perinatal
HGP y MF	Hospital de Gineco Pediatría y Medicina Familiar
HMF	Hemorragia materno fetal
HRE	Hospital Regional de Especialidades
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
PAI	Prueba de antiglobulina indirecta
RAI	Rastreo de anticuerpos irregulares
RPBI	Residuos peligrosos biológico infecciosos
SIMO	Sistema de información médico operativo
SNC	Sistema nervioso central
UDPGT	Uridina difosfato glucuroniltransferasa
UMF	Unidad de Medicina Familiar

LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
TABLAS	
Tabla 1. Clínicas y hospitales participantes.	46
Tabla 2. Prevalencia de aloinmunización materna en la población de estudio.	46
Tabla 3. Frecuencia de los anticuerpos irregulares encontrados en las muestras positivas al tamizaje en la población estudiada (n=1,030).	48
Tabla 4. Prevalencia de anticuerpos de alto y bajo riesgo de ocasionar EHP (n=1,030).	49
Tabla 5. Prevalencia de aloinmunización materna por anti-D (n=1,030).	50
Tabla 6. Distribución de los anticuerpos irregulares presentes en las pacientes positiva al tamizaje (n=24).	51
Tabla 7. Distribución de las variables demográficas con base en el análisis de 15 expedientes.	52
Tabla 8. Distribución de los anticuerpos identificados con base en el análisis de 15 expedientes.	53
Tabla 9. Frecuencia de los factores de riesgo en la muestra estudiada (n=15).	57
FIGURAS	
Figura 1. Aloinmunización materna.	18
Figura 2. Clasificación funcional de los sistemas de grupos sanguíneos.	19
Figura 3. Receptor FcγR de los macrófagos.	23
Figura 4. Factores que influyen en la destrucción de las células fetales.	24
Figura 5. <i>Hydrops fetalis</i> .	26
Figura 6. Distribución de pacientes con base en el riesgo de desarrollar EHP (n=24).	49
Figura 7. Distribución de anticuerpos con base en el riesgo de ocasión EHP (n=15).	53
Figura 8. Edad materna en la muestra estudiada (n=15).	54
Figura 9. Gestaciones previas en la muestra estudiada (n=15).	55
Figura 10. Pacientes con abortos previos en la muestra estudiada (n=15).	55
Figura 11. Embarazos ectópicos en la muestra estudiada (n=15).	56

RESUMEN

Introducción. La aloinmunización materna se asocia al sistema ABO y al antígeno D del sistema Rh, sin embargo, existen los antígenos C, c, E, y e del sistema Rh, así como diversos antígenos de los sistemas Kell, Duffy, Kidd, MNSs y Diego entre otros, que producen reacciones hemolíticas graves en el feto o en el recién nacido. La prevalencia de la aloinmunización materna presente en cada población depende de factores como la migración, el mestizaje, las políticas transfusionales, la edad materna, el número de abortos y embarazos previos, así como de las características étnicas de la población. **Objetivo:** Establecer la prevalencia de anticuerpos irregulares e identificar los factores de riesgo para el desarrollo de aloinmunización en gestantes derechohabientes de clínicas del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de la ciudad de Mexicali. **Materiales y Método:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional de corte transversal. Se realizaron pruebas de tamizaje, mediante la prueba de aglutinación indirecta (PAI), en mujeres con más de 12 semanas de gestación que acudieron a los laboratorios de análisis clínicos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), durante el periodo de julio de 2011 a octubre de 2012. A las pacientes que resultaron positivas al tamizaje se les realizó la identificación del anticuerpo irregular con el panel de células del siglo XXI y el panel de células del Instituto Licon. **Resultados:** Se obtuvieron 24 muestras positivas a las pruebas de tamizaje de 1,030 estudiadas, lo que representa un 2.33% de prevalencia de aloinmunización materna por anticuerpos irregulares. Se identificaron anticuerpos del sistema Duffy (anti-Fy^a y Fy^b), del sistema Diego (Anti-Di^a), del sistema Kell (Anti-Kell), del sistema MNSs (anti-M y anti-N) y del sistema Lewis (anti-Le^a). De las 24 muestras positivas, 18 (75%) presentaron anticuerpos de alto riesgo de causar enfermedad hemolítica perinatal (EHP). Los factores de riesgo presentes en 15 muestras positivas fueron abortos previos (53.3%), embarazos ectópicos (13.3%) y multiparidad (80%). **Conclusiones:** En la población estudiada, la prevalencia de aloinmunización materna y de anticuerpos con alto riesgo de ocasionar EHP fue de 2.33% y 1.7%, respectivamente; mientras que para el antígeno D se encontró una prevalencia del 0.6%, siendo el estimado para América del Norte el 1% para

aloimmunización materna por anticuerpos irregulares y 0.6% para anticuerpos anti-D. Se estudiaron los factores de riesgo en una muestra de 15 pacientes, de las cuales el 80% presentó uno o más de estos factores, siendo el más común el aborto previo (53.3%).

Palabras Claves: aloimmunización, anticuerpos irregulares, enfermedad hemolítica perinatal.

1. INTRODUCCIÓN

La aloinmunización materna se define como la formación de anticuerpos maternos contra antígenos presentes en los eritrocitos del feto, los cuales la madre no posee y que son heredados del padre. Los antígenos eritrocitarios capaces de provocar esta respuesta inmune generalmente se asocian al sistema ABO y al antígeno D del sistema Rh. Sin embargo, además de éstos, existen los antígenos C, c, E y e, dentro del sistema Rh, el antígeno K1 del sistema Kell, los antígenos Fy^a y Fy^b del sistema Duffy, los antígenos Jk^a y Jk^b del sistema Kidd, los antígenos M, S y s del sistema MNSS, y el antígeno Di^a del sistema Diego entre otros, capaces de producir reacciones hemolíticas graves en un recién nacido. Estos últimos han ido aumentando su prevalencia debido a cambios en los factores sociodemográficos de cada población tales como la migración, el mestizaje, las políticas transfusionales, la edad materna, el número de abortos, embarazos previos, y el uso de drogas intravenosas.^{1,2,6}

La formación de inmunoglobulina G (IgG) contra antígenos de eritrocitos fetales se produce cuando una pequeña cantidad de estos eritrocitos pasan a la circulación materna durante el embarazo o el parto. Estos anticuerpos pasan a través de la placenta llegando a la circulación fetal durante la gestación, lo que ocasiona anemia hemolítica inmune y un incremento en la concentración de bilirrubina indirecta en el feto o el recién nacido. Esta situación provoca un incremento en la hematopoyesis extramedular liberando células rojas nucleadas a la circulación periférica, la gravedad de la destrucción inmune de los eritrocitos depende de la cantidad y el tipo de anticuerpo presente en la madre. Las manifestaciones clínicas antes del nacimiento pueden incluir anemia fetal profunda, hepatoesplenomegalia, edema generalizado, ascitis masiva, y falla cardíaca congestiva; si se integra el cuadro de *hydrops fetalis* generalmente termina en muerte *in útero* o al poco tiempo del nacimiento. Los casos más benignos de enfermedad hemolítica perinatal (EHP) cursarán con una ligera elevación de bilirrubina después del nacimiento. Si la bilirrubina se eleva en grandes cantidades puede depositarse en el sistema nervioso central (SNC) causando un

trastorno neurológico denominado Kernicterus, donde el recién nacido puede sufrir daño cerebral permanente o morir en los primeros días de su nacimiento.^{5,7,10}

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La aloinmunización materna tiene como consecuencia la EHP, la cual puede presentar desde leve ictericia en los recién nacidos, hasta muerte fetal o neonatal. En reportes del Sistema de Información Médico Operativa (SIMO), durante el 2010, en el Hospital de Gineco Pediatría y Medicina Familiar No. 31 (HGP y MF No. 31) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se atendieron 2,248 partos únicos espontáneos, 955 partos únicos por cesárea, 285 nacidos en otros hospitales, un total de 3,488 nacimientos, y se registraron 498 abortos no especificados; sumando un total de 4,986 gestantes que requirieron atención prenatal. De los recién nacidos vivos 60 presentaron ictericia neonatal por causas no especificadas, se atendieron 42 recién nacidos por incompatibilidad al Rh y 2 recién nacidos por incompatibilidad inespecífica. El programa de atención prenatal del Instituto Mexicano del Seguro Social incluye la búsqueda de anticuerpos anti-D mediante la técnica de Coombs indirecto, tal como lo establece la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, "Atención de la Mujer Durante el Embarazo, Parto y Puerperio y del Recién Nacido", además existen políticas transfusionales y de profilaxis en relación con este antígeno. Dado que la aloinmunización materna por antígenos eritrocitarios diferentes al anti-D ha ido en aumento, según estadísticas presentadas en otras poblaciones,^{3,4,6,28,29} la falta de estudios de prevalencia de anticuerpos irregulares y factores de riesgo para el desarrollo de aloinmunización materna en nuestra población, evitan identificar oportunamente a pacientes aloinmunizadas y planear estrategias para la prevención y el tratamiento de la EHP.

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de aloinmunización materna por anticuerpos irregulares y los factores de riesgo identificados que están asociados a esta patología, en una población de gestantes de las clínicas del IMSS de la ciudad de Mexicali, Baja California?

3. MARCO TEÓRICO

3.1 ALOINMUNIZACIÓN MATERNA

La aloinmunización materna (Figura 1) es debida a la incompatibilidad a grupo sanguíneo materno-fetal, cuando los eritrocitos fetales poseen antígenos paternos ausentes en los eritrocitos de la madre, activando en esta última la producción de anticuerpos mediante la inmunidad humoral.³

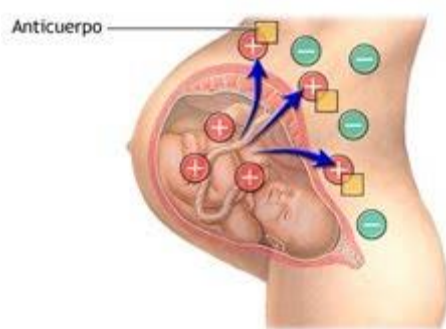


Figura 1. Aloinmunización materna. Se establece esta condición cuando entran al torrente sanguíneo materno eritrocitos fetales conteniendo un antígeno eritrocitario heredado del padre y ausente en la madre.³⁴

La respuesta aloimmune materna hacia las células fetales. La respuesta inmune materna se establece si el antígeno de las células fetales no se encuentra en los eritrocitos maternos. Cuando el organismo se expone por primera vez a un antígeno extraño, desencadena la respuesta primaria, caracterizada por una concentración baja de anticuerpos principalmente de tipo IgM. Al haber una segunda exposición se produce la respuesta secundaria la cual se caracteriza por una respuesta inmune con altas concentraciones de anticuerpos generalmente de tipo IgG.^{3,10}

Los antígenos eritrocitarios se encuentran en la parte externa de su membrana. Se han definido aproximadamente 308 antígenos eritrocitarios distribuidos en 30 sistemas sanguíneos,²⁵ estos pueden ser proteínas, péptidos y carbohidratos, se pueden expresar exclusivamente en los eritrocitos o simultáneamente en otras células sanguíneas y otros tejidos.^{3,11,25} Conforme se han definido las características

bioquímicas, genéticas y moleculares de los grupos sanguíneos, se han definido sus funciones (Figura 2), entre las cuales se pueden mencionar las siguientes: moléculas estructurales, moléculas de transporte y canales, moléculas receptoras, moléculas de adhesión, y enzimas.^{10,25} Los grupos sanguíneos son producto de la expresión genética, y son transmitidos por herencia bajo las leyes de Mendel, por lo que la frecuencia de estos antígenos varía según la distribución geográfica y el grupo étnico que se estudie. Los antígenos eritrocitarios son capaces de estimular la respuesta aloinmune materna. Cada antígeno eritrocitario está definido por un anticuerpo específico que reacciona con él. El antígeno induce la formación de un anticuerpo cuya especificidad depende de la estructura química del antígeno con el que reaccione. El anticuerpo se une al determinante antigénico que varía en número y localización en el eritrocito, dependiendo del sistema sanguíneo, lo que influirá en la fuerza con la que los antígenos reaccionan con los anticuerpos. El antígeno más importante clínicamente, causante de EHP, es el D, el cual es altamente inmunogénico, y se desarrolla en las células fetales en etapas tempranas de la gestación. Los anticuerpos anti-D se unen a la membrana del eritrocito fetal y facilitan su hemólisis a través de los macrófagos en el hígado fetal. Las diferencias étnicas y geográficas generan diferencias importantes en la frecuencia de aloinmunización, acentuado por las políticas transfusionales, las tasas de nacimientos y abortos en la población, así como por la sensibilidad de los métodos del laboratorio usados en el rastreo de anticuerpos irregulares.^{3,7,10,11}

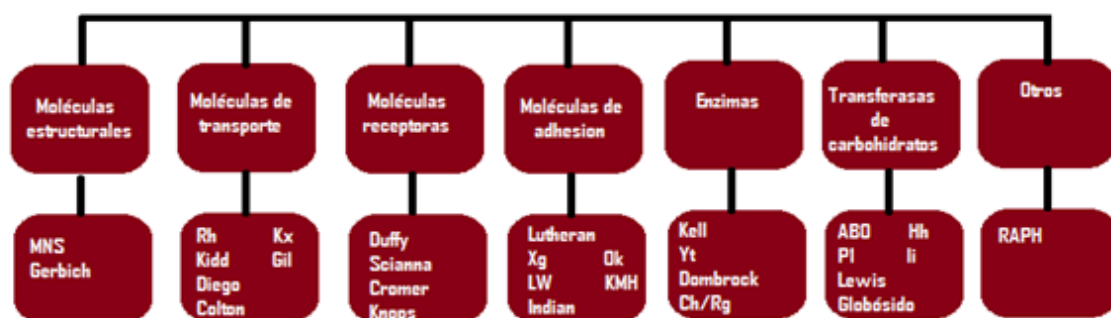


Figura 2. Clasificación funcional de los sistemas de grupos sanguíneos.¹⁰

En los años 60's el anti-D era el principal anticuerpo identificado como causante de enfermedad hemolítica fetal o del recién nacido, en la actualidad, después de la aplicación de la vacuna contra el antígeno D, otros anticuerpos a otros grupos sanguíneos han cobrado importancia, principalmente el anti-K, anti-E, anti-C, anti-c, anti-Jk^a, anti-Jk^b, anti-Fy^a, anti-Fy^b, anti-S y anti-s.^{1,2,25}

Clasificación de los anticuerpos contra antígenos sanguíneos. Desde el punto de vista de la medicina transfusional, los anticuerpos contra antígenos sanguíneos se clasifican de la siguiente manera:^{10,18,25}

Aloanticuerpos: se producen contra antígenos de eritrocitos que el huésped no posee.

Autoanticuerpos: anticuerpos contra antígenos de eritrocitos que se expresan en el huésped, y los producidos en enfermedades autoinmunes.

Isoanticuerpos: anticuerpos que reaccionan de forma específica con un antígeno procedente de un individuo de la misma especie.

A su vez, los aloanticuerpos se clasifican de la siguiente manera:^{10,18,25}

Regulares naturales: los producidos contra el sistema ABO (anti-A y anti-B).

Irregulares naturales: anti-A1, anti-M, anti-N, anti-P1, anti-E, entre otros.

Irregulares adquiridos o inmunes: los producidos contra el sistema Rh (anti-D, anti-c, anti-C, anti-e), anti-Kell, anti-Duffy, anti-s, principalmente.

Anticuerpos regulares naturales. Son principalmente del tipo IgM, aparecen sin necesidad de un contacto previo con el antígeno, ya que una vez que el individuo entra en contacto con el medio ambiente, también entra en contacto con microorganismos como algunas bacterias coliformes, que contienen sustancias químicas en su estructura (antígenos) similares a las de este sistema. Por anticuerpos regulares debemos identificar a los que existen en todos los individuos y que tendrán durante toda su vida. Esto es consecuencia de una subpoblación minoritaria de células B que se diferencian de las demás células B por la expresión

de CD5, estas células B se denominan células B-1 o células B CD5. Se caracterizan por generar anticuerpos IgM poliespecíficos contra polisacáridos bacterianos comunes y contra otros antígenos del tipo de los hidratos de carbono (como los del sistema ABO), pero tienen poca importancia en la producción de anticuerpos contra antígenos proteicos. Rara vez se producen anticuerpos IgG, siendo las madres con grupo sanguíneo “O” las que se encuentran con mayor predisposición a la aloinmunización, que de ocurrir, generalmente provoca EHP en forma leve a moderada.^{2,6,8}

Anticuerpos irregulares naturales. Se pueden presentar sin exposición previa al antígeno, sin embargo, no están presentes en forma natural por lo que no se encuentran en todos los individuos, siendo generalmente del tipo IgM, sin embargo también se pueden llegar a presentar anticuerpos IgG. Se han reportado casos aislados de EHP por este tipo de anticuerpos (por ejemplo anti-A1, anti-M, anti-N y anti-P1), presentándose por lo regular en forma leve a moderada.^{10,18}

Anticuerpos irregulares adquiridos o inmunes. Son generalmente del tipo IgG, pueden provocar EHP desde leve a severa, dependiendo de la concentración de anticuerpo materno y de varios factores que se enlistarán más adelante. Ejemplos de éstos son: anti-sistema Rh (anti-D, anti-c, anti-C, anti-e y otros), anti-Kell, anti-Duffy.^{10,18}

3.2 MECANISMOS DE DAÑO EN EL FETO

Aunque todos los antígenos eritrocitarios son capaces de producir EHP, el mecanismo de aloinmunización materna más estudiado es contra el antígeno D. La respuesta inmune primaria es seguida por una respuesta inmune secundaria anamnésica de larga duración, asociada con la presencia de linfocitos circulantes que expresan en su membrana al antígeno D. Las células T cooperadoras de individuos D negativos reconocen y responden solamente a limitados números de

péptidos derivados de regiones del antígeno D que se encuentran tanto a nivel intracelular, transmembranal, como extracelular.^{2,3,24}

La aloinmunización materna depende de varios factores:

- a) **Dosis de células fetales positivas:** Pequeñas cantidades de eritrocitos fetales entran a la circulación materna durante la mayoría de los embarazos. En ausencia de profilaxis antenatal, el anti-D puede ser detectado al final del tercer trimestre en menos del 1% de las pacientes D negativas, cuando el feto es D positivo. En un embarazo normal, la hemorragia transplacentaria no libera suficientes eritrocitos fetales capaces de estimular la producción de anticuerpos. La aloinmunización materna ocurre con mayor frecuencia durante el parto, cuando es mayor el paso de células fetales. La aloinmunización se puede dar tanto por hemorragia transplacentaria, como por procedimientos invasivos como la cordocentesis, amniocentesis, aborto, manipulaciones obstétricas, transfusión sanguínea y el uso de drogas intravenosas, estos eventos promueven el paso de células fetales a la circulación materna.
- b) **Fenotipo de la sangre fetal:** Las células rojas fenotipo R2r son más inmunogénicas que las células R1r. Esto está relacionado con la densidad del antígeno D en estas células. Las células R2r tienen de 14,000 a 16,000 antígenos D, mientras que las células R1r tienen de 9,900 a 14,600 antígenos D.
- c) **La incompatibilidad ABO:** Las mujeres D negativo con sangre ABO incompatible con la sangre fetal, rara vez se aloinmunizan. El grupo A confiere el 90% de protección, mientras que el grupo B confiere el 55 % de protección. Esto es debido a la capacidad del anti-A o anti-B para causar rápida destrucción de las células rojas fetales.
- d) **Haplotipo materno:** El alelo HLA-DQB1*0201, gen del complejo mayor de histocompatibilidad, se ha asociado a una mayor predisposición para formar altos niveles de anticuerpos anti-D.

- e) **Género del feto:** Varios estudios sugieren que los fetos varones D positivos provocan una respuesta aloinmune más frecuentemente que los fetos femeninos.

Transferencia de IgG al feto. El segundo paso crítico en la patogénesis de la „,aloinmunización materna es la transferencia activa de los anticuerpos IgG de la madre al feto. Las cuatro subclases de estas inmunoglobulinas son activamente transferidas hacia el feto a través de las células del sincitiotrofoblasto por medio de pinocitosis, a pH ácido, el cual favorece la unión de la fracción constante (Fc) de las inmunoglobulinas G a los receptores que se encuentran en el sincitiotrofoblasto. Estos receptores son llamados FcRN (Receptor Fc Neonatal). La transferencia de IgG a través de la placenta es lenta hasta las 24 semanas, por tanto la enfermedad hemolítica fetal es rara antes de ese tiempo. La transferencia de anticuerpos aumenta exponencialmente después de las 24 semanas hasta el término de la gestación cuando los niveles de IgG en el feto tienden a superar los niveles maternos.^{2,3}

Destrucción inmune de las células fetales. Los aloanticuerpos IgG opsonizan las células rojas ocasionando el reconocimiento por los macrófagos, los cuales expresan receptores para la porción Fc de la IgG, usualmente abreviado como FcγR (Receptor Fcγ para IgGs) (Figura 3). Las células sensibilizadas pueden ser destruidas por los macrófagos mediante el proceso de hemólisis extravascular.

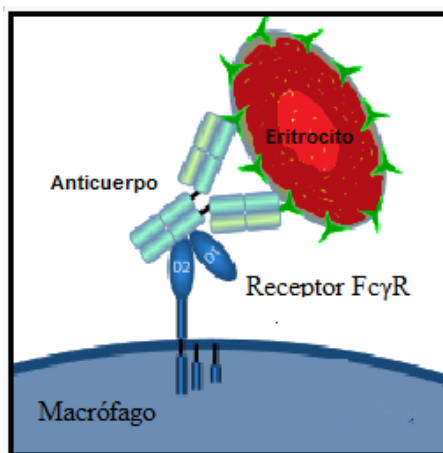


Figura 3. Receptor FcγR de los macrófagos. Este receptor reconoce el anticuerpo de las células rojas sensibilizadas destruyéndolas mediante hemólisis extra-vascular.³⁵

Las bases moleculares para la destrucción en el útero de las células rojas sensibilizadas por IgG no son totalmente conocidas, la evidencia sugiere que varios factores influyen en la gravedad de la destrucción de las células y la manifestación de la enfermedad, por ejemplo, la transferencia de IgG al feto, la concentración del anticuerpo, la densidad del antígeno en la membrana eritrocitaria, la especificidad del anticuerpo, la subclase de IgG, la madurez del bazo y el polimorfismo del receptor $Fc\gamma R$ (Figura 4).^{2,3,24}

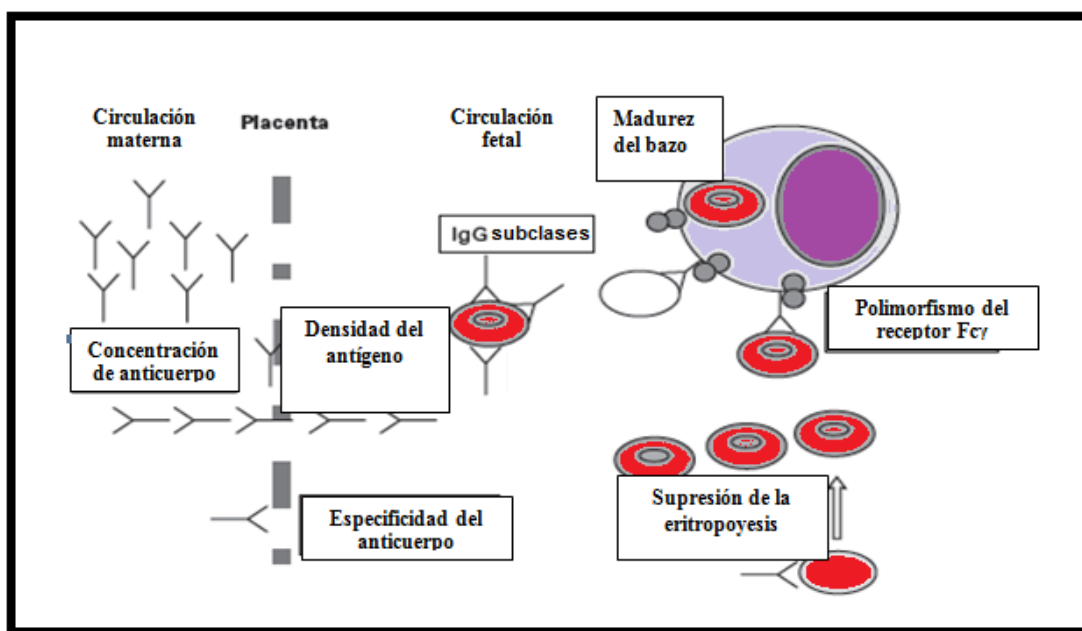


Figura 4. Factores que influyen en la destrucción de las células fetales.³⁶

3.3. IMPLICACIONES CLÍNICAS EN EL FETO Y EN EL RECIÉN NACIDO

La incompatibilidad ABO usualmente presenta anticuerpos IgM que no atraviesan la placenta, sin embargo algunas mujeres principalmente del grupo "O" presentan una mezcla de anticuerpos IgG e IgM. Dado que estos anticuerpos se producen aun sin exposición previa, se puede producir EHP desde el primer embarazo. Sin embargo, los antígenos del sistema ABO, no están totalmente desarrollados al nacer, por lo que la EHP usualmente se presenta de forma leve a moderada.^{10,28}

En contraste con los anticuerpos contra carbohidratos, los anticuerpos contra las proteínas (Sistema Rh, Kell, etc.), rara vez ocurren sin exposición previa. La IgM puede ser detectada en la respuesta inmune primaria, sin embargo, una reexposición al antígeno establecería una respuesta anamnésica con una rápida producción de IgG, con gran avidez por las células fetales, originando una enfermedad hemolítica fetal severa.^{7,24}

Las IgG maternas se unen a las células fetales ocasionando una destrucción extravascular por los macrófagos esplénicos y otros efectores citotóxicos en el sistema reticuloendotelial. Los macrófagos y otras células fagocíticas remueven progresivamente la membrana del eritrocito, apareciendo esferocitos en la circulación periférica. Los anticuerpos anti-D generalmente son de tipo IgG₁ e IgG₃, los cuales son las subclases de IgG que responden a los antígenos proteicos. Estos anticuerpos tienen más afinidad por los receptores Fc (FcR) de las células fagocíticas que IgG₂ e IgG₄. Las IgG₁ e IgG₃ actúan como opsoninas para las células efectoras, provocando la fagocitosis o la activación del complemento. La fagocitosis puede ser parcial o completa, los eritrocitos fetales recubiertos del antígeno pierden fragmentos de membrana y se produce una disminución en la relación de la superficie de la célula y su volumen, convirtiéndose en esferocitos con pérdida de la deformabilidad y dificultando su paso por los espacios interendoteliales del bazo. Los eritrocitos retenidos en esta zona son atrapados por los macrófagos y fagocitados. La fagocitosis completa se realiza en la pulpa roja del bazo, donde la sangre está más concentrada y circula más lentamente. Esto ocasiona la destrucción de los hematíes.^{2,3,8,10}

Anemia. Los anticuerpos antieritrocitarios se pueden encontrar en el feto desde la séptima semana de gestación, etapa en la que el transporte activo de la IgG es lento, y se incrementa a partir de la semana 24 de gestación; la anemia fetal resultante de la hemólisis genera un incremento de la eritropoyetina fetal, aumentando la eritropoyesis principalmente de tipo extramedular en el hígado, bazo, riñón y glándulas suprarrenales. Los cordones hepáticos y la circulación hepática están

afectados por los islotes de eritropoyesis, y como consecuencia de esto ocurre una obstrucción portal y umbilical que origina hipertensión portal y umbilical. Todo lo anterior provoca interferencias en la función del hepatocito. La producción de albúmina disminuye, lo cual repercute sobre la presión osmótica coloidal plasmática, la cual desciende y da lugar al desarrollo de edema generalizado, ascitis, derrame pericárdico y pleural (anasarca), estado conocido como *hydrops fetalis* (Figura 5). Algunos lactantes menores con antecedentes de enfermedad hemolítica desarrollan anemia entre las 8 y 12 semanas de edad, debido a la presencia de anticuerpos maternos y por la declinación natural en la producción de los eritrocitos después del nacimiento. Los niveles de hemoglobina pueden seguir disminuyendo hasta que los anticuerpos de origen maternos sean eliminados de la circulación del recién nacido. Durante este periodo, la médula ósea libera eritroblastos y reticulocitos a la circulación fetal.^{24,28}



Figura 5. *Hydrops fetalis*. Feto hidrópico. Se observa edema generalizado y abdomen prominente.³⁷

Ictericia. Durante la etapa fetal, la bilirrubina es eliminada por la circulación materna, por lo que pocos recién nacidos presentan ictericia, esta aparece después de las primeras 24 horas del nacimiento y alcanza su máximo nivel en el tercer o cuarto día en los neonatos no tratados. Una vez separado de la placenta, el neonato no es

capaz de excretar una carga excesiva de bilirrubina, ya que ésta se excreta en forma conjugada con ácido glucurónico, proceso que ocurre a nivel hepático dependiente de la enzima uridina difosfato glucuroniltransferasa (UDPGT). En los recién nacidos y prematuros esta enzima es baja, además de que el hígado fetal es deficiente en 2 proteínas que son necesarias para el transporte activo de la bilirrubina en los conductos biliares. La bilirrubina indirecta es liposoluble y circula en el plasma unida a la albúmina. Cuando la capacidad de unión a la albúmina es excedida, comienza a aparecer bilirrubina libre en plasma, la cual difunde hacia los tejidos. La bicapa lipídica de las membranas celulares favorece su difusión. El alto contenido lipídico de las membranas del tejido nervioso explica la alta afinidad de la bilirrubina indirecta por éste, lo que ocasiona alteraciones en la función de las mitocondrias neuronales y por consiguiente muerte neuronal. La acumulación de bilirrubina en el tejido nervioso da lugar al *kernicterus*. Los infantes manifiestan signos de disfunción cerebral como letargo e hipertonicidad, adoptando una posición de opistótonos, desaparece el reflejo de moro, pueden presentar convulsiones y muerte, o secuelas por el daño al sistema nervioso. La anemia, ictericia y hepatoesplenomegalia son síntomas frecuentes de la EHP con una gran variación en cuanto a sus manifestaciones, así como la posibilidad de que en futuros embarazos la madre inmunizada tenga productos afectados.^{10,24}

Factores de riesgo de aloinmunización materna. El riesgo de aloinmunización materna depende de la densidad del antígeno eritrocitario relacionado y del volumen de células rojas incompatibles expuestas, así como de su inmunogenicidad y de la respuesta inmune materna. La capacidad de los anticuerpos maternos para causar EHP se debe a características tales como el tipo de inmunoglobulina, su capacidad para atravesar la placenta, su concentración, y la reacción fisiológica para compensar la anemia del infante. Existen condiciones que favorecen la exposición de estos antígenos al torrente sanguíneo materno, como lo es la hemorragia materno-fetal, entre otras.

Hemorragia Materno-Fetal (HMF). Aunque la circulación fetal está separada de la circulación materna por la membrana placentaria y los capilares fetales, las células sanguíneas pasan entre la circulación fetal y materna durante la gestación. La HMF ocurre en el 3% de los embarazos durante el primer trimestre, 12% en el segundo trimestre, 45% en el tercer trimestre, y del 64 al 100% durante el nacimiento. El volumen total de células fetales en la circulación materna es muy pequeño y no excede de 1 mL en la mayoría de los casos. Los procedimientos invasivos y otros eventos traumáticos durante el embarazo pueden provocar HMF capaz de inducir la producción de aloanticuerpos en mujeres embarazadas susceptibles.^{1,2,3}

Eventos que pueden ocasionar aloinmunización materna.^{1,2,3}

- Transfusión sanguínea
- HMF
 - Durante la gestación
 - Durante el parto
- Aborto
 - Terapéutico
 - Espontáneo
- Embarazo ectópico
- Desprendimiento de placenta
- Trauma abdominal
- Drogadicción
- Procedimientos obstétricos
 - Amniocentesis
 - Biopsia de vellosidades coriales
 - Cordocentesis
 - Remoción manual de la placenta

3.4 ANTICUERPOS ANTIERITROCITARIOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA

La importancia clínica de un anticuerpo depende de su capacidad para destruir eritrocitos *in vivo*, de su capacidad para atravesar la barrera placentaria, de si el antígeno está bien desarrollado en los eritrocitos fetales y de la frecuencia relativa del antígeno. Debido a esto, y para fines transfusionales los anticuerpos naturales del sistema ABO son los más importantes, ya que causan hemólisis intravascular inmediata, sin embargo, estos no causan EHP en la etapa fetal; primero, porque generalmente estos anticuerpos son de tipo IgM, incapaces de atravesar la placenta, y segundo, cuando se llegan a producir anticuerpos IgG, los antígenos a este sistema, no se encuentran bien desarrollados en los eritrocitos durante la etapa fetal, por lo que generalmente ocasionan enfermedad hemolítica del recién nacido o neonatal que va de leve a moderada. Los segundos en orden de importancia son los anticuerpos inmunes del sistema Rh, los cuales pueden causar EHP severa o destrucción inmune de las células transfundidas. La importancia clínica también está dada por el rango térmico del anticuerpo. En general, los anticuerpos clínicamente más importantes son IgG y reaccionan a 37 °C.^{2,3,23}

Anticuerpos del sistema ABO. Los aloanticuerpos de este sistema ABO son del tipo IgM en su mayoría, con pequeñas concentraciones de IgG. La síntesis de estos anticuerpos se inicia desde los 3 a 6 meses de edad alcanzando una expresión normal hasta los 5 a 10 años de edad, en tanto que en la edad avanzada los títulos tienden a disminuir. Los anticuerpos presentan características comunes como:^{10,25}

- Altamente hemolíticos (tanto IgM como IgG).
- Aglutinan eritrocitos en suspensión de solución salina a temperatura ambiente.

Anticuerpos del sistema Rh. Los aloanticuerpos anti-D se detectan con la prueba de Coombs indirecto y pueden causar destrucción de los eritrocitos transfundidos y de los eritrocitos fetales. Son los más inmunogénicos, bastan 0.6 mL de sangre incompatible en el torrente materno, para que se produzcan estos anticuerpos. Se

han establecido métodos profilácticos y de diagnóstico temprano para los anti-D. Los anticuerpos anti-C, anti-c, anti-E y anti-e pueden causar reacción hemolítica transfusional y enfermedad hemolítica del recién nacido, sin embargo son menos inmunogénicos. Se han asociado con EHP desde leve hasta severa, y se han reportado casos de mortalidad neonatal. Aunque este sistema está formado por 24 antígenos diferentes éstos son los principales, y los responsables del 99% de los eventos clínicos en los que están involucrados antígenos de este sistema.^{12,13,14,15,19}

Anticuerpos contra el sistema MNSs. El anticuerpo anti-M generalmente está constituido por una mezcla de IgG e IgM. Se producen altos títulos de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios de individuos homocigotos (MM) y bajos títulos en heterocigotos (MN). Se han reportado casos aislados de enfermedad hemolítica del recién nacido. El anti-N es un anticuerpo frío natural de tipo IgM, que no produce reacciones transfusionales ni enfermedad hemolítica del recién nacido. El anti-S puede ser IgM o IgG, mientras que el anti-s es IgG. Los dos pueden causar enfermedad hemolítica del recién nacido.^{10,20}

Anticuerpos contra el sistema P. La presencia de anticuerpos anti-P se ha asociado con la presencia de aborto espontáneo de repetición. Aunque estos generalmente son de tipo IgM se pueden llegar a producir títulos bajos de anticuerpos de tipo IgG, rara vez se asocia a EHP. El antígeno P1 eritrocitario es codificado por el gen P y es exclusivo de este sistema.^{9,10,16}

Anticuerpos contra el sistema Kell. Los anticuerpos están relacionados con reacción hemolítica postransfusional y EHP. En virtud de que los anticuerpos principales contra antígenos de este sistema tienen un amplio rango térmico, no fijan complemento por lo que la reacción hemolítica es principalmente extravascular. Los antígenos del sistema Kell se conforman por un complejo proteico que contiene al menos 21 antígenos, 13 de alta frecuencia y 5 de baja incidencia. La glicoproteína Kell está expresada principalmente en células eritroides, testículo, y en menor grado cerebro, órganos linfoides, corazón y músculo esquelético. Los antígenos principales

son el K (Kell) y k (Cellano).⁸ La EHP ocasionada por estos anticuerpos es muy diferente a la ocasionada por los anticuerpos anti-D, ya que no presenta una anemia hemolítica inmune, sino que se presenta como aplasia de las células rojas, lo que dificulta su diagnóstico. Esto se debe a que el antígeno Kell se produce en etapas muy tempranas en la eritropoyesis.^{10,23,30}

Anticuerpos contra el sistema Lewis. Los principales anticuerpos contra este sistema están dirigidos hacia dos antígenos mayores: Le^a y Le^b. Los antígenos Lewis no se sintetizan en los eritrocitos, son antígenos solubles que se encuentran en la saliva en forma de glicoproteínas, mientras que los antígenos que circulan en el plasma son glucoesfingolípidos, los cuales son adsorbidos pasivamente por los eritrocitos. El tracto digestivo es el principal sitio para la síntesis del glicolípido Lewis. Los anticuerpos formados contra este sistema son anticuerpos naturales de clase IgM. *In vitro* pueden aglutinar el complemento, pero *in vivo* tienen escasa importancia clínica ya que los antígenos solubles en el plasma del feto o el recién nacido neutralizan los anticuerpos maternos que generalmente son del tipo IgM, por lo que no ocasiona EHP.^{9,10}

Anticuerpos contra el sistema Duffy. Los antígenos de este sistema son glicoproteínas, los anticuerpos formados contra ellas son IgG y pueden activar el complemento. Tienen un amplio rango térmico y pueden causar reacciones transfusionales y enfermedad hemolítica del recién nacido. Estos anticuerpos son destruidos por tratamiento enzimático.^{1,10}

Anticuerpos contra el sistema Kidd. Estos anticuerpos se forman contra los antígenos de este sistema que son las proteínas Jk^a y Jk^b. Los anticuerpos son principalmente IgG, capaces de fijar el complemento y con un amplio rango térmico. Los títulos de este sistema pueden bajar hasta niveles no detectables y pasar desapercibidos en las pruebas de compatibilidad. Sin embargo, y aunque pasen desapercibidos en el momento de la transfusión, llegan a presentar una respuesta anamnésica y dar una reacción transfusional retardada. Pueden generar una

reacción hemolítica extravascular e intravascular, y producir reacción hemolítica del recién nacido, ya que estos antígenos se encuentran bien desarrollados en el feto. Por otro lado, Jk^a suele detectarse desde la semana 11 de gestación y Jk^b desde la semana 7, ambos antígenos se encuentran bien desarrollados al momento del nacimiento.^{10,17,21,22}

3.5 DETECCIÓN E IDENTIFICACIÓN DE LOS ANTICUERPOS ERITROCITARIOS

Los anticuerpos eritrocitarios se pueden detectar e identificar por diferentes procedimientos. Existen factores que afectan la reacción entre el anticuerpo y el antígeno, los cuales pueden estar asociados con el antígeno, con el anticuerpo y con las condiciones de la reacción.^{10,25,26}

Los factores relacionados con el antígeno incluyen el número de sitios antigénicos, las interacciones antigénicas, la dosis, el sitio que ocupa el antígeno sobre la superficie eritrocitaria, la edad de las células y las condiciones de almacenaje de éstas. Entre los factores relacionados con el anticuerpo se encuentran la capacidad para fijar el complemento, la influencia que sobre la reacción tienen el uso de suero o plasma, el fenómeno de rouleaux y la contaminación bacteriana.^{10,25,26}

Las condiciones que influyen en la reacción antígeno-anticuerpo incluyen el pH, la relación entre la concentración de antígeno y anticuerpo, la temperatura, el tiempo de incubación, la velocidad de centrifugación, la fuerza iónica y por último, el tipo de medio, es decir, si para la reacción se utiliza un medio salino, albuminoso, enzimático o si se usa el reactivo de antiglobulina humana.^{10,25,26}

Reacción antígeno-anticuerpo en inmunohematología. La reacción antígeno-anticuerpo requiere que se cumplan dos requisitos:

- El determinante antigénico se debe ajustar al sitio de combinación del anticuerpo.

- La complementariedad de carga (cargas opuestas entre antígenos y anticuerpos crean fuerzas de atracción, mientras que cargas iguales crean fuerzas de repulsión).

Las fuerzas que mantienen unido el complejo antígeno-anticuerpo son interacciones débiles como las interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals e interacciones hidrofóbicas.

Los anticuerpos aglutinan a los eritrocitos en 2 etapas:

Primera etapa. El anticuerpo se une físicamente al antígeno en los eritrocitos (sensibilización). Esta etapa es afectada por las concentraciones de antígeno y anticuerpo, y las condiciones físicas como pH, temperatura, fuerza iónica y tiempo de incubación. Al modificarse la afinidad del anticuerpo por el antígeno se modifica también la sensibilidad de la aglutinación.^{24,25}

Segunda etapa. Los eritrocitos sensibilizados forman puentes entre ellos para crear una estructura de enrejado que constituye la aglutinación. Esta aglutinación puede o no producirse, esto depende de las características del anticuerpo, localización y número de sitios antigénicos, fuerzas que mantienen la distancia entre los eritrocitos, uso de albúmina sérica bovina, uso de enzimas, efecto de dosis y efecto de moléculas con carga positiva.^{25,26,27}

3.6 ANTECEDENTES

Aunque el riesgo de sensibilización por el antígeno D se redujo de un 15 % a menos del 1% en embarazos susceptibles, otros aloanticuerpos han incrementado su importancia. Esto incluye anticuerpos contra otros antígenos del sistema Rh (c, C, e, E) y otros anticuerpos atípicos que causan severas anemias en el feto, tales como el anti-Kell (K, k), anti-Duffy (Fy^a), y anti-Kidd (Jk^a, Jk^b).^{5,10,39}

Desde 1956 se presentó la isoimmunización por anti-Kell como una causa de eritroblastosis fetal fatal. En 1991 se publicó un estudio de 194 embarazos complicados por la presencia de este anticuerpo, en el que sólo se identificaron 16 bebés isoimmunizados de los cuales 3 fueron severamente afectados por enfermedad hemolítica. La enfermedad hemolítica provocada por anti-K no es diferente histopatológicamente a la enfermedad hemolítica causada por anti-D. La diferencia de la respuesta a este anticuerpo radica en que los anticuerpos anti-K inhiben el crecimiento de precursores eritrocitarios anti-K positivo.^{10,30}

En 1997 Geifman-Holtzman O *et al.*⁴³ Publicaron un estudio de los registros de los bancos de sangre de dos hospitales de la ciudad de Nueva York, identificando las muestras de mujeres en edad reproductiva (15 a 44 años de edad) con rastreo de anticuerpos irregulares, encontrando 254 positivas de 22,102 muestras estudiadas de enero de 1993 a junio de 1995 (1.15%). Se realizó una comparación con datos obtenidos en la misma ciudad en años anteriores y observaron una disminución de anticuerpos contra el antígeno D y un aumento de otros anticuerpos irregulares, principalmente anti-Kell, anti-E, anti-c capaces de causar EHP. Además, compararon la población de estudio con poblaciones de otros países (Australia y Suecia), encontrando diferencias significativas, las cuales pueden explicarse por las diferencias génicas de la población, las políticas de los cuidados prenatales y transfusionales (uso de la vacuna contra el antígeno D), el aumento en la edad reproductiva y el número de abortos previos.

En el 2008 se reportó un estudio realizado en Holanda, en el cual el rastreo de anticuerpos positivos en mujeres embarazadas en el primer trimestre de gestación arrojó un resultado de 1,232 por 100,000 (1.23%), de los cuales el 20% no fueron confirmados por el laboratorio de referencia y 47% no tuvieron consecuencias clínicas, solamente el 7% fueron anti-D. La frecuencia de otros aloanticuerpos diferentes al anti-D fue de 328 por 100,000 (0.33%) de los cuales 191 por 100,000 (0.19%) estuvieron en riesgo de EHP. El más común fue el anti-E, seguido de anti-K y anti-C. En el 3.7% de las 1,232 gestantes aloimmunizadas sus productos

desarrollaron EHP severa y requirieron transfusión intrauterina o postnatal, en el rastreo de anticuerpos positivos se identificaron anticuerpos anti-K, anti-c, anti-E, anti-C, anti-D o anti-E. También encontraron que el rastreo de anticuerpos provee 99.8% de especificidad. Un sólo rastreo de anticuerpos durante el primer trimestre detecta la mayoría de las EHP severas.⁶

La Sociedad Española de la Transfusión Sanguínea reporta de un 0.4 a un 2% de aloinmunización materna, mientras que en Estados Unidos se reporta aproximadamente un 0.6% de gestantes aloinmunizadas. En los países latinoamericanos se desconoce la prevalencia incluso para el anti-D, aunque se estima que ocurre aproximadamente en el 1.0% de los embarazos.^{26,28}

En México se hizo una revisión retrospectiva durante un periodo de 21 años (1987-2008) de pacientes sensibilizadas al antígeno D en el Instituto Nacional de Perinatología, en la Ciudad de México, donde se obtuvo una frecuencia del 4.85% en población asistida Rh negativa, con una frecuencia de aloinmunización del 13% para esa población. Se desconoce la prevalencia de EHP, pero se estima que debido a las variables epidemiológicas que existen en nuestra población, hay diferencias a lo reportado en otros países.^{29,39}

4. JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de aloinmunización en cada población depende de las características genéticas de los individuos y los factores de riesgo presentes en la población como el mestizaje de razas, las políticas transfusionales de los bancos de sangre en mujeres en edad gestacional, las políticas en los cuidados prenatales, la postergación de la maternidad, el número de abortos o embarazos previos y el uso de drogas intravenosas.

Debido a que en la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, “Atención de la Mujer Durante el Embarazo, Parto y Puerperio y del Recién Nacido”, sólo se establece la búsqueda de anticuerpos anti-D en mujeres Rh negativas, se desconoce la frecuencia de aloinmunización por otros anticuerpos irregulares durante la etapa de gestación, que pueden ocasionar EHP y por consiguiente daños en el feto y el recién nacido.

La falta de estudios de prevalencia de anticuerpos irregulares que causan aloinmunización materna y sus factores de riesgo en nuestra población, evita planear estrategias para la identificación, prevención y tratamiento de la EHP. Por el contrario, la identificación oportuna de la presencia de anticuerpos irregulares permitirá un diagnóstico temprano de aloinmunización y evaluar las alternativas de un tratamiento efectivo para el feto o el recién nacido, y disminuir con esto la morbimortalidad por EHP.

5. HIPÓTESIS

La prevalencia de aloinmunización materna por anticuerpos irregulares es mayor del 1.0% estimado para América del Norte, y esta se presenta en mujeres con factores de riesgo para desarrollar aloinmunización por anticuerpos irregulares adquiridos.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer la prevalencia de aloinmunización materna por anticuerpos irregulares e identificar los factores de riesgo asociados.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estimar la prevalencia de aloinmunización materna en la muestra poblacional mediante pruebas de tamizaje con la prueba de antiglobulina indirecta (PAI).
2. Identificar el anticuerpo irregular causante de aloinmunización materna.
3. Estimar la proporción de cada uno de los anticuerpos irregulares presentes en la población.
4. Estimar la proporción de los anticuerpos irregulares con riesgo de ocasionar EHP.
5. Identificar los factores de riesgo presentes en las gestantes con aloinmunización, a partir de su historia clínica.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio descriptivo, observacional de corte transversal.

7.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.2.1 Criterios de inclusión

- Mujeres embarazadas derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de Mexicali, Baja California.
- Gestantes a partir de las 12 semanas de gestación.
- Que entreguen firmada su hoja de consentimiento informado.

7.2.2 Criterios de exclusión

- Que hayan sido diagnosticadas con alguna enfermedad autoinmune.
- Antecedentes de aloinmunización materno fetal.

7.2.3 Criterios de eliminación

- Baja voluntaria del estudio.
- Autotestigo positivo (con autoanticuerpos).

7.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA POBLACIONAL

La fórmula para estimar proporciones que se utilizó para determinar el tamaño de la muestra poblacional para este protocolo fue la siguiente:

$$n = \frac{z^2 pq}{B^2}$$

Donde:

n = Tamaño de muestra

z = 2.576 para el 99% de confianza

$p = 1\%$ (Frecuencia esperada)

$q = 1-p$

$B = 1\%$ (Precisión o error admitido)

$$n = \frac{(2.576)^2(0.1)(0.99)}{(0.01)^2} = 654$$

7.4 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La muestra poblacional se seleccionó mediante un muestreo no probabilístico por casos consecutivos, donde se realizó el rastreo de anticuerpos irregulares a 1,030 mujeres embarazadas a partir de las 12 semanas de gestación, derechohabientes de las clínicas del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Mexicali, Baja California.

7.5 VARIABLES

-Aloinmunización materna. Producción de anticuerpos maternos contra los antígenos de los eritrocitos fetales.

-Anticuerpos irregulares. Anticuerpos contra antígenos eritrocitarios que se producen sólo por exposición previa al antígeno.

Factores de riesgo de aloinmunización materna.

- **Edad.** Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo expresado en años.

- **Número de gestas.** Cantidad de embarazos que haya tenido la mujer, ya sea hijos vivos, mortinatos y abortos, además del embarazo actual.

- **Aborto.** Expulsión del feto, ya sea natural o provocado, en el periodo no viable de su vida intrauterina.

- **Cesárea.** Operación quirúrgica en la que a través de una abertura en el abdomen se extrae al feto del útero de la madre.

- **Parto.** Contracciones continuas y progresivas del útero que ayudan a que el cuello uterino se dilate para permitir que el feto pase por el canal de parto.

- **Transfusión sanguínea.** La transferencia de sangre o componentes sanguíneos de un sujeto (donante) a otro (receptor).

7.6 MATERIALES Y REACTIVOS

Material Biológico:

- Muestra de sangre sin anticoagulante, en tubo de tapón rojo (sin gel).

Reactivos:

a) **Determinación de Coombs indirecto para tamizaje e identificación de anticuerpos irregulares mediante la PAI.**

- Reactivo de antiglobulina humana.
- Albúmina bovina 30%.
- Solución salina isotónica.
- Células del panel de anticuerpos irregulares fenotipo mestizo del Centro Médico Nacional del IMSS Siglo XXI que identifica los anticuerpos siguientes: anti-C, anti-D, anti-E, anti-c y anti-e del sistema Rh; anti-M, Anti-N, anti-S y anti-s del sistema MNSs; P del sistema P; anti-Fy^a y anti-Fy^b del sistema Duffy; anti-K y anti-k del sistema Kell; anti-Jk^a y anti-Jk^b del sistema Kidd; anti-Le^a y anti Le^b del sistema Lewis y anti-Di^a del sistema Diego.
- Panocell del Instituto Licon que identifica los anticuerpos siguientes: anti-C, anti-D, anti-E, anti-c, anti-e, anti-V y anti C^w del sistema Rh; anti-M, Anti-N, anti-S y anti-s del sistema MNSs; P del sistema P; anti-Fy^a y anti-Fy^b del sistema Duffy; anti-K, anti-k, anti-Kp^a, anti-Kp^b, anti-Js^a y anti-Js^b del sistema Kell; anti-Jk^a y anti-Jk^b del sistema Kidd; anti-Le^a y anti Le^b del sistema Lewis; anti-Lu^a y anti-Lu^b del sistema Lutheran; anti Xg^{*a} del sistema Xg; y anti-Di^a del sistema Diego.

b) Determinación de Coombs indirecto para identificación de anticuerpos irregulares por el método en placa de gel.

- Placas de gel para determinación de prueba de Coombs marca comercial Grifols.
- Solución de lyss.
- Células del panel de anticuerpos irregulares fenotipo mestizo del Centro Médico Nacional del IMSS Siglo XXI.
- Panocell del Instituto Licon

7.7 PROCEDIMIENTO TÉCNICO

Pruebas de tamizaje.

- Se realizaron pruebas de tamizaje de anticuerpos irregulares a mujeres embarazadas a partir de las 12 semanas de gestación mediante la PAI, las cuales fueron invitadas a participar cuando acudieron a sus exámenes de laboratorio de control prenatal a las siguientes clínicas: Unidad de Medicina Familiar No. 16 (UMF 16), Unidad de Medicina Familiar No. 28 (UMF 28), Unidad de Medicina Familiar No. 40 (UMF 40), Hospital Regional de Especialidades No. 30 (HRE 30), donde se les tomó la muestra sanguínea y entregaron su consentimiento informado.
- Se realizaron técnicas de tamizaje de anticuerpos irregulares, utilizando las células proporcionadas para ello por el Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI y el panel de células Panocell 16 del Instituto Licon.
- En los laboratorios participantes, se tomó una muestra en un tubo rojo sin gel y sin anticoagulante. Este fue centrifugado y separado del paquete eritrocitario para su procesamiento en un máximo de 5 días posteriores a su fecha de recolección. La conservación de los sueros se realizó en un refrigerador a una temperatura entre 2 y 6 °C.
- Se realizó la prueba de Coombs indirecto mediante la técnica albúmina-Coombs, procediendo de la siguiente forma:

1. Realizar una suspensión de las células proporcionadas para tamizaje al 5 %, colocar una gota de cada célula (pueden ser 3 ó 4 células diferentes) en un tubo identificado como corresponda.
2. Colocar 2 gotas de suero a cada uno de los tubos.
3. Agregar 3 gotas de albúmina bovina al 30 %.
4. Centrifugar 15 segundos en una centrifuga Sero-Fuge.
5. Observar aglutinación.
6. Incubar a 37 °C por 20 minutos.
7. Centrifugar 15 segundos y observar aglutinación.
8. Lavar 3 veces las células con solución salina isotónica por 1 minuto.
9. Decantar a sequedad, en el último lavado.
10. Agregar 2 gotas de reactivo de Coombs, centrifugar y observar aglutinación.
11. En caso de no observar aglutinación, agregar 1 gota de células control de antiglobulina humana (CAGH).
12. Reportar positivo en caso de observar aglutinación en alguna de las fases de la prueba. En caso de obtener un resultado positivo se debe utilizar un autotestigo siguiendo la misma técnica anterior, utilizando células de la misma paciente. En caso de observar aglutinación se considera autotestigo positivo, y se descarta como aloanticuerpo.

Identificación del anticuerpo. A las muestras positivas se les realizó la prueba de identificación del anticuerpo, para lo cual se utilizó el procedimiento descrito anteriormente, utilizando el panel completo de células.

Durante el desarrollo del proyecto se participó en el programa mensual de control de calidad externo del Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como en el programa trimestral de Control Externo de la Calidad en Inmunohematología (CECI) del Instituto Licon.

7.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio descriptivo, observacional de corte transversal, las variables de interés se estudiaron mediante estadística descriptiva. Se estableció la prevalencia de anticuerpos irregulares en la muestra total, así como para el anti-D y para aquellos con riesgo de ocasionar EHP. Se calculó la proporción de los diferentes anticuerpos irregulares presentes los cuales se expresaron en porcentajes. De las muestras positivas se obtuvo una muestra con datos sociodemográficos donde se hizo un análisis descriptivo de los factores de riesgo presentes identificados en la historia clínica, se estableció su proporción y porcentajes, estableciendo dos grupos; uno que incluye el total de la muestra de los anticuerpos causantes de aloinmunización materna encontrados en la población de estudio (Grupo I) y otro, donde se excluyen aquellos anticuerpos irregulares naturales (Grupo II), que no siempre requieren exposición al antígeno y no ocasionan EHP.

7.9 ASPECTOS ÉTICOS

Los residuos peligrosos biológico infecciosos (RPBI) generados durante el procedimiento fueron desechados según la NOM-087 ECOL-SSA1-2002. “Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos”.

A cada una de las pacientes Rh positivo que participaron en el estudio se les explicó los beneficios y riesgos del mismo, y en el momento firmaron su hoja de consentimiento informado (Anexo 1).

Este estudio se ajustó a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como a la Declaración de Helsinki, en su última modificación en Escocia en 2008. También el estudio se ajustó a las normas e instructivos institucionales del IMSS en materia de investigación científica, donde fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética.

8. RESULTADOS

Pruebas de tamizaje. Durante el periodo del 4 de julio de 2011 al 5 de octubre de 2012, se les realizaron las pruebas de tamizaje para rastreo de anticuerpo irregulares (RAI) a 1,030 muestras provenientes de embarazadas a partir de la semana 12 de gestación. Las muestras fueron recolectadas en los Laboratorios de la UMF No. 16, UMF No. 28, UMF No. 40, y el HRE No. 30 del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Mexicali, Baja California.

Las pruebas de rastreo e identificación de los anticuerpos se realizaron en el Banco de Sangre del Hospital Regional de Especialidades No. 30, donde se usó el equipo necesario, como centrifugas, placas térmicas para tubo y para tarjetas de gel; los reactivos fueron proporcionados por la empresa Hemoser S. A. de C. V., misma que surte de reactivos al banco de sangre.

La recolección de muestras sanguíneas se realizó en cada laboratorio, la selección de la muestra poblacional fue por conveniencia, donde se seleccionaron a todas las pacientes de más de 12 semanas de gestación, que acudieron a realizarse exámenes de laboratorio prenatales el día seleccionado para esa clínica y que quisieran participar en el proyecto de investigación.

Se les indicaron los riesgos y beneficios de hacerse el examen, a aquellas que aceptaron y firmaron el consentimiento informado se les recolectó una muestra de sangre en un tubo sin aditivo (tapón rojo) para el rastreo de anticuerpos. En las mismas instalaciones de la clínica se centrifugaron y se trasladaron en refrigeración a las instalaciones del banco de sangre.

El porcentaje de participación de las clínicas se muestra en la Tabla 1, donde n es el número de muestras. El laboratorio de la UMF No. 16 participó con el 46.89% del número total de muestras, seguido por el laboratorio de la UMF No. 28 con el 38.05%, los laboratorios de la UMF No. 40 y el HRE No. 30 con el 9.02 y el 6.0%

respectivamente. Las muestras de pacientes que acudieron al servicio de medicina familiar y ginecología del HGP No. 31 fueron recolectadas en el laboratorio del HRE No. 30, que es a donde acuden a realizarse los exámenes prenatales.

Tabla 1. Clínicas y hospitales participantes.

Clínica	n	Porcentaje (%)
UMF No. 16	483	46.89
UMF No. 28	392	38.06
UMF No. 40	93	9.03
HRE No. 30	62	6.02

Las 1,030 muestras se estudiaron a través de pruebas de tamizaje mediante la PAI, donde únicamente se comprobó la presencia del anticuerpo, sin embargo, para comprobar que este fuera un aloanticuerpo se realizó un autotestigo, de esta manera se descartó que el anticuerpo encontrado fuera un autoanticuerpo. De las 1,030 muestras analizadas se obtuvieron 24 muestras positivas al RAI, las cuales resultaron negativas para la prueba del autotestigo, por lo que se demostró que se trataba de un aloantígeno. La prevalencia en la población de estudio fue del 2.33% de aloinmunización materna en pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, de la Ciudad de Mexicali, Baja California. Tabla 2.

Tabla 2. Prevalencia de aloinmunización materna en la población de estudio.

Resultados de las 1,030 muestras estudiadas	n	Prevalencia de aloinmunización materna expresada en %
Pruebas negativas	1,006	97.67
Pruebas positivas	24	2.33

A las muestras positivas se les realizó la identificación del anticuerpo, utilizando el panel de células del Centro Médico Nacional Siglo XXI y el Panocell de la empresa Licon, identificando 22 muestras con un sólo anticuerpo, y 2 muestras con una mezcla de anticuerpos de tipo IgG, estos resultados se describen en la Tabla 3. Los anticuerpos irregulares identificados fueron de dos tipos: Anticuerpos irregulares naturales, los cuales no requieren exposición previa al antígeno y tienen un riesgo muy bajo de ocasionar EHP, y anticuerpos irregulares inmunes, los cuales requieren exposición previa y generalmente son IgG con un alto riesgo de ocasionar EHP. Se obtuvo la frecuencia de los anticuerpos irregulares inmunes, los cuales conformaron el grupo I, y en el grupo II se incluyeron los anticuerpos con bajo riesgo de ocasionar EHP. Estos grupos incluyeron los siguientes anticuerpos:

- **Grupo I (Anticuerpos de Alto Riesgo de Ocasionar EHP):** Estos son anticuerpos irregulares que requieren exposición previa para que el huésped los desarrolle, generalmente se manifiestan con anticuerpos de tipo IgG, capaces de atravesar la barrera placentaria. En los paneles de células utilizados se incluyen los anticuerpos anti-C, anti-D, anti-E, anti-c, anti-e, anti-V y anti C^w del sistema Rh; anti-S y anti-s del sistema MNSs; anti-Fy^a y anti-Fy^b del sistema Duffy; anti-K, anti-k, anti-Kp^a, anti-Kp^b, anti-Js^a y anti-Js^b del sistema Kell; anti-Jk^a y anti-Jk^b del sistema Kidd; y anti-Di^a del sistema Diego, que pertenecen a este grupo A. Anti-M del sistema MNSs, se considera de riesgo moderado, aunque usualmente este se presenta como un anticuerpo IgM, se puede llegar a producir anticuerpos IgG. Este tipo de anticuerpos se reconocen en las pruebas de PAI porque aglutinan a temperaturas de 37 °C o en la fase de Coombs.
- **Grupo II (Anticuerpos de Bajo Riesgo de Ocasionar EHP):** Estos anticuerpos son llamados anticuerpos irregulares naturales, los cuales tienen bajo riesgo de ocasionar EHP y generalmente son IgM aunque también se pueden presentar como IgG, pudiéndose diferenciar por la temperatura de reacción del anticuerpo. Los principales anticuerpos de este grupo son: Anti-N del sistema MNSs; P del sistema P; anti-Le^a y anti

Le^b del sistema Lewis; anti-Lu^a y anti-Lu^b del sistema Lutheran; y anti Xg^{*a} del sistema Xg.

Tabla 3. Frecuencia de los anticuerpos irregulares encontrados en las muestras positivas al tamizaje en la población estudiada (n=1,030).

Anticuerpo(s) encontrados	No. de pacientes	Frecuencia en % (n=1,030)
Anti-D	6	0.582
Anti-Le ^a	5	0.485
Anti-Fy ^b	4	0.388
Anti-Kell	2	0.194
2 anticuerpos IgG	2	0.194
Anti-M	2	0.194
Anti-N	1	0.097
Anti-Di ^a	1	0.097
Anti-Fy ^a	1	0.097
Total	24	2.33

Prevalencia en la Muestra Poblacional de los Grupos de Riesgo. De las 1,030 muestras de gestantes se encontraron 24 con aloinmunización materna que presentaban uno o más anticuerpos irregulares. Se encontraron 18 gestantes con anticuerpos de alto riesgo de ocasionar EHP (Grupo I), con una prevalencia del 1.75% (Tabla 3 y 4), entre estos se encontraron anticuerpos como el anti-D del sistema Rh, anti-Di^a del sistema Diego, anti-Kell del sistema Kell, anti-Fy^a y anti-Fy^b del sistema Duffy, anti-M del sistema MNSs; por otro lado, se encontraron dos muestras con dos anticuerpos irregulares de tipo IgG, la presencia de dos anticuerpos aumenta el riesgo de provocar EHP. Dentro de los anticuerpos de bajo riesgo de ocasionar EHP (Grupo II), se encontraron una gestante con anti-N del

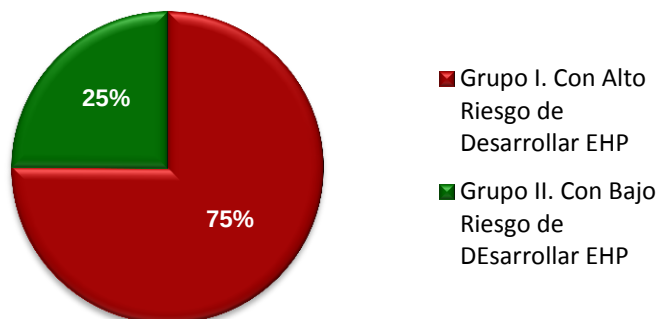
sistema MNSs, y 5 gestantes con anti-Le^a del sistema Lewis, los cuales presentaron una prevalencia total del 0.58% para el grupo II. Tabla 3 y 4.

Tabla 4. Prevalencia de anticuerpos de alto y bajo riesgo de ocasionar EHP (n=1,030).

Grupo	No. de pacientes	Porcentaje (n=1,030)
I (Alto Riesgo)	18	1.75
II (Bajo Riesgo)	6	0.58

De las 24 muestras positivas el 75% correspondieron a anticuerpos de alto riesgo de ocasionar EHP, y el 25% a anticuerpos de bajo riesgo. Figura 6.

Figura 6. Distribución de pacientes con base en el riesgo de desarrollar EHP (n=24)



Uno de los anticuerpos más estudiados y el único que cuenta con métodos profilácticos y de prevención es el anti-D, el cual es altamente inmunogénico por lo que se asocia con EHP severa. La prevalencia en nuestra población fue del 0.58%. Tabla 5.

Tabla 5. Prevalencia de aloinmunización materna por anti-D (n=1,030).

Anticuerpos	No. de pacientes	Porcentaje (n=1,030)
Anti-D	6	0.58
Otros Anticuerpos	18	1.75

Después del antígeno D, el antígeno Kell es de los más inmunogénicos, y en muchas poblaciones su prevalencia en gestantes ha ido en aumento, el cual llega a desarrollar EHP de moderada a grave. Otra característica importante de esta entidad, es que no se presenta en forma de EHP común, ya que los antígenos se encuentran bien desarrollados durante la etapa fetal en precursores eritrocitarios muy jóvenes, por lo que al unirse los anticuerpos maternos a estos precursores ya no continúan su proceso de maduración, pudiéndose presentar un cuadro semejante a una aplasia medular, ocasionando anemia sin que el recién nacido presente ictericia. En la población estudiada se presentaron dos casos de gestantes aloinmunizadas por este tipo de anticuerpo, lo que representa una prevalencia del 0.19%, valor que no supera el 0.58% alcanzado por el anti-D, el cual, aun con los métodos profilácticos y la normatividad aplicable a los bancos de sangre, se sigue presentando.

Se analizó la distribución de los anticuerpos irregulares presentes en las 24 muestras positivas a la prueba de tamizaje, siendo el anti-D el más frecuente, seguido del anti-Le^a que es un anticuerpo irregular natural sin riesgo de ocasionar EHP y en tercer lugar el anti-Fy^b, el cual presenta un riesgo que va de moderado a bajo. En la Tabla 6, se muestra la distribución que presentaron en los anticuerpos que se identificaron en la muestra estudiada.

Tabla 6. Distribución de los anticuerpos irregulares presentes en las pacientes positivas al tamizaje (n=24).

Anticuerpos encontrados	No. de pacientes	Porcentaje con base en n=24
Anti-D	6	25.00
Anti-Le ^a	5	20.83
Anti-Fy ^b	4	16.66
2 anticuerpos IgG	2	8.33
Anti-Kell	2	8.33
Anti-M	2	8.33
Anti- Di ^a	1	4.16
Anti-N	1	4.16
Anti-Fy ^a	1	4.16

Los sistemas sanguíneos responsables de la formación de los anticuerpos en nuestra población son los sistemas Rh, Duffy, Kell, MNSs, Lewis y Diego.

Datos Sociodemográficos. De las 24 pacientes con RAI positivo, se encontraron 15 expedientes clínicos completos, se obtuvieron las variables sociodemográficas y se registraron en el formato del Anexo 2. Las variables demográficas obtenidas se muestran en la Tabla 7. Se encontraron pacientes aloinmunizadas desde 16 a 36 años de edad, donde el 80% de esta población tenía de una a tres gestas previas, el 53.2% con abortos previos al embarazo en estudio, 13.3% con antecedentes de embarazos ectópicos, los partos o cesáreas previos se presentaron en un 30.7%. El 20.0% de estas 15 pacientes, presentaron un aborto en el embarazo que se estaba estudiando.

Tabla 7. Distribución de las variables demográficas con base en el análisis de 15 expedientes.

Factores de riesgo identificados		No. de pacientes	Porcentaje con base en n=15
Edad	15-20	2	13.3
	21-26	6	40.0
	27-32	3	20.0
	33-38	4	26.6
Gestas	1	3	20.0
	2	8	53.3
	3	3	20.0
	4	1	6.6
Abortos previos	0	7	46.6
	1	7	46.6
	2	1	6.6
Embarazos ectópicos	0	13	86.6
	1	2	13.3
Partos o cesáreas	0	9	60.0
	1	4	26.7
	2	1	6.6
	3	1	6.6
Aborto en el embarazo en estudio	0	12	80.0
	1	3	20.0

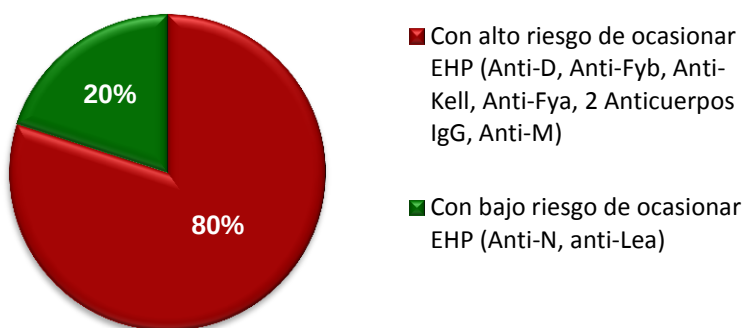
Los anticuerpos irregulares identificados en las 15 pacientes cuyos expedientes fueron analizados para las variables sociodemográficas, se muestran en la Tabla 8. De estas 15 gestantes con aloinmunización materna, 12 presentaron anticuerpos irregulares inmunes (mezcla de anticuerpos anti-IgG, anti-Fy^a, anti-Fy^b, anti-Kell, anti-D y anti-M) con alto riesgo de ocasionar EHP, y 3 presentaron anticuerpos irregulares naturales, con bajo riesgo de ocasionar EHP (anti-N y anti-Le^a).

Tabla 8. Distribución de los anticuerpos identificados con base en el análisis de 15 expedientes.

Anticuerpo encontrados	No. de pacientes	Porcentaje con base en n=15
Anti-D	4	26.66
Anti-Fy ^b	2	13.33
Anti-Le ^a	2	13.33
Anti-Kell	2	13.33
2 anticuerpos IgG	2	13.33
Anti-M	1	6.66
Anti-N	1	6.66
Anti-Fy ^a	1	6.66

En estas 15 gestantes aloinmunizadas estudiadas, el 80% presentó anticuerpos con alto riesgo de ocasionar EHP, mientras que el 20% presentó anticuerpos con bajo riesgo.

Figura 7. Distribución de anticuerpos con base en el riesgo de ocasionar EHP (n=15).

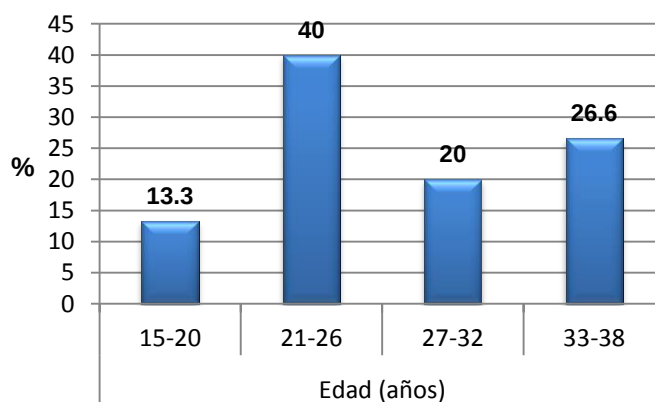


Factores de Riesgo Asociados a la Aloinmunización Materna. Los factores de riesgo que se han asociado a aloinmunización materna, reportados en la bibliografía y estudiados en este trabajo son: la edad materna, embarazos previos, abortos,

embarazos ectópicos y transfusiones sanguíneas. Estos datos se tomaron de los expedientes clínicos. En ninguno de los expedientes se reportó el antecedente de transfusiones sanguíneas o algún hemocomponente previo al embarazo.

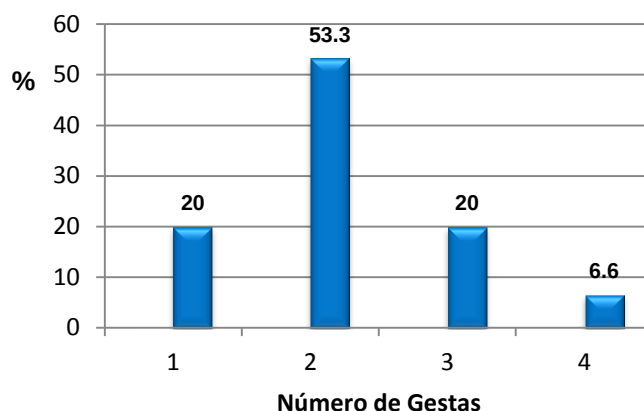
Edad Materna. La edad se considera un factor de riesgo debido a que incrementa la probabilidad de riesgo de contacto con un antígeno eritrocitario. La media de la edad materna obtenida en la muestra fue de 26.5 años, en un intervalo de 21-26 años de edad, lo cual está dentro de la edad reproductiva de la mujer.

Figura 8. Edad materna en la muestra estudiada (n=15).



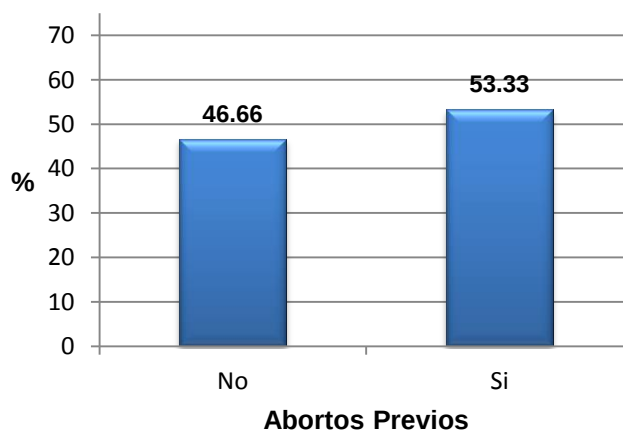
Gestas. El número de gesta aumenta el riesgo de aloinmunización por la probabilidad de que se produzca una hemorragia materno-fetal durante el embarazo o al momento del nacimiento. Esta se puede incrementar por enfermedades de la gestante, gestaciones anormales, manipulación uterina y el parto.¹⁵ El 100% de las gestantes estudiadas tuvieron al menos un embarazo previo: el 53.3% tuvo 2, el 20% tuvo 3 y el 6.6% tuvo 4.

Figura 9. Gestas previas en la muestra estudiada (n=15).



Abortos Previos. Los abortos favorecen el paso de sangre del feto al torrente sanguíneo lo que a su vez favorece la aparición de anticuerpos maternos. El 53.3% de la muestra (n=15) presentó al menos un aborto previo. Figura 10.

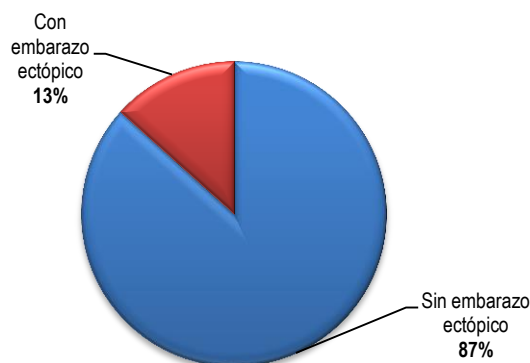
Figura 10. Pacientes con abortos previos en la muestra estudiada (n=15).



Embarazos Ectópicos. En los dos casos en que se presentaron embarazos ectópicos, los anticuerpos encontrados fueron anti-Kell y anti-D, dos anticuerpos con muy alto riesgo de provocar EHP, y que se generan por exposición previa al

antígeno, los cuales se presentaron en el 13.3% del grupo de pacientes aloinmunizadas.

Figura 11. Embarazos ectópicos en la muestra estudiada (n=15).



Abortos en el Embarazo en Estudio. De los 15 casos estudiados, tres de los embarazos concluyeron en aborto. Esto se presentó en pacientes con anticuerpo anti-Kell, anti-D y en una paciente con dos anticuerpos antieritrocitarios de tipo IgG no identificados. Los anticuerpos contra el antígeno D y Kell, son los más inmunogénicos, mientras que la presencia de dos o más anticuerpos aumenta el riesgo de EHP, sobre todo por que ambos eran del tipo IgG. La muerte perinatal que se presentó en estas mujeres aloinmunizadas representa el 20% de los 15 casos estudiados.

Frecuencia de los Factores de Riesgo. Sin tomar en cuenta la edad y los embarazos previos, el 20% de las gestantes estudiadas no presentaron más factores de riesgo, lo cual correspondió a tres pacientes: 2 con anticuerpos anti-Le^a, que son anticuerpos irregulares naturales, es decir que no requieren exposición previa, y un anticuerpo contra Fy^a que aunque es un anticuerpo irregular inmune, no se encontró ningún factor de riesgo registrado en el expediente. El factor de riesgo con mayor frecuencia fue el aborto previo (53.3%), en quienes se identificó el anti-D, anti-Kell y dos anticuerpos IgG no identificados. Tabla 9.

Tabla 9. Frecuencia de los factores de riesgo en la muestra estudiada (n=15).

Factor de riesgo	Frecuencia	Porcentaje con base en n=15
Abortos previos	8	53.3
Embarazos previos (≥ 3)	4	26.6
Embarazos ectópicos	2	13.3
Ninguno	3	20.0

9. DISCUSIÓN

La aloinmunización materna es una entidad clínica que puede ocasionar EHP. Existen políticas nacionales e internacionales para identificar a mujeres aloinmunizadas con anticuerpos anti-D, y además, existen métodos profilácticos para prevenirla. La aloinmunización materna debida a anticuerpos contra otros sistemas sanguíneos, es una entidad clínica que no ha sido estudiada en todas las poblaciones, existen pocos países que tienen establecidas políticas para realizar pruebas de tamizaje a anticuerpos irregulares a gestantes que son antígeno D positivo, así como para prevenir la formación de anticuerpos antieritrocitarios mediante políticas transfusionales aplicables a mujeres en edad reproductiva. Debido a que la presencia de los grupos sanguíneos en el eritrocito es consecuencia de productos que son directa o indirectamente generados por los genes, el contenido y densidad antigénica es diferente para cada población. Esto genera que las poblaciones difieran entre sí, tanto en la prevalencia como en la distribución de los anticuerpos detectados, y que el RAI a mujeres Rh positivas sea considerado o no, como una prueba que debe incluirse en la atención prenatal.^{2,5,6,34,39}

La EHP ocasionada por anticuerpos irregulares diferentes a los anti-D ha ido en aumento, por lo que diferentes grupos de investigadores están incluyendo las pruebas de RAI a mujeres antígeno D positivo, mostrando en estudios realizados en diferentes poblaciones, las variaciones tanto en la prevalencia como en el tipo de anticuerpos más frecuentemente encontrados. Existen 300 antígenos eritrocitarios, 50 de los cuales han sido asociados a EHP, siendo anti-D, anti-K y anti-c, los asociados a EHP grave.^{40,41} Las manifestaciones clínicas se presentan en el feto o en el recién nacido con repercusiones clínicas muy variadas que van desde una leve ictericia o anemia hasta la muerte perinatal. Los estudios de prevalencia y la identificación de estos anticuerpos, han permitido planear estrategias para prevenir el desarrollo de esta entidad clínica, disminuyendo las repercusiones clínicas en el feto.^{1,25,39}

El presente trabajo es el primer estudio de prevalencia de anticuerpos irregulares de gestantes en México, llevado a cabo en la ciudad de Mexicali, Baja California. Esta ciudad se encuentra en la frontera norte del país, lo que le confiere características que promueven la migración. Según datos del INEGI 2011, se observa un 40.6% de migración acumulada y un 5.6% de migración reciente, favoreciendo matrimonios entre diferentes etnias o razas, y que los bancos de sangre reciban donadores de diferentes etnias, lo cual favorece la aloinmunización debido a que las parejas o los donadores pueden tener diferentes antígenos eritrocitarios, y por tanto, favorecer que el feto tenga un antígeno eritrocitario que la madre no presenta, o que ésta haya desarrollado un anticuerpo debido a una transfusión sanguínea con un antígeno que no tenía, esto, aunado a que no existen políticas profilácticas para prevenir la aloinmunización materna debido a sistemas eritrocitarios diferentes al anti-D.³⁹

El presente trabajo estableció la prevalencia de anticuerpos irregulares que se presentan en nuestra entidad. Se realizó en un periodo de 1 año tres meses donde se recolectaron y analizaron 1,030 muestras, obteniendo 24 muestras positivas, lo que representa una prevalencia del 2.33% de aloinmunización materna en la población de derechohabientes de clínicas de Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de Mexicali, misma que para América del Norte se estima en un 1.0%, aunque no existen estadísticas reales debido a la falta de aplicación de las pruebas de RAI para las pacientes D positivas.⁴⁰ El anticuerpo anti-D en la población estudiada en este trabajo tuvo una prevalencia del 0.6%, similar a lo reportado en países de Europa y América del Norte donde la prevalencia de este anticuerpo ha disminuido de un 10% en mujeres D negativas a un 0.1 a 2%, dependiendo de las políticas de profilaxis de cada país.⁴² Los anticuerpos irregulares contra antígenos diferentes al D presentaron una prevalencia del 1.7% en nuestro estudio, encontraron dos gestantes que presentaban reacción a más de un anticuerpo eritrocitario, lo que aumenta el riesgo de que se presente una EHP grave.⁷

La distribución que presentaron los anticuerpos irregulares identificados en las muestras con RAI positivo en este estudio fue la siguiente: anti-D (25%) del sistema

RH, anti-Fy^a (4.1%) y Fy^b (16.6%) del sistema Duffy; anti-Di^a (4.1%) del sistema Diego; anti-Kell (8.3%) del sistema Kell; anti-M (8.3%) y anti-N (4.1%) del sistema MNSs y Le^a (20.8%) del sistema Lewis; además de un 8.3% de gestantes con dos anticuerpos. El 75% de estos con un riesgo de moderado a alto de ocasionar EHP. En comparación con otras poblaciones donde los anticuerpos contra antígenos del sistema Rh y el antígeno Kell se encuentran con mayor frecuencia, en nuestra población no se encontraron anticuerpos del sistema Rh diferentes al anti-D, siendo el sistema de alto riesgo con mayor frecuencia el sistema Duffy. Los sistemas Kell y Diego incluyen antígenos capaces de provocar una respuesta inmune materna con anticuerpos que tienen la capacidad de ocasionar EHP, en estudios previos se ha encontrado que aumenta el riesgo de EHP si existe la presencia de dos anticuerpos.⁷ Los anticuerpos contra el sistema Diego se presentan con mayor frecuencia en poblaciones con características étnicas latinas. En estudios realizados en ciudades de países como Holanda, Arabia Saudita y Estados Unidos, se han encontrado con mayor frecuencia antígenos del sistema Rh y Kell.^{6,7,30,31}

En la muestra poblacional estudiada (n=1,030), se obtuvo un 2.33% de aloinmunización materna, mientras que en países europeos donde cuentan con políticas preventivas para la población en edad reproductiva como Holanda, Suecia, Irlanda, Inglaterra y República Checa, se han reportado prevalencias globales de 1.23%, 0.4%, 0.53%, 1% y 1.5%, respectivamente; y donde los anticuerpos irregulares identificados son mayormente del sistema Kell y Rh.^{6,38,46} Por otro lado, en países asiáticos como Arabia Saudita, China, India, Pakistán y Malasia se han reportado prevalencias del 1.92%, 0.79%, 1.25%, 1.8%, y 0.99% respectivamente, prevalencias que están, en general, por arriba de lo reportado en países europeos pero por debajo de lo encontrado en nuestro estudio.^{31,32,38,44,45} Finalmente, en países africanos como Uganda, Túnez, Kuwait, Zimbabue, Camerún y Nigeria, se ha reportado prevalencias globales de 2.2%, 3.68%, 0.49%, 1.7%, 6.7% y 3.4%, respectivamente, las cuales son más elevadas que las de los países europeos y asiáticos, con excepción de lo reportado para Kuwait y Zimbabue; y en el caso de

Túnez, Camerún y Nigeria, las prevalencias son superiores en relación con lo encontrado en nuestro estudio.^{47,48,49,50,51,52}

En poblaciones orientales donde los eritrocitos expresan en su membrana una alta incidencia y diversidad antigénica, se observan prevalencias de aloanticuerpos que van del 0.79% en ciudades como Hong Kong, hasta prevalencias de enfermedad hemolítica neonatal del 0.01% en Taiwán, donde las etnias chinas comprenden cerca del 98.5% de la población mientras que los grupos indígenas comprenden cerca del 1.5%, y donde a diferencia de lo que sucede en países occidentales, la frecuencia de personas Rh(D) negativas en la población china es de 0.42% y la frecuencia del anti-D es de 0.0057%, lo que permite concluir que el anti-D rara vez causa enfermedad hemolítica neonatal. Por otro lado en estas poblaciones de Taiwán no se ha encontrado aloanticuerpos del sistema Kell, siendo el anticuerpo anti-Mi el de mayor proporción (57.6%), seguido de anti-E (19.7%), anti-S (10.6%) y anti-c (7.6%). A excepción de anti-c, el riesgo de ocasionar EHP grave por estos anticuerpos es baja. Por todo lo anterior, en poblaciones orientales, no se recomienda el rastreo prenatal a mujeres embarazadas que tengan el antígeno D (Rh positivo).^{32,33} En poblaciones europeas quienes tienen dentro de su control prenatal el rastreo de anticuerpos irregulares en el primer trimestre de gestación, se ha encontrado una prevalencia de éstos que va del 0.4 al 1.23%, requiriéndose en algunos casos intervención prenatal en el feto. Los principales anticuerpos encontrados en estos estudios son pertenecientes al sistema Rh y al sistema Kell. Estos antígenos eritrocitarios son más inmunogénicos y los anticuerpos llegan a ocasionar EHP de forma moderada a grave. Por otro lado, estudios recientes muestran un incremento en la aloinmunización por antígenos diferentes al anti-D.^{6,38,46}

En Arabia Saudita se encontró una prevalencia del 1.84% de anticuerpos irregulares, del total de anticuerpos encontrados el anti-D representó el 28.57%, siendo el de mayor riesgo de ocasionar EHP; el 33.23% correspondió a otros anticuerpos irregulares clínicamente importantes: anti-C, anti-E, anti-e anti-K, anti JK, Anti Le y Anti-Fy.³¹ Por otro lado, en un estudio realizado en la India se encontró una prevalencia del 1.25% de anticuerpos irregulares, de los cuales el 78.4%

correspondió al anti-D y el resto a anticuerpos como anti-C, anti-M, anti-c, anti-S y anti-K.³⁸ Las implicaciones clínicas se presentan en el feto o en el recién nacido con repercusiones muy variadas que van desde una leve ictericia o anemia hasta la muerte perinatal. Aun así existe la controversia si se deben realizar pruebas de tamizaje de rutina como parte de la atención prenatal. Países desarrollados que lo tienen como una prueba de rutina han permitido identificar los anticuerpos con mayor prevalencia y planear estrategias para prevenir el desarrollo de esta entidad clínica, disminuyendo las repercusiones clínicas en el feto. Sin embargo, esto depende de factores que incluyen tanto las diferencias genéticas de las razas, así como las costumbres y características de cada población.^{6,30,34,38}

En nuestro estudio, se encontraron anticuerpos para antígenos del sistema Duffy, MNSs, Diego, Kell y Lewis. Dos gestantes presentaron una mezcla de al menos dos anticuerpos de tipo IgG, los cuales no se lograron identificar. Además, se obtuvieron los datos demográficos de 15 pacientes, de los cuales se obtuvo la historia clínica para identificar factores de riesgo que se encuentran asociados a aloinmunización materna, entre ellos la edad, la gesta, partos o cesáreas previas y embarazos ectópicos. La edad promedio de esta muestra estudiada fue de 26.5 años, lo cual está dentro de la edad reproductiva. El 80% de las pacientes era su segunda, tercer o cuarta gesta. Un 13.3% de la población presentó embarazo ectópico, relacionados con aloinmunización materna por anti-D y anti-K. El 40% de la población tuvo partos o cesáreas previos, mientras que el factor de riesgo más común que se encontró fue el aborto previo con un 53.3%, todos ellos en el grupo de anticuerpos con alto riesgo de ocasionar EHP. Todos estos factores favorecen el paso al torrente sanguíneo de sangre fetal, lo que permite poner en contacto antígenos que se encuentran presentes en el feto y que la madre no tiene. A pesar de identificar factores de riesgo para aloinmunización materna no se hizo un estudio de asociación de estos factores de riesgo con la presencia de aloinmunización.

En el 2010 el Sistema de Información Médico Operativo (SIMO), del Instituto Mexicano del Seguro Social, reportó 4,986 embarazos, con lo cual se pudo haber

tenido 115 embarazos en riesgo de que el producto presentara EHP, según la prevalencia encontrada en la presente investigación. La presencia de anticuerpos con alto riesgo de ocasionar EHP sugiere que para pacientes con factores de riesgo deberían realizarse pruebas de tamizaje de rastreo de anticuerpos irregulares, que son pruebas que se emplean para diagnosticar y prevenir la EHP. La importancia de estudiarlo de manera preventiva, es que se puede evaluar al feto para evitar su morbilidad, mediante procedimientos no invasivos como la velocimetría de Doppler la cual no compromete la integridad fetal, preparar el hemocomponente sanguíneo necesario (libre del antígeno involucrado) para el tratamiento requerido, ya sea transfusión o exanguíneo transfusión en el recién nacido.

A pesar de las medidas profilácticas que se han tomado a nivel mundial para evitar la aloinmunización materna por anticuerpos anti-D, esta se sigue presentando. En nuestro estudio, 6 de la 24 muestras positivas al RAI (25%), correspondió a una prevalencia del 0.6% en la muestra total (n=1,030). Se encontraron dos pacientes con anticuerpos contra el antígeno Kell lo que corresponde a una prevalencia del 0.2%, el cual sigue en inmunogenicidad al antígeno D, y que además presenta casos de HEP que pueden ir de moderados a graves. Diego^a y Fy^a, también pueden presentar casos de EHP de leve a moderada, ambos se presentaron en un caso cada uno.

10. CONCLUSIONES

La prevalencia de aloinmunización materna en la población estudiada fue del 2.33%. Se identificaron anticuerpos del sistema Duffy (anti-Fy^a y Fy^b), del sistema Diego (anti-Di^a); del sistema Kell (anti-Kell), del sistema MNSs (anti-M y anti-N) y del sistema Lewis (anti-Le^a). La prevalencia es mayor que la esperada identificándose antígenos de sistemas eritrocitarios con alto riesgo de provocar EHP cuya prevalencia fue del 1.75%.

A pesar de las medidas profilácticas que se han tomado a nivel mundial para evitar la aloinmunización materna por anticuerpos anti-D, esta se sigue presentando. En este estudio se obtuvo una prevalencia del 0.6% de aloinmunización por anti-D.

Se identificaron los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de aloinmunización materna: Abortos previos (53.3%), embarazos ectópicos (13.3%) y más de un embarazo previo (80%). En el 20% de la población estudiada el embarazo no llegó a término. La edad con mayor porcentaje de aloinmunización materna fue el grupo de 21 a 26 años, que son las mujeres que se encuentran en edad reproductiva.

El RAI en pacientes embarazadas con Rh positivo o negativo logra identificar anticuerpos de alto riesgo de presentar EHP, patología que hoy en día cuenta con medios no invasivos tanto para su identificación como para su tratamiento. Todas las mujeres estudiadas con expediente clínico completo, y con aloanticuerpos irregulares con riesgo de ocasionar EHP, presentaron uno o más factores de riesgo.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eder AF and Manno CS. (2009). Alloimmune Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. In Greer JP, Foerster J, Rodger GM, Paraskevas F, Glader B, et al. (Eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology* (pp. 978-994). Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins.
2. López de Roux MR, Cortina-Rosales L. (2000). Enfermedad hemolítica perinatal. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, 16:161-183.
3. West LJ. (2003). Alloimmune disorders of pregnancy: Anaemia, thrombocytopenia and neutropenia in the fetus and newborn. (Book Review). *N Engl J Med*, 348:871-873.
4. Ulm B, Ulm MR, Panzer S. (1998). Fetal sex and hemolytic disease from maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med*, 338:1699-1700.
5. Andersen AS, Praetorius L, Jorgensen HL, Lylloff K, Larsen KT. (2002). Prognostic value of screening for irregular antibodies late in pregnancy in rhesus positive women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 81:407-411.
6. Koelewijn JM, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, Bonsel GJ, de Haas M. (2008). Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion*, 48:941-952.
7. Romero-López D, Hernández-Flores JJ. (2005). Enfermedad hemolítica del recién nacido. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 43:33-35.
8. Nordvall M, Dziegiel M, Hegaard HK, Bidstrup M, Jonsbo F et al. (2009). Red blood cell antibodies in pregnancy and their clinical consequences: synergistic effects of multiple specificities. *Transfusion*, 49:2070-2075.
9. Pourazar A. (2007). Red cell antigens: Structure and function. *Asian J Transfus Sci*, 1:24-32.
10. Baptista González Héctor. (2006). Enfermedad hemolítica del recién nacido. En Radillo González Alfredo (Ed.). *Medicina Transfusional* (pp. 411-446). México, D.F., México: Editorial Prado S.A. de C.V.

11. González-Ordóñez AJ. (2005). Grupos sanguíneos y enfermedad. *Med Clin*, 125:382-388.
12. Baptista-González HA. (2005). El sistema Rh una mirada a fondo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 43:3-8.
13. Gopalam Kollamparambil T, Rameshchandra Jani B, Aldouri M, Soe A, Ducker DA. (2005). Anti-Cw alloimmunization presenting as hydrops fetalis. *Acta Paediatrica*, 94:499-501.
14. Ibarra-Coria E, Munguía de Sierra MT, Demetrio-Romero A, Quintanar-García E. (2001). Enfermedad hemolítica del recién nacido a fenotipo -D/-D. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 58:245-250.
15. Hirose M, Nakanishi K, Kaku S, Moro H, Hodohara K, et al. (2004). Fetal hemolytic disease due to anti-Rh17 alloimmunization. *Fetal Diagn Ther*, 19:182-186.
16. De la Vega Elena CD, Hellberg A, Bonetti S, Gonzalez CA, Chialina S, et al. (2009). Un caso de grupo sanguíneo raro: fenotipo p. *Medicina*, 69:651-654.
17. Lomas-Francis C. (2007). The value of DNA analysis for antigens of the Kidd blood group system. *Transfusion*, 47:23S-27S.
18. Luna-González J. (2005). Anticuerpos irregulares, su importancia en medicina transfusional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 43:17-20.
19. Chao AS, Chao A, Ho SY, Chang YL, Lien R. (2009). Anti-E alloimmunization: A rare cause of severe fetal hemolytic disease resulting in pregnancy loss. *Case Reports in Medicine*, Article ID 471623, 2 pages, doi:10.1155/2009/471623.
20. Parsh BS. (2000). Hemolytic disease of the newborn due to anti S antibodies. *J Natl Med Assoc*, 92:91-93.
21. Hussain SS, Ebbs AM, Curtin NJ, Keidan AJ. (2007). Delayed haemolytic transfusion reaction due anti-Jkb in a patient with non-Hodgkin's lymphoma-transient nature of anti-Jkb and the importance of early serological diagnosis. *Transfusion Medicine*, 17:197-199.
22. Kim WD, Lee YH. (2006). A fatal case of severe hemolytic disease of newborn associated with anti-Jk(b). *J Korean Med Sci*, 21:151-154.

23. Schonewille H, Klumper FJ, van de Watering LM, Kanhai HH, Brand A. (2007). High additional maternal red cell alloimmunization after Rhesus- and K-matched intrauterine intravascular transfusions for hemolytic disease of the fetus. *Am J Obstet Gynecol*, 196:143.e1-143.e6.
24. Bravo Lindoro AG. (2009). Enfermedad hemolítica aloinmune neonatal. En Bravo Lindoro AG. (Editora). *Terapia transfusional en pediatría* (pp. 145-172). México, D.F., México: Editorial Prado.
25. García-Arbeláez CA. (2009). Fundamentos de genética e inmunología para bancos de sangre y medicina transfusional. *Medicina & Laboratorio*, 15:37-68.
26. Bautista-Juárez J. (2005). Factores que intervienen en la reacción antígeno-anticuerpo y clasificación antigénica eritrocitaria. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 43:S9-S12.
27. Brecher ME. (2007). Reacciones antígeno anticuerpo eritrocitarias y su detección. En Brecher ME (Editor principal). *Manual Técnico de la AABB* (pp. 283-300). Argentina: Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología.
28. Fernández Carreira JM. (2008). Protocolo de Diagnóstico y Prevención de la Enfermedad Hemolítica del Feto y del Recién Nacido (pp. 1-5). España: Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular.
29. Ramírez-Robles LJ, Gómez-Partida G, Guevara-Rubio G, Velázquez-Gómez L. (2010). Transfusión intrauterina en aloinmunización RhD en México 1987-2008. *Ginecol Obstet Mex*, 78:468-477.
30. Daniels G, Hadley A, Green CA. (2003). Causes of fetal anemia in hemolytic disease due to anti-K. *Transfusion*, 43:115-117.
31. Al-Ibrahim NA, AlSaeed AH. (2008). Red blood cell alloimmunization among Saudi pregnant women in the Central Province of Saudi Arabia. *Kuwait Med J*, 40:116-123.
32. Lee, CK, Ma ESK, Tang M, Lam CCK, Lin CK, et al. (2003). Prevalence and specificity of clinically significant red cell alloantibodies in Chinese women during pregnancy - a review of cases from 1997 to 2001. *Transfusion Medicine*, 13:227-231.

33. Wu KH, Chu SL, Chang JG, Shih MC, Peng CT. (2003). Haemolytic disease of the newborn due to maternal irregular antibodies in the Chinese population in Taiwan. *Transfusion*, 13:311-314.
34. Molina-Giraldo S, Moise KJ. (2009). Aloinmunizacion Rh: Manejo anteparto. Revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol*, 60:262-273.
35. Wikipedia. Fc Receptor. Disponible en http://en.wikipedia.org/wiki/Fc_receptor.
36. Hadley AG and Soothill P. (2002). Alloimmune Disorders of Pregnancy: Anaemia, Thrombocytopenia, and Neutropenia in the Fetus and Newborn. Cambridge, U.K.: Cambridge University Press.
37. Drugs and Diseases Reference Index. Hydrops fetalis. Disponible en <http://trialx.com/curebyte/2011/08/22/hydrops-fetalis-photos/>
38. Pahuja S, Gupta SK, Pujani M, Jain M. (2011). The prevalence of irregular erythrocyte antibodies among antenatal women in Delhi. *Blood Transfus*, 9:388-393.
39. Egbor M, Knott P, Bhide A. (2012). Red-cell and platelet alloimmunisation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 26:119-132.
40. Lee BK, Ploner A, Zhang Z, Gryfelt G, Wikman A, Reilly M. (2011). Constructing a Population-Based Research Database from Routine Maternal Screening Records: A Resource for Studying Alloimmunization in Pregnant Women. *PLoS ONE*, 11:e27619.
41. Yousuf R, Aziz SA, Yusof N, Leong CF. (2012). Hemolytic disease of the fetus and newborn caused by anti-D and anti-S alloantibodies: a case report. *J Med Case Rep*, 6:71-73.
42. Moise KJ Jr. (2008). The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol*, 198:161.e-164.e.
43. Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, Artal R. (1997). Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol*, 89:272-275.

44. Karim F, Moiz B, Kamran N. (2015). Risk of maternal alloimmunization in Southern Palistan – A study in a cohort of 1000 pregnant women. *Transfus Apher Sci*, 52:99-102.
45. Hassan MN, Mohd Noor NH, Johan Noor SR, Sukri SA, Mustafa R, Luc Aster HV. (2014). Hemolytic disease of fetus and newborn due to maternal red blood cell alloantibodies in the Malay population. *Asian J Transfus Sci*, 8:113–117.
46. Holusková I, Lubušký M, Studničková M, Procházka M. (2013). Incidence of erythrocyte alloimmunization in pregnant women in olomouc region. *Ceska Gynekol*, 78:56-61.
47. Natukunda B, Mugenyi G, Brand A, Schonewille H. (2011). Maternal red blood cell alloimmunisation in South Western Uganda. *Transfusion Medicine*, 21:262–266.
48. Rekik T, Ben Amor I, Louati N, Rekik H, Menif H, Gargouri J. (2012). Irregular antibody testing during pregnancy in Tunisia: clinical study of 5369 women. *Transfus Clin Biol*, 19:64-73.
49. Ameen R, Al-Eyaadi O, Al-Shemmari S, Chowdhury R, Al-Bashir A. (2005). Frequency of Red Blood Cell Alloantibody in Kuwaiti Population. *Med Princ Pract*, 14:230-234.
50. Cakana AZ, Ngwenya L. (2000). Is antenatal antibody screening worthwhile in the Zimbabwean population. *Central African Journal of Medicine*, 46:38-40.
51. Belinga S, Ngo Sack F, Bilong C, Manga J, Mengue MA, Tchendjou P. (2009). High prevalence of anti-D antibodies among women of childbearing age at Centre Pasteur of Cameroon. *Afr J Reprod Health*, 13:47-52.
52. Jeremiah ZA, Mordi A, Buseri FI, Adias TC. (2011). Frequencies of maternal red blood cell alloantibodies in Port Harcourt. *Nigeria Asian J Transfus Sci*, 5:39-41.

12. ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL REGIONAL DE ESPECIALIDADES NO. 30

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Protocolo de Investigación

**ALOINMUNIZACIÓN MATERNA POR ANTICUERPOS IRREGULARES Y SUS FACTORES DE RIESGO
EN CLÍNICAS DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

Responsables del estudio:

QFB Maribel Tapia Valencia,

Investigador Responsable

Dr. en C. Raúl Díaz Molina

Asesor de Tesis por la Universidad Autónoma de Baja California

M.C. Yusvisaret Palmer Morales

Asesor de Tesis del Instituto Mexicano del Seguro Social

Dirección del Centro de Estudio:

Banco de Sangre. HGP y MF No. 31. Avenida Lerdo y Calle G S/N, Colonia Nueva. C. P. 21100.

Teléfono: 5 55 51 50 Ext. 31715. **Correo Electrónico:** maribel.tapia.valencia@uabc.edu.mx

Introducción

Durante el embarazo pueden pasar pequeñas cantidades de sangre fetal que contiene glóbulos rojos que pueden tener un grupo sanguíneo que puede no ser compatible con la madre, ya que son heredados del padre. Como consecuencia de esto, la madre comienza a producir anticuerpos que pueden atravesar la placenta y destruir los glóbulos rojos de la sangre fetal, esto provoca daño en el feto, ocasionando la Enfermedad Hemolítica Perinatal cuyas consecuencias pueden ser desde leves a fatales según la concentración de anticuerpos maternos (Aloinmunización materna). La incompatibilidad a grupos sanguíneos es usualmente evaluada en el sistema RH para el antígeno D (pacientes RH negativo), sin embargo existen otros grupos sanguíneos capaces de provocar la formación de anticuerpos maternos, aun cuando las madres sean RH positivo. Esto puede ser detectado en etapas tempranas mediante una prueba en sangre materna para detectar anticuerpos contra las células fetales, el estudio se llama Coombs indirecto, el cual puede abarcar la búsqueda de todos estos anticuerpos maternos y no únicamente anticuerpo anti-D. Existen factores que predisponen la formación de anticuerpos como los embarazos previos, abortos, embarazos extrauterinos, transfusión sanguínea, drogadicción, procedimientos obstétricos, la migración poblacional y el mestizaje, etc.

Propósito del estudio

Identificar los anticuerpos irregulares presentes en mujeres embarazadas en una muestra de sangre venosa periférica. En caso de estar presentes, identificar los factores de riesgo.

Forma de realización del trabajo de investigación.

Las mujeres embarazadas dentro de 12 y 24 semanas de gestación que quieran participar voluntariamente en este protocolo de investigación, cuyo propósito es únicamente científico, se les realizará un examen de coombs indirecto, junto con su toma de muestra de exámenes prenatales, lo que no generará una punción adicional. Su participación es voluntaria y no habrá alguna retribución económica. **Si sus resultados son negativos** únicamente se emitirá su resultado a su expediente y en ese punto terminará su participación. **Si sus resultados**

son positivos las pacientes serán referidas a la consulta de embarazos de alto riesgo, en el Hospital de Ginecología y Medicina Familiar No. 31 del IMSS, donde serán evaluadas por el servicio de ginecología.

Se les realizarán los siguientes procedimientos adicionales:

- **Titulación de anticuerpos** (Concentración del anticuerpo) e identificación: Se realizará una toma de muestra sanguínea de sangre venosa que puede realizarse sola o junto con la de sus exámenes prenatales, para evaluar si aumentan los valores durante el anticuerpo durante el embarazo, dependiendo del tipo de anticuerpo encontrado se le podría tomar una muestra al mes o cada 3 semanas hasta terminar su embarazo.

Beneficios:

Se llevará a cabo un estrecho control prenatal para prevenir complicaciones durante este embarazo o en uno posterior.

Riesgos o inconvenientes:

Se realizará una toma de muestra sanguínea venosa, la cual puede generar dolor, sangrado mínimo y la presencia de moretones.

Derechos del sujeto de investigación.

Si Durante el estudio Usted decide retirarse, puede hacerlo sin que esto represente alteración en su atención médica. Puede meditar su decisión de aceptar participar o no en el proyecto de investigación y su respuesta puede proporcionarla en una cita posterior. Usted tiene la libertad de realizar todas las preguntas que desee, a cualquier integrante del equipo de esta investigación, o bien, puede dirigirse al Comité de Ética del Hospital.

Confidencialidad.

Los datos del Estudio serán confidenciales, no se le identificara en los reportes o publicaciones y puede solicitar información en cualquier momento acerca de los mismos.

¿Comprendió la información propuesta?

SÍ NO

☐	☐
--------------------------	--------------------------

FECHA: _____

Autorización

He leído el procedimiento descrito arriba. Voluntariamente doy mi consentimiento participar, en el estudio de **ALOINMUNIZACIÓN MATERNO FETAL POR ANTICUERPOS IRREGULARES Y SU ASOCIACIÓN CON ALTERACIONES EN LA VELOCIMETRÍA DE DOPPLER.**

VOLUNTARIO:

Nombre y Firma del paciente: _____ Afiliación: _____
Dirección y teléfono: _____

TESTIGO 1:

Nombre y Firma del testigo 1: _____
Dirección y teléfono: _____

TESTIGO 2:

Nombre y Firma del testigo 2: _____
Dirección y teléfono: _____

QFB. Maribel Tapia Valencia
Responsable del proyecto de investigación

ANEXO 2. FORMATO PARA DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

[illegible]