

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



SIGFRIDO MADRID CORDON

PLAN DE TESIS

1. INTRODUCCION
2. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA
3. OBJETIVOS
4. JUSTIFICACION
5. REVISION BIBLIOGRAFICA
6. MATERIAL Y METODOLOGIA
7. PRESENTACION DE CUADROS Y RESULTADOS
8. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS
9. CONCLUSIONES
10. RECOMENDACIONES
11. RESUMEN
12. REFERENCIAS
13. APENDICE

INTRODUCCION

Se presenta la investigación realizada en el Hospital General de Occidente tendiente a: relacionar la causa de ictericia en recién nacidos secundaria a incompatibilidad de grupo sanguíneo y/o Rh, la ictericia por incompatibilidad de grupo y/o factor Rh con el tipo sanguíneo y/o factor Rh frecuentemente encontrados en recién nacidos y madres, y determinar la frecuencia de los grupos sanguíneos y factor Rh de las madres que consultaron a control prenatal durante un período de 10 años comprendidos de Enero de 1974 a Diciembre de 1983.

Se incluyeron en el estudio 81 casos de recién nacidos que presentaron ictericia por incompatibilidad de grupo y/o factor Rh y necesitaron tratamiento con fototerapia y/o exanguinio transfusión de acuerdo al caso de severidad. La población en el grupo materno de control prenatal consistió de 6672 casos, escogiéndose de forma aleatoria simple con sustitución el 25 por ciento de la población total o sea 1688 casos. Se revisaron las fichas médicas de los pacientes en estudio y se obtuvieron los datos de acuerdo al instrumento de trabajo previamente elaborado.

En la población de Quetzaltenango predomina el grupo sanguíneo O en el 82.23 por ciento de los casos y el factor Rh positivo es más frecuente en un 99.06 por ciento. La incompatibilidad AB O como causa de ictericia en el recién nacido es la más frecuente dentro de la población estudiada.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

Los avances que se han hecho en el conocimiento de los grupos sanguíneos han sido tan grandes que el genetista, el hematólogo, el antropólogo y el jurista, cada uno en su propia especialidad, han encontrado esta información de mucha utilidad. El conocimiento actual de numerosos anticuerpos naturales o inmunes ha permitido identificar múltiples factores sanguíneos. Estudiando la herencia de estos factores aparecen relaciones genéticas precisas. El mecanismo hereditario de los grupos sanguíneos es conocido con exactitud, los grupos sanguíneos no sufren la influencia modificante de la edad, dieta, clima, estado de salud, ni el efecto, hasta donde se ha investigado, de otros genes del aparato cromosómico.

El descubrimiento de los grupos sanguíneos AB 0 y 40 años más tarde el del sistema rhesus Rh, demostró la importancia sobre las diferencias serológicas entre individuos de la misma especie y su relación con las reacciones hemolíticas por incompatibilidad AB 0, factor Rh o transfusionales. En medicina neonatal existe una línea exacta entre ictericia como un fenómeno fisiológico normal e ictericia como una enfermedad. Muchos procesos fisiológicos y patológicos interactúan para aumentar la producción de bilirrubina y disminuir su excreción. La ictericia puede ocurrir a pesar de cambios mínimos en el nivel de hemoglobina, pero resultaría en una producción elevada de bilirrubina.

El presente trabajo tiene como propósito general conocer el problema de ictericia del recién nacido secundaria a incompatibilidad de grupo sanguíneo y/o factor Rh, su relación con los sistemas AB0 y Rh materno-fetal más frecuentemente encontrados y determinar la frecuencia de los grupos sanguíneos y factor Rh de la población materna en control prenatal en el Hospital General de Occidente, ya que actualmente se desconoce esta información y solamente existen datos para la población de la ciudad capital.

OBJETIVOS

1. Relacionar la ictericia a grupo sanguíneo y/o Rh.
2. Relacionar la ictericia a grupo sanguíneo y/o Rh con el tipo sanguíneo más frecuentemente encontrado.
3. Determinar la frecuencia de los distintos grupos sanguíneos y factor Rh de la población materna que acude al Hospital General de Occidente.

JUSTIFICACION

El conocimiento de los grupos sanguíneos y factor rhesus Rh en las mujeres y niños Guatemaltecos, en todo el país es de suma importancia no solamente desde el punto de vista estadístico, sino también desde el punto de vista clínico para la evaluación y manejo de pacientes con problema de enfermedad hemolítica isoimmune. Con este estudio se pretende evaluar qué grupos sanguíneos y factor Rh son más frecuentes en los pacientes que consultaron al Hospital General de Occidente durante los últimos diez años, así como también conocer que porcentaje de niños presentaron ictericia secundaria a incompatibilidad de grupo sanguíneo o factor Rh.

REVISION BIBLIOGRAFICA

La sangre es un tejido que circula dentro del sistema de los vasos sanguíneos. Está compuesta por elementos figurados (eritrocitos, leucocitos y plaquetas), y por el plasma que es un líquido que mantiene las células en suspensión.^{12,19,49} La sangre funciona conservativamente como un medio para el mantenimiento del medio ambiente apropiado y casi constante para el crecimiento y función de las células corporales.

Las primeras células rojas aparecen ya sea simultáneamente o un poco más tarde que los primeros vasos sanguíneos en el saco vitelino mesodérmico del embrión de unos 19 días de vida. Estas células son hemocistoblastos de las cuales la mayoría se diferencian tempranamente en megaloblastos primitivos llenos de hemoglobina mientras otros se convierten en histiocitos. Las primeras células que pueden ser identificadas como pertenecientes a la serie eritrocítica son conocidas como eritroblastos primitivos o primarios.⁴³

En embriones de 10-12 mm, eritroblastos de la serie definitiva aparecen por primera vez en el saco vitelino e hígado. Formación de células rojas continúa solo por corto tiempo en el saco vitelino, pero constantemente aumenta en el hígado; éste llega a ser la fuente principal de células rojas y permanece así hasta cerca del final de la vida fetal. Al nacimiento las eritropoyesis ha desaparecido casi totalmente del hígado y dentro de los primeros cuatro a cinco días de vida eritrocitos, leucocitos granulares y plaquetas son normalmente formados únicamente en la médula ósea.⁴³

LA SANGRE Y SU RELACION CON GENETICA, INMUNOLOGIA, E INMUNOHEMATOLOGIA

La genética es la ciencia de la herencia. Estudia todos los aspectos vinculados a la transmisión que un individuo hace de sus caracteres a los descendientes. En 1865 se estableció el mecanismo hereditario, cuando Gregor Mendel descubrió las leyes de hibridación. En 1900, De Vries, Correns y Tscheermach, trabajando independientemente, llegaron a las mismas conclusiones. Estas leyes precisan la aparición de los caracteres paternos en los híbridos y las transmisión de los mismos en el curso de las generaciones. Theodore Morgan en 1910 identificó en el gene contenido en los cromosomas nucleares el substratum material de los caracteres hereditarios.^{23,30,37,55}

Inmunología usualmente definida como el estudio de la resistencia a la enfermedad infecciosa; su subdivisión, la serología, como el estudio del antisero, o más propiamente, el estudio de los anticuerpos elicidados por el proceso de la enfermedad infecciosa. La ciencia aliada de la inmunohematología es una aplicación de los principios de la inmunología al estudio de los desórdenes con referencia particular al estado inmune y ciertos factores sanguíneos. Los términos más frecuentemente en inmunología son "antígeno" y "anticuerpo". Ambos dependen mutuamente del otro. Un antígeno ha sido definido como una sustancia la cual cuando introducida en el cuerpo de un animal estimula la producción de anticuerpos específicos, o también llamado un antígeno completo ya que es un inmunogeno y un antígeno; es-

to es, que estimula un respuesta inmune y reacciona con el anticuerpo y linfocitos. El anticuerpo es una molécula de inmunoglobulina con una secuencia específica de amino ácidos con una configuración de superficie terminal lo que le permite reaccionar específicamente en el lugar adecuado del antígeno homólogo. Específicamente, los anticuerpos se encuentran en la porción de la globulina del suero o del plasma. Como resultado de su presencia, combinación ocurre cuando el suero contiene el anticuerpo es puesto en contacto con el antígeno; la combinación del antígeno-anticuerpo usualmente produce un efecto visible por ejemplo, precipitación de antígenos solubles o aglutinación de un antígeno en particular. En la hemólisis la destrucción de las células rojas se efectúa por la combinación del antígeno contenido en las células rojas con el anticuerpo específico, referido como hemolisina. Además, se ha demostrado que otra sustancia presente en el suero y conocida como complemento esta implicada en la interacción de los anticuerpos de grupos sanguíneos con sus antígenos respectivos.^{1, 23,30,37,49}

El complemento es un sistema de once proteínas distintas que forman cerca del diez porciento de la fracción total de globulina, y que contempla ciertas reacciones antígeno-anticuerpo en un modo no específico. Hay cuatro componentes conocidos como C'1, C'2, C'3 y C'4 de los cuales C'1, C'2, y C'4 se fijan al complejo antígeno anticuerpo en la primera etapa de la reacción, con C'3 causando hemólisis en la segunda etapa. El complemento está implicado en la interacción de anticuerpos de grupos sanguíneos con sus respectivos antígenos.

ya sea a través de hemólisis (células A₁ + anti-A "Inmune") o por fijación del complemento modificado (Jk (a+) células + anti-JK^A).^{1,37}

ANTIGENOS ERITROCITICOS

La membrana de las células sanguíneas rojas en el humano contienen más de 300 determinantes antigenicos - diferentes, la estructura molecular la cual es dictaminada por los genes en número desconocido de locus cromosómico. La mayoría de los antígenos eritrocíticos - fueron descubiertos por casualidad en una muestra de suero que contenía un anticuerpo con una especificidad nueva. Este suero, juntamente con nuevas muestras con el tipo de anticuerpo, se emplean como reactivos de diagnóstico, pues son capaces de aglutinar solamente los eritrocitos que poseen el antígeno correspondiente.^{1, 22, 23, 49}

La especificidad inmunológica de los antígenos - proviene de pequeñas diferencias en los monosacáridos terminales o ramificados de las numerosas cadenas cortas de hidratos de carbono fijadas a las proteínas y lípidos de la membrana. Los antígenos eritrocíticos son productos fenotípicos de genes de control y estructurales que se heredan como dominantes mendelianos. La regulación genética es indirecta: los genes rigen la síntesis de las enzimas proteicas que catalizan la fijación a las cadenas de hidratos de carbono de los monosacáridos responsables de la especificidad antigenica. Los antígenos regidos por los genes del mismo locus (alelos) o de loci estrechamente unidos se clasifican conjuntamente con el mismo sistema del grupo hemático.

ANTICUERPOS ERITROCITICOS:

Todas las moléculas de los anticuerpos pertenecen al grupo de las proteínas séricas llamadas inmunoglobulinas. En general, los anticuerpos son bivalentes, son moléculas de forma de cigarrillo con un sitio de combinación específico en cada extremo con una asombrosa selectividad para combinarse solamente con su propio antígeno específico o antígenos de configuración química muy similar.

Se han caracterizado dos clases de anticuerpos eritrocíticos: anticuerpos IgM, también denominados anticuerpos completos o aglutinas salinas conocidos mejor por su aglutinación o lisis del antígeno. Los anticuerpos IgM son particularmente reactivos en frío. Combinan el complemento con los eritrocitos. Son anticuerpos IgM las isoaglutinas AB O de presentación natural, los isoanticuerpos Rh que se forman en una exposición inicial a un antígeno Rh. Los anticuerpos IgG son moléculas mucho más pequeñas que los anticuerpos IgM. Los anticuerpos IgG son llamados anticuerpos incompletos o bloquedores y mejor conocidos por su habilidad de precipitar el antígeno. Los anticuerpos IgG son los únicos que pueden atravesar la placenta desde la circulación materna hasta la fetal y, por lo tanto, los únicos anticuerpos capaces de producir eritroblastosis fetal. Son anticuerpos IgG los isoanticuerpos Rh que se forman en la exposición repetida a un antígeno Rh, el tipo caliente de autoanticuerpos que se encuentran en las anemias hemolíticas autoinmunes idíopáticas o adquiridas - secundariamente, la mayoría de anticuerpos relacionados

con medicamentos que producen hemólisis.

EL GRUPO SANGUINEO AB O

Es interesante que el discípulo del Profesor William Sharpey ("fundador de la Fisiología Inglesa"), E. A. Schäfer, llegó cerca de descubrir la existencia de la incompatibilidad entre sangres humanas, ya que en 1880 publicó un trabajo en el cual describe la lisis de las células rojas humanas al mezclarlas con suero animal.³³ Las primeras divisiones de sangre en grupos estaba basada en diferencias entre sustancias antigenicas en la superficie de las células rojas. Estos antígenos se distinguen por medio de anticuerpos en el suero que se combina con las células rojas. Variaciones heredadas en proteínas séricas y actividades enzimáticas en suero y células rojas son otros factores conocidos que diferencian los grupos sanguíneos.

El término grupo sanguíneo es aplicado a cualquier sistema bien definido de antígenos de células rojas sanguíneas controlados por un locus teniendo un número variable de genes alelos, como A, B y O en el sistema AB0. El término sanguíneo se refiere al fenotipo del antígeno, el cual es la expresión serológica de los genes del grupo sanguíneo heredado.²²

El primer sistema del grupo sanguíneo humano, el sistema AB0, fue descubierto por Landsteiner en 1901 como resultado de sus esfuerzos para determinar si existían diferencias serológicas entre individuos de la misma especie.^{31,45,61,64}

Tres de los cuatro grupos sanguíneo fueron descubiertos por Landsteiner, y un año mas tarde Von Cestello y Sturdi encontraron un cuarto grupo en el cual ambos antígenos A y B estaban representados y este fue el llamado AB; no fueron encontrados anticuerpos en el suero de esta persona.^{37,45}

La fuente más potente de sustancias del grupo sanguíneo AB0 dentro de las secreciones del cuerpo humano son saliva y jugo gástrico, el meconio es otra rica fuente.^{64,69} Las sustancias de origen humano que han sido estudiadas mayormente son las aisladas en fluido contenido en quistes ováricos.^{28,64} Las sustancias purificadas en estas secreciones son glicoproteínas compuestas aproximadamente de un ochenta por ciento de carbohidratos y un veinte por ciento de amino-ácidos²⁸ (Cuadro 1).

CUADRO No. 1

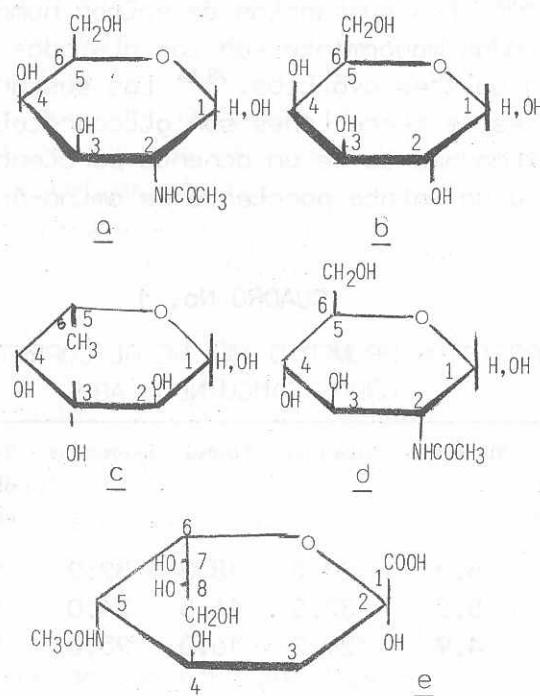
COMPOSICION PROMEDIO (%) DE GLICOPROTEINAS DEL GRUPO SANGUINEO ABH

Especificidad del grupo sanguíneo	Nitrógeno	Galactose	Fucosa	Hexosamine	N-acetil Glucosamina	N-acetil Galactosamina
A	5.3	23.2	18.3	32.2	15.0	17.1
B	5.2	32.5	16.5	24.0	16.0	8.0
H	4.9	29.2	16.0	25.8	16.0	8.5

Fuente: Marcus, D.M.

Las preparaciones de sustancias, A, B y H aisladas de quistes ováricos están libres de contaminantes. Cada una contiene cinco azúcares; una hexosa, D-galactosa; una metil pentosa, L-fucosa; dos azúcares amino, N-acetil-D-glucosamina y N-acetil-D-galactosamina; y el azúcar de nueve carbonos, ácido N-acetilneuramínico - (Fig. 1, a-e); el componente peptídico en cada una está

FIGURA No. 1



Constituyentes monosacáridos de las sustancias A, B y H.

- a) N-acetil-D-galactosamina;
- b) D-galactosa;
- c) L-fucosa;
- d) N-acetil-D-glucosamina;
- e) Acido N-acetilneuramínico.

Fuente: Watkins, W.M.

compuesto de los mismos 15 amino-ácidos. Las glicoproteínas contienen una columna peptídica a la cual múltiples cadenas oligosacáridas están unidas a través de un enlace alcalino labil glucosídico al grupo hidroxilo de serina o treonina (Cuadro 2)

CUADRO No. 2

ESTRUCTURA DE OLIGOSACÁRIDOS CON ESPECIFICIDAD H, A y B

Especificidad antigénica	Estructura
H	$\beta\text{-Gal}-\beta\text{-GlcNAc}-\beta\text{-Gal-R}$ ↑ $\alpha\text{-Fuc}$
A1 o A2	$\alpha\text{-GalNAc}-\beta\text{-Gal}-\beta\text{-GlcNAc}-\beta\text{-Gal-R+}$ ↑ $\alpha\text{-Fuc}$
B	$\alpha\text{-Gal}-\beta\text{-Gal}-\beta\text{-GlcNAc}-\beta\text{-Gal-R+}$ ↑ $\alpha\text{-Fuc}$

R+ es el resto de la molécula, consistente de más monosacáridos

Fuente: Isselbacher, K.J., et al.
Watkins, W.M.

Las glicoproteínas ABH poseen una estructura básica, y su especificidad de grupo sanguíneo está determinada

por la secuencia y unión de azúcares a las cadenas terminales no reducibles de carbohidratos.^{28,64,69}

Las sustancias A y B no se encuentran en secreciones a no ser que el antígeno correspondiente esté presente en la superficie de las células rojas, pero cerca del 20 por ciento de esos con antígenos A o B en sus células rojas no secretan las sustancias correspondientes. Schiff y Sasaki, reconociendo que la secreción es un carácter dimórfico, sugirieron que la secreción de la sustancia A o B está controlada por un par de genes alelos, ahora generalmente llamados *Se* y *se*, los cuales son heredados independientemente de los genes AB0 y no influencian la expresión de estos genes en la célula roja. El gene *Se* en dosis singular o doble resulta en secreción; *se*, en dosis doble resulta en no secreción.^{28,64,69}

El descubrimiento en 1927 de aglutininas en ciertos sueros de ganado el cual reaccionó preferencialmente con las células del grupo 0 suscitó una duda sobre si el gene 0 es recesivo, como se creía tempranamente, o ya sea ésta daba inicio a un producto específico análogo a los productos de los genes A y B. Las secreciones de los individuos del grupo A de los genotípos *SeSe* o *Sese* neutralizan las aglutininas de las células del grupo 0, pero la saliva del grupo A, B, y los secretores AB también lo hacen. Ya que los individuos del genotípo AB no pueden tener un gene 0 estas observaciones indican fuertemente que la sustancia en las células del grupo 0, y en secreciones grupo 0, detectadas por los llamados reactivos "anti-0", no era un producto directo

del gene 0, esta sustancia fue por eso renombrada sustancia H.^{64,69}

La clasificación AB0 de la sangre está basada en dos antígenos (aglutinógenos) de la célula roja sanguínea, A y B, y dos anticuerpos (isoaglutininas) a estos respectivamente, anti-A (α) y anti-B (β); excepto en algunos casos de enfermedad asociados con disgamaglobulinemia, estos anticuerpos siempre ocurren en el suero plasma cuando el antígeno correspondiente está absent de la célula roja.^{22,31,49,69}

CUADRO No. 3

EL SISTEMA DEL GRUPO SANGUINEO AB0

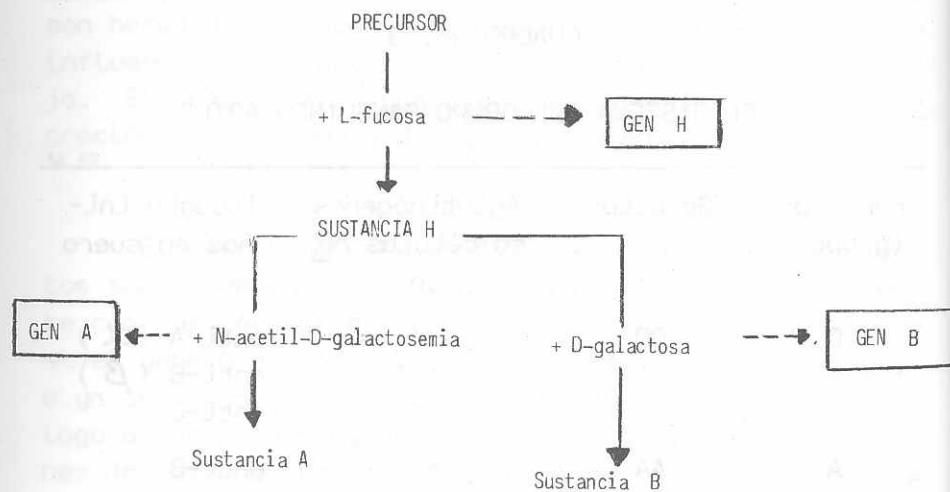
Fenotipo (grupo)	Genotípo	Aglutinógenos en células rojas	Isoaglutininas en suero
0	00	-	anti-A (α) anti-B (β) anti-C
A	AA AO	A	anti-B
B	BB	B	anti-A
AB	AB	A y B	-

Fuente: Wintrobe, M.M.
Rapaport, S.I.

El mecanismo generalmente aceptado de herencia propuesto por Bernstein requiere que hayan tres genes alelos, A, B y O, cualquiera de los tres puede ocupar un lugar dado en el cromosoma, esto puede ser demostrado por el cuadro número 4.^{31,41,64,68}

CUADRO No. 4

FASES DE LA SINTESIS DE ANTIGENO A y B EN LA MEMBRANA ERITROCITICA



Fuente: Rapaport, S.I.

El reconocimiento de los subgrupos A1 y A2 condujo al concepto de que hay cuatro alelos, A1, A2, B y O. El locus para estos alelos está en el brazo largo del cromosoma 9.^{22,64,69}

Ciertas inconsistencias observadas cuando absorciones y titulaciones fueron hechas en suero del grupo O con células del grupo A o grupo B, y otras observaciones conllevaron a Wiener y Ward a concluir que hay tres isoaglutininas mayores definiendo tres características (factores sanguíneos) como se demuestra en el cuadro número tres. Ellos encontraron que el suero del grupo O contiene, como regla, anti-A, anti-B y una tercera isoaglutinina, anti-C, definiendo una especificidad serológica (factor sanguíneo) compartida por las células rojas de los grupos A, B y AB, pero ausente en las células del grupo O. Anti-C parece ser el anticuerpo más comúnmente responsable por la enfermedad hemolítica AB0 del recién nacido. Este anticuerpo también hace posible el reconocimiento de ciertos individuos raros quienes en exámenes ordinarios con sueros anti-A y anti-B serían clasificados como grupo O pero sus células rojas, no obstante, son aglutinadas por la mayoría de sueros del grupo O.⁶⁹

Los anticuerpos de los grupos sanguíneos, anti-A y anti-B no son normalmente producidos por el recién nacido. Se puede asumir que cualquier anticuerpo detectado en el suero umbilical ha sido transferido pasivamente de la circulación materna. Un infante principia a producir anticuerpos del grupo sanguíneo a la edad de

tres a seis meses, las titulaciones aumentando a través de la adolescencia y gradualmente disminuyendo.³⁷ Por su ocurrencia universal bajo circunstancias apropiadas, los anticuerpos ABO fueron considerados ser de ocurrencia natural. Ahora se cree, sin embargo, que estos son producidos durante la vida temprana en respuesta a exposición repetida a sustancias similares ABO presentes en comidas y otras causas exógenas. Estas sustancias del grupo sanguíneo están distribuidas ampliamente en los tejidos humanos, y como mucopolisacáridos solubles en agua están presentes en abundancia particular en saliva y jugo gástrico de individuos conocidos como secretores ABH.

Variaciones en el poder del antígeno A fueron reconocidas en 1911 por von Dungern y Hirschfeld. Una distinción puede ser hecha entre las células A y esas de subgrupos A más débiles con el uso de un suero absorbido anti-A (anti-A₁). Células aún más débiles que A₂ han sido reconocidas y han servido para subdividir aún más el grupo A; células designadas como A₃, A₄, A₅, A₀, A_m, A_x, A_z, Ag han sido reconocidas en la literatura, y sus características aparecen en el cuadro número cinco. La importancia de estos subgrupos proviene de la dificultad en su detección, ya que algunas de las formas más débiles producen poca o ninguna aglutinación con anti-A preparada de individuos del grupo B. Es por esto que anti-A,B (grupo 0) suero es de una valiosa ayuda. Suero anti-A,B preparado de individuos seleccionados grupo 0 contiene cualidades inherentes que le permite reaccionar aún con los subgrupos más débiles. Formas débiles de antígeno B han sido reportadas pero su

CUADRO No. 5

Célula	Anti-A	Anti-A,B	Anti-A ₁	Anti-A ₁ en suero	Secreción en saliva
A ₁	-	-	-	no	80% son secretores
A	-	-	-	no	"
A ₂	-	-	0	2-3%	"
A ₃	-	-	0	no	"
A _m	0	0	0	no	secretores
Ag	0	0	0	no	no secretores
A _x {A ₄ , A ₅ } (A ₀ , A _z)	0	-	0	sí	No sust. presente en secretores

no aglutinación se células Ag observada macroscópica aente.

Fuente: Ortho Diagnostic Div.

ocurrencia es rara y sus subgrupos no han sido definidos. Una forma genéticamente suprimida B fue descubierta en India por Bhende, et al.³ El símbolo O_h es ahora para describir el fenotipo de estas células las cuales han sido llamadas "Sangres Bombay". Las células O_h no son aglutinadas por anti-A, anti-B o anti-O, más aún, el suero de estos individuos contiene anti-A, anti-B y anti-H. El gen H en dosis simple o doble permite la formación de carácter H, el alelo h muy raro, cuando se presenta en dosis doble resulta en la ⁶⁹absencia del carácter H, el llamado fenotipo de Bombay.

La actividad de varios grupos con suero anti-H es

mayor con grupo O y menor con el grupo A1P en la siguiente orden: $O > A_2 > A_2B > B > A_1 > A_1B$. Se piensa que el antígeno H sirve como sustrato para la producción de antígenos A y B bajo el control de los genes A y B.⁶⁴ La presencia de cantidades grandes de sustancia H en individuos de grupo O es atribuida a la ausencia de los genes.⁶⁴ Se sabe hoy en día que la producción de sustancia H exige un gen denominado gen H. La secreción de sustancia H hacia los líquidos orgánicos requiere el gen Se. La conversión de la sustancia H en los antígenos A y B necesita de la presencia de un gen A y B, el alelo inactivo es el gen O.^{64,69}

EL SISTEMA Rh

El grupo sanguíneo Rh se refiere a un factor presente en las células rojas humanas el cual fue descubierto en 1940 por K Landsteiner y A S Wiener.^{5,13,23,37, 53,61,69} Despues de inmunizar conejos con eritrocitos de un mono rhesus, un anticuerpo fue producido que aglutinaba no solamente las células rojas del mono pero también la mayoría de las células rojas humanas. Se encontró que las células rojas de aproximadamente el 85 por ciento de la población blanca fueron aglutinadas con este suero (anti-Rh), mientras que el resto no reaccionó de esta manera. Las células rojas de estos individuos que aglutinaron tenían un antígeno en común con las células rojas del mono rhesus y fueron llamadas "antígeno rhesus positivo o Rh positivo; las células que no aglutinaron fueron llamadas Rh negativo.^{39,55,69} La importancia de esta observación vino a ser aparente cuando se demostró que anti-Rh podría ser una causa de reacciones

hemolíticas en las transfusiones⁶⁹ y que incompatibilidad Rh entre la madre y el niño es la causa más frecuente de eritroblastosis fetal.^{46,60}

El sistema Rh desde el punto de vista genético e inmunológico es sumamente complejo, y con su alto grado de polimorfismo es un sistema de antígeno segundo solo en complejidad al sistema HLA. Los sistemas más comunmente usados son esos descritos por Wiener⁶⁷ y por Fisher y Race.^{53,55,69} (cuadro 6).

CUADRO No. 6

DISTRIBUCION FRECUENTE EN HAPLOTIPOS Rh

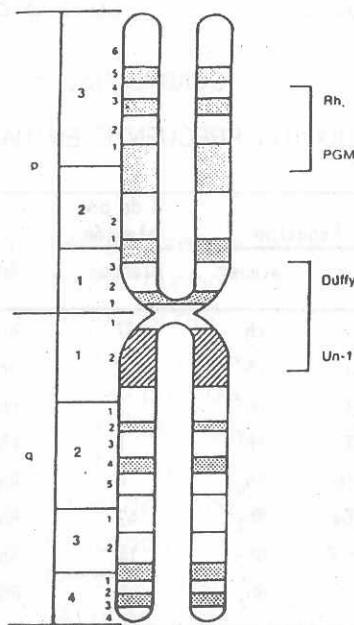
Genotipo		Fenotipo		% de población	
F-R	Wiener	F-R	Wiener	Blancos	Anticuerpos reactivos con
cde	r	ce	rh	37	hr'(c), hr''(e)
Cde	r'	Ce	rh'	2	rh'(C), hr''(e)
cdE	r''	cE	rh''	1	rh''(E), hr'(c)
CdE	r ^v	CE	rh ^y	1	rh'(C), rh''(E)
cDe	R ⁰	cDe	Rh ₀	4	Rh ₀ (D), hr'(c), hr''(e)
CDe	R ¹	CDe	Rh ₁	42	Rh ₀ (D), rh'(c), hr''(e)
cDE	R ²	cDE	Rh ₂	14	Rh ₀ (D), rh''(E), hr'(e)
CDE	R ^z	CDE	Rh _z	1	Rh ₀ (D), rh'(C), rh''(E)

Fuente: Rote, N.S

Wiener, A. S

Aunque el lócus genético para el antígeno Rh ha sido localizado en el brazo corto del cromosoma 1 (figura 2),^{22,27,53} no hay consenso al número de antígenos o el número de genes controlando sus síntesis.

FIGURA No. 2
DIAGRAMA DEL CROMOSOMA 1



Fuente: Marsh, L.W

El diagrama demuestra la asignación regional de los cuatro loci en el cromosoma 1; p- es el brazo corto, q- es el brazo largo. Los números indican las regiones y bandas del cromosoma

Hay dos escuelas principales en el sistema Rh, y las diferencias básicas entre los sistemas de Wiener y Fisher-Race concierne el número de locus genético descrito. Wiener postula que los genes responsables por varios antígenos ocupan un locus único en el cromosoma, habiendo una serie de alelos múltiples. Por otra parte destaca la diferencia entre "atributos intrínsecos" de células rojas como aglutinógenos, y "atributos extrínsecos" como los factores sanguíneos, el primero refiriéndose a la estructura molecular del grupo determinante mientras que el segundo se refiere a la especificidad serológica de la cual la presencia de una molécula aglutinógena correspondiente en la superficie de la célula roja es inferida.^{53,55,59}

El modelo de Fisher-Race asume que tres genes son responsables por la producción de los antígenos Rh. Estos genes deben de estar unidos estrechamente ya que en recruzamientos son raros, si es que se pueden observar; y cada gen tiene por lo menos dos alelos mayores y algunas variantes raras.^{55,60}

Prescindiendo de la nomenclatura utilizada, el producto final del locus Rh es una pequeña proteína de un peso molecular de 7000-10,000, la cual tiene múltiples

determinantes antigénicos (epitopos). El antígeno Rh aparece en las células rojas humanas cerca de la sexta semana de gestación. Ellas están presentes en pequeñas cantidades en células eritroides inmaduras en la etapa pronomoblástica y aumenta a concentraciones máximas en los eritrocitos maduros.⁵¹ En la membrana celular, el antígeno Rh está asociado con fosfolípido y está distribuido en grupos establecidos (no al azar) en la superficie de la célula.⁵²

En el control de la expresión antigénica Rh parece que hay un número máximo de sitios antigénicos que pueden ser expresados por célula roja. Algunos individuos tienen un genotipo de —D—/—D—, en la cual C, c, E y e son eliminados, probablemente como un resultado de una reducción en longitud del cromosoma 1. Eritrocitos de estos individuos expresan la cantidad máxima de antígeno D, promedio aproximadamente 15.00 sitios — por célula. No hay un acuerdo concerniente al número absoluto de sitios para cada antígeno. La expresión de estos sitios está controlada por la presencia de otros antígenos y también la posición genética relativa de sus loci. La dosis genética afecta la expresión antigénica así como también la posición de varios alelos.

Cada individuo hereda dos "cromosomas" Rh los cuales son alélicos, y son portados en un par de autosomas para formar el genotipo Rh. Para determinar cual grupo de antígenos posee un individuo se emplean reactivos diferentes: anti-Rh₀ (anti-D), anti-rh' (anti-C), anti-rh'' (anti-E), anti-hr' (anti-c) y anti-hr'' (anti-e). En el

cuadro número 7 están representados los constituyentes fenotípicos producidos por el antígeno Rh. Puede observarse que los tres más comunes R¹, R² y r, constituyen el 93% del grupo Rh. Los genotipos Rh positivos — más comunes son R¹r, R¹R¹, R¹R², y el genotipo Rh negativo más común es el rr.⁴⁶

CUADRO No. 7

ANTIGENOS FENOTÍPICOS Y FRECUENCIAS DE DIFERENTES "CROMOSOMAS" Rh

"Cromosoma" Rh Wiener/Fisher- Race	Antígenos fenotípicos producidos. Wiener/Fisher- Race	Frecuencia en cau- cásicos %
<u>Común</u>		
R ¹ (DCE)	Rh ₀ (D), rh'(C), rh''(E)	40
R ² (DcE)	Rh ₀ (D), hr'(c), rh''(E)	15
r (cde)	hr'(c), hr''(e)	38
		93%
<u>Menos Común</u>		
r'(dCe)	rh'(C), hr''(E)	2.7
r''(dcE)	hr'(c), rh''(E)	1.3
R ₀ (Dce)	Rh ₀ (D), hr'(c), hr''(e)	2.5
		6.5%
<u>Raros</u>		
R ^z (DCE)	Rh ₀ (D), rh'(C), rh''(E)	0.24
r ^y (dCE)		muy baja

Fuente: Queenan, J.T.

VARIANTES DEL FACTOR Rh

EL Antígeno DU.

Se notó poco después del descubrimiento del factor Rh que ciertos especímenes sanguíneos no dieron la reacción esperada para el antígeno D aunque potente suero específico fue usado en las pruebas. Las reacciones fueron ya sea no fuertes en el tubo o reaccionaron muy despacio en una laminilla de vidrio. Wiener⁶⁴ se refirió a estos antígenos originados por "genes intermedios" y científicos Ingleses nombraron este tipo de sangre DU.

Hay varias variaciones de la expresión antigénica D. Estas comprenden un grupo heterogéneo llamado variantes DU. Fenotipos DU que expresan fuertemente el antígeno D pueden reaccionar con muchos sueros conteniendo anti-Rh₀(D), mientras que otros fenotipos DU pueden ser distinguidos de fenotipos d solamente por ensayos sensitivos de unión antíglobulina indirecta para anti-Rh₀(D) preparado. Esto tiene importancia clínica ya que eritrocitos DU pueden estimular la producción de anticuerpos anti-Rh₀(D) en individuos Rh negativos. Se demostró en un estudio efectuado por Revill y colaboradores que una mujer homocigota d cuyo niño era DU tenía eritrocitos DU- positivos circulantes que no podían ser removidos de la circulación por el anticuerpo anti-Rh₀(D). Esta observación podría dar cuenta por los casos RhoGAM que han sido reportados clínicamente.⁵³

El sistema Rh permanece todavía como un enigma genético, la síntesis del antígeno Rh es controlada por uno a tres genes estructurales y un número no determinado de genes reguladores. El antígeno por si mismo es un mosaico, protélico, teniendo múltiples y variables determinantes genéticos. La respuesta inmunológica en contra de los sitios antigenicos Rh es también variable, con un tercio de la población Rh negativa siendo no reaccionantes y nunca elicitando una respuesta medible al anticuerpo anti-Rh₀D. En esos individuos sensibilizados (embarazadas) quienes llevan un feto Rh positivo, - eritroblastosis fetal puede ocurrir desde una anemia moderada a una anasarca fetal y muerte en el útero.

OTROS GRUPOS SANGUINEOS

A continuación se presentan los demás sistemas de grupos sanguíneos en el orden en que fueron descubiertos. Se cita la lista de los principales antígenos y se subrayan los antígenos conocidos como causantes de eritroblastosis fetal.

1. Sistema MNS- 1927

M, N, S, s, U, N₂, M₁, M^C, M⁹, Hunter(Hu), Henshaw (He), M^e, Vw, Milltenberger (Mia), Vr

2. Sistema P- 1927

P₁, P, p^k, p (Tja)

3. Sistema Lutheran- 1945

Lu^a, y Le^b

4. Sistema Kell- 1946

Kell (K), Cellano (k), Penney (Kp^a),

Rautenberg (Kp^b), Peltz (Ku), Js^a, Js^b

5. Sistema Lewis- 1946

Le^a, Le^b

6. Sistema Duffy- 1950

Fy^a, Fy^b

7. Sistema Kidd- 1954

Jk^a, Jk^b

8. Sistema Diego- 1954

Diego (Di^a), Di^b

9. Sistema Xg- 1962

Cualquiera de estos grupos sanguíneos, con la excepción del Lewis y el I, pueden teóricamente producir eritroblastosis fetal. Los antígenos Lewis e I no se encuentran presentes en los eritrocitos fetales.

INCOMPATIBILIDAD ABO

El concepto de eritroblastosis secundario a incompatibilidad ABO fue sugerida por Ottender²¹ en 1923, quien expresó que la ictericia del recién nacido podría ser debida a incompatibilidad entre las células rojas fetales y el suero materno con respecto a los grupos

sanguíneos AB 0. En 1932, Diamond, Blackfan y Baty unieron las condiciones separadas de ictericia grave, anemia neonatal y anasarca fetal en una sola enfermedad a la que ellos le llamaron eritroblastosis fetal.^{23,37} En 1941, Levine y colaboradores, demostraron que aunque la mayoría de casos eran secundarios al efecto de aglutininas anti-Rh en las células rojas del recién nacido el 7% de las madres de niños afectados eran Rh positivas. Ellos sugirieron que algunos de estos casos, la enfermedad podría ser secundaria a incompatibilidad de los grupos ABO. En 1944 Halbrecht sugirió que la ictericia neonatal que aparecía en las primeras 24 horas siguientes al nacimiento, podría ser secundaria a incompatibilidad ABO, y la denominó ictericia precoz benigna resultante de la isoimunización ABO.^{9,21,49} La ocurrencia de la enfermedad hemolítica del recién nacido causada por incompatibilidad no fue firmemente establecida si no después del reconocimiento del papel de la incompatibilidad Rh en este síndrome.^{9,28,49} El desarrollo de la prueba de la antiglobulina para la detección de células rojas sanguíneas cubiertas de anticuerpo por Coombs y colaboradores en 1946, clarificó aún más el proceso de esta enfermedad.^{9,32} Las razones por este reconocimiento tardío fueron las dificultades en detectar sensibilización en las células rojas del recién nacido y la naturaleza moderada y autolimitada de esta enfermedad en la mayoría de los casos.^{15,24,25,37,39}

Mientras que más de 60 antígenos de la célula roja sanguínea han sido identificados,⁹ el 98 porciento (más del 98 porciento) de los casos de enfermedad hemolítica son relacionados a incompatibilidad ABO y Rh y el 2 por

ciente debido a anticuerpos irregulares.^{38,44,65} Aproximadamente el 66 porciento de los casos son el resultado de incompatibilidad AB0, y el 33 porciento son por incompatibilidad Rh.⁹ En Guatemala de acuerdo a estudio efectuado por Meneses en la ciudad capital se encontró que el 42 porciento de los casos de ictericia eran el resultado de incompatibilidad AB0, y el 2 porciento eran el resultado de incompatibilidad Rh.²⁹

Patofisiológicamente, la incompatibilidad AB0 es un desorden hemolítico isoínmune. El proceso de la enfermedad implica el paso transplacentario de anticuerpos maternos, anti-A o anti-B, y su interacción con antígenos de la célula roja fetal o neonatal, produciendo destrucción eritrocítica.^{9,28,38} Varias combinaciones de los grupos sanguíneos madre-infante pueden estar comprometidos como se demuestra en el cuadro número 8.

CUADRO No. 8

COMBINACIONES POSIBLES RESULTADOS EN INCOMPATIBILIDAD AB0

Madre	Infante
O	A, B
A	B, AB
B	A, AB

Fuente: Oski, F.A., Naiman, J.L.

Estadísticamente el 20 porciento³⁸ (20-25 porcentaje³) de los embarazos AB0 incompatibles o heteroespecíficos; esto es, el suero de la madre contiene anti-A o anti-B, mientras que los eritrocitos fetales contienen los correspondientes antígenos A o B. De estos, embarazos la mitad consiste de madres de grupo O e infantes quienes tienen grupo sanguíneo A o B.³⁸ Clínicamente - la enfermedad presenta una hiperbilirrubinemia moderada sin anemia significante y ocurre en el 10 porciento de los embarazos heteroespecíficos.^{9,38} Ha sido estimado que aproximadamente el 5 porciento de los recién nacidos pueden tener una prueba positiva de anticloroglobulina, pero solo el 0.5 porciento dan evidencia de enfermedad clínica y solamente el 0.2 porciento (menos del 1 porciento^{9,38}) necesitan exanguíneo transfusión.²⁸

Embarazos heteroespecíficos pueden ser clasificados de la siguiente manera:

- madre A---infante B
- madre B---infante A
- madre O---infante A o B

Parecería que la enfermedad hemolítica del recién nacido podría ocurrir en todas las situaciones mencionadas anteriormente, pero el fenómeno hemolítico está prácticamente limitado a los infantes del grupo A (especialmente A₁ en vez de A₂)^{28,32,52} y B de madres del grupo O como fue notado primero por Rosenfield.⁵² Una explicación a este fenómeno es que personas del grupo sanguíneo O producen mas anti-A o anti-B que es predominantemente anticuerpo IgG. El anticuerpo Ig G aglu-

tina en medio protéico, produce hemólisis *in vitro*, resiste neutralización por sustancias del grupo sanguíneo A o B, y más significativamente es capaz de cruzar la placenta.^{9,28,29,32,38} La hemólisis no es dependiente del complemento.^{13,53} Es el anticuerpo IgG producido por las mujeres del grupo sanguíneo O implicado en la enfermedad hemolítica ABO. Además, la presencia de los anticuerpos 7S en el suero de mujeres que no han sido sensibilizadas por un embarazo previo explica por qué la enfermedad hemolítica ABO frecuentemente ocurre en el primer recién nacido, en contraste con la enfermedad hemolítica Rh que es rara en el primer recién nacido.^{28,38}

Anticuerpos anti-A y anti-B son producidos temporalmente en la vida por individuos carentes del antígeno correspondiente. Sensibilización por productos de la sangre o embarazo no es necesaria ya que estos antígenos son encontrados en la naturaleza en comida, plantas y bacteria.^{9,15} La cantidad, el peso molecular y las propiedades de los anticuerpos son diferentes; sus propiedades serológicas los han llevado a ser clasificados como naturales los anticuerpos (19S), e inmune a los anticuerpos (7).³⁸

Los individuos del grupo sanguíneo A o B producen anti-A o anti-B que es predominantemente un anticuerpo - IgM (19S).⁷⁶ El anticuerpo IgM aglutina mejor en salino, no produce hemólisis *in vitro*, es neutralizado por sustancia A y B, no cruza la placenta y no está implicado en el proceso hemolítico ABO.^{29,32,37,38}

Los antígenos de la célula roja están presentes a las seis semanas de vida fetal,^{51,53} y se encuentran en todas las células somáticas del cuerpo excepto en esas que componen el sistema nervioso central.⁹ Se sabe que la célula roja fetal y neonatal contiene menos sitios -reactivos A o B que la célula del adulto (6000-7000 por célula fetal vs 26,000 por célula adulta) y de que estos sitios están más separados. Esto puede explicar la moderación de la enfermedad, la variabilidad de la prueba de Coombs, y la alteración mínima de la vida del eritrocito vista en la enfermedad hemolítica. Que estos fenómenos son secundarios al eritrocito fetal y no a la naturaleza del anticuerpo es apoyado por el hecho de que los eritrocitos grupo A del adulto que son transfundidos a un niño con anticuerpo anti-A adquirido transplacentariamente son destruidos rápidamente con hemólisis intravascular.⁹

Ha sido sugerido que los antígenos fetales y neonatales no son tan fuertes y posiblemente no tan específicos como los antígenos del adulto y que esto puede ofrecer alguna protección en contra de una interacción con anticuerpos maternos. Por ejemplo, el antígeno A1 no está siempre desarrollado al nacimiento. Como resultado, muchos infantes originalmente asignados al subgrupo A₂ más tarde se le clasifica como A1.⁷⁶

La destrucción eritrocítica en el neonato ocurre a través de una hemólisis extravascular mediada por la IgG. El tamaño pequeño de la molécula IgG,⁹ combinada con un pequeño número de sitios antigenicos no facilita la aglutinación o la fijación de complemento. La célu-

La roja sanguínea cubierta de IgG es detenida en el bazo por macrófagos, lo que causa deformidad de la membrana y liberar esferocitos hacia la circulación para destrucción futura. Además, glucosa baja y un pH bajo resulta en destrucción local de eritrocitos detenidos en el bazo. Enzimas en los macrófagos esplénicos digieren la globina y liberan el hem, el cual es convertido a monóxido de carbono y biliverdina. A través de la acción de la bilirrubina reductasa, la biliverdina es convertida a bilirrubina y hem es convertido a ferri tina.⁹ En el adulto los eritrocitos A o B son destruidos por lisis intravascular ya sea a través de aglutinación mediada por IgM y atrapamiento subsecuente o lisis inducida por el complemento.⁹

La enfermedad hemolítica ABO afecta al primer recién nacido en aproximadamente el 50 por ciento de los casos. Los hijos siguientes pueden o no estar afectados. En un estudio de varios cientos de familias quienes tuvieron infantes con incompatibilidad ABO subsecuente a un infante con enfermedad hemolítica ABO, la severidad de la hemólisis fue mayor en cerca de un tercio de los casos.³⁸

La manifestación principal de la enfermedad hemolítica es ictericia de establecimiento temprano y de severidad variable. Esta usualmente aparece dentro de las primeras 24 horas.^{10,38,43,76}

El criterio para el diagnóstico de incompatibilidad ABO incluye la demostración de un embarazo hetero-

específicos la madre es grupo O con anti-A y anti-B en su suero mientras que el feto es A, B o AB.⁴⁴ Ya que la mayoría de los recién nacidos afectados no tienen anemia severa o hiperbilirrubinemia extrema, el diagnóstico certero de incompatibilidad ABO depende frecuentemente en pruebas serológicas específicas y en la exclusión de otras enfermedades.

La prueba de Coombs directo en sangre del cordón umbilical es débilmente positivo en 30-50 porciento de los casos.⁷⁶ Una reacción positiva al Coombs directo en la enfermedad hemolítica del recién nacido indica que por lo menos 150 moléculas del anticuerpo materno son absorbidas en la célula roja del infante.^{50,71} La frecuencia de una prueba de Coombs directo positivo disminuye con edad neonatal mayor de 24 horas en el momento del examen. Una incompatibilidad ABO puede ser confirmada cuando el anti-A libre está presente en un infante del grupo A o anti-B en un infante del grupo B (prueba de Coombs indirecto positiva). Un Coombs indirecto positivo establece el diagnóstico de incompatibilidad ABO, pero no cuantifica el proceso hemolítico.⁹ Algunos autores han tratado de correlacionar una prueba de Coombs directa,^{36,39} bilirrubina alta de cordón umbilical,⁹ y la subida de bilirrubina en el primer día con la necesidad fundamental de fototerapia o exanguino-transfusión.^{9,39} Recién nacidos incompatibles con el sistema ABO de sus madres presentan un riesgo mayor de hiperbilirrubinemia severa particularmente en la presencia de un Coombs directo positivo.³⁶ Excepto en casos extremos, no relación definitiva entre estos parámetros ha sido establecida.⁹

CUADRO No. 9

COMPARACION DE INCOMPATIBILIDAD ABO Y Rh

	Rh	ABO
GRUPO SANGUINEO		
Madre	Negativo	O
Infante	Positivo	A c B
TIPO DE ANTICUERPO		
	Incompleto (7S)	Immune (7S)
Aspectos Clínicos:		
Ocurrencia en el primer recién nacido	5%	40-50%
Severidad predecible en embarazos subsiguientes	Usualmente	No
Mortinato y/o anasarca fetal	frecuente	Raro
Anemia severa	frecuente	Raro
Grado de ictericia	+++	+
Hepatoesplenomegalia	+++	+
RESULTADOS DE LABORATORIO		
Coombs directo (infante)	+	(+) o 0
Anticuerpos maternos	Siempre presentes	No está seguro
Esferocitos	O (figura 4)	+(figura 3)
TRATAMIENTO		
Necesidad de medidas antenatales	Si	No
Recambio sanguíneo		
Frecuencia	Aprox. 2/3	Aprox. 1/10
Tipo sanguíneo de donador	Rh negativo	Rh el mismo que el infante. Grupo
	Grupo-específico cuando sea posible	O únicamente
Incidencia de anemia tardía	Común	Rara

Fuente: Oski, F.A., Naiman J.L.

FIGURA No. 3

ENFERMEDAD HEMOLITICA ABO DEL RECIEN NACIDO

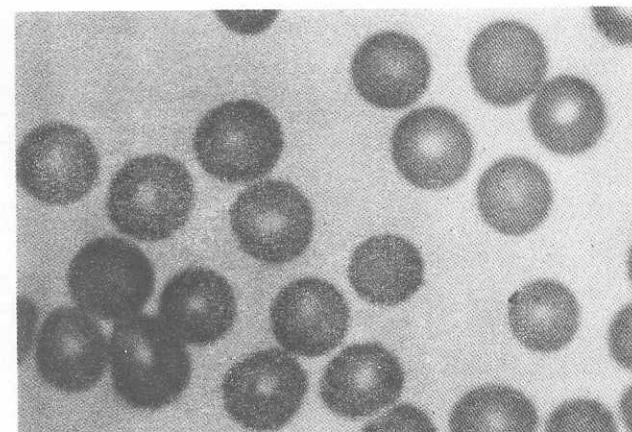
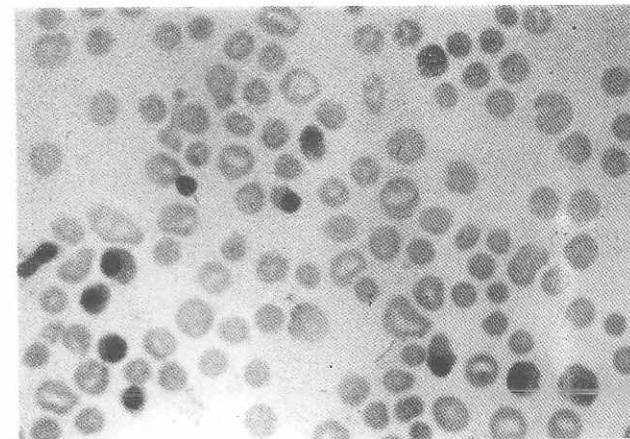


FIGURA No. 4

ENFERMEDAD HEMOLITICA Rh DEL RECIEN NACIDO



En 1943 Levine notó una disminución de parejas ABO incompatibles entre padres de infantes con enfermedad hemolítica Rh.⁹ El sugirió que la incompatibilidad ABO proporciona protección contra la sensibilización Rh porque tales células rojas fetales son destruidas por anti-A o anti-B en la circulación materna antes de que la sensibilización a Rh pueda tomar lugar.^{37,38,42} Esta protección no es absoluta ya que Gunson en 1957 y Donohue y Wake en 1964 demostraron que sensibilización Rh había ocurrido entre los casos estudiados. Parece, por lo tanto, que el efecto protector no es un todo o ningún fenómeno, lo que implica que en algunos casos células rojas ABO incompatibles sobreviven lo suficientemente en la circulación materna para estimular la producción de anticuerpos al factor Rh. Una comparación de la incompatibilidad ABO y Rh es justificada ya que estas dos son las más frecuentes causas de enfermedad hemolítica inmune en el período neonatal (Cuadro 9).

INCOMPATIBILIDAD Rh

La relación inmunológica feto-materna es única en el mundo biológico. Desde las primeras semanas de vida a través del período gestacional total el feto soporta los antígenos maternos, paternos y embrionarios que proveen un reto antigénico diverso a la madre inmunológicamente incompotente.

El feto por sí mismo no está inmunológicamente maduro hasta después del parto. Aunque sus capacidades inmunológicas mediadas celularmente principian a desarrollarse temprano en el embarazo, la actividad fagocí-

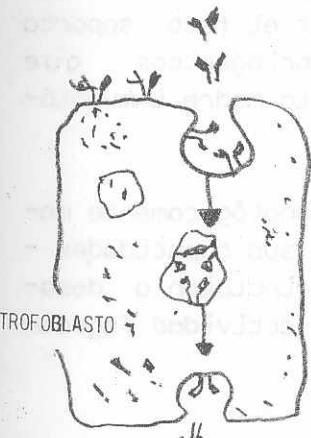
taria y la producción de anticuerpos están claramente deficientes. La placenta forma una barrera a través de la cual inmunoglobulinas deben pasar a fin de entrar al feto a través del cordón umbilical. El tejido trofoblástico no solo facilita el paso de inmunoglobulinas maternas hacia la sangre fetal sino que también es responsable por la producción de varias hormonas inmunosupresivas relacionadas con el embarazo y probablemente proteger al feto antigenicamente extraño de rechazo por el sistema inmune materno.^{11,53,62}

Algunos anticuerpos cruzan la barrera trofoblástica por difusión, pero la mayoría interaccionan con receptores en la superficie de la membrana trofoblástica, son transportados a través de la célula, y son liberados en el lado fetal por exocitosis (cuadro 10). Esto puede resultar en una titulación más alta de anticuerpos

FIGURA No. 5

MODELO PARA EL TRANSPORTE DE IgG MATERNO A TRAVÉS DEL TROFOBLASTO

CIRCULACIÓN MATERNA



CIRCULACIÓN FETAL

1. Unión de IgG a receptores trofoblásticos Fc
2. Formación de vacuola endocítica
3. Transporte a través del trofoblasto
4. Exocitosis en el lado fetal del trofoblasto.

en la sangre umbilical que en la circulación materna. Selectividad, independiente de especificidad antigenica, es observada en interacciones anticuerpo-receptor, con los receptores uniéndose a la porción Fc de solamente IgG y no IgM o IgA. Anticuerpos maternos que protejen en contra de agentes infecciosos como también anticuerpos que pueden ser dañinos al feto son transportados a través del trofoblasto.⁵³ Este mismo fenómeno ocurre en la inmunización Rh.⁵³ Una mujer quien es Rh negativa puede como resultado de un embarazo con un feto Rh positivo, producir un anticuerpo en contra de los antígenos Rh, los cuales cruzan la placenta e inducir la enfermedad hemolítica en el feto Rh positivo y hasta la muerte intrauterina.

En 1941 Levine y colaboradores postularon la transferencia de células rojas fetales a través de la placenta como el mecanismo de sensibilización materna a Rh. Ellos concluyeron que la eritroblastosis fetal resulta de (1) iso inmunización de la madre por factores hereditarios dominantes sanguíneos en el feto, como evidenciado por la producción de aglutininas inmune intra-grupo y (2) el paso subsecuente de estas aglutininas maternas a través de la placenta y sus acciones continuas en la sangre susceptible fetal.^{13,26,66} En 1954 Chown usando la técnica de aglutinización diferencial para demostrar pequeñas cantidades de células fetales en la sangre materna en el primer caso bien documentado de anemia neonatal secundaria de transfusión feto-materna. El caso reportado fue uno de hemorragia feto-materna en el cual 160 ml de sangre entró a la circulación materna. Estas pérdidas masivas de sangre fetal no son usuales causas de sensibilización materna. Pequeñas hemorragias (más

o menos 0.004 mL) son relativamente comunes y pueden ser detectadas por la técnica de elución ácida para identificar células fetales demostrando Hb F.^{4,32,38,71} Zilversky y colaboradores (1963)⁷⁴ hicieron observaciones similares, de las 1019 muestras sanguíneas (que incluía a embarazos AB0 incompatibles) examinadas, el 15.8% contenía células fetales; estas fueron encontradas en cada trimestre del embarazo como también en el postparto. Ellos postularon que el mecanismo de sensibilización consiste de un estímulo primario por la transferencia de 0.5 mL o más de sangre fetal, que los anticuerpos aparecer usualmente después de un estímulo pequeño de transfusiones (en el orden de 0.1 a 0.2 mL de sangre fetal) en subsiguientes embarazos.^{73,74}

El sujeto Rh(D) negativo normalmente no tiene anticuerpos anti-D en circulación. Estos anticuerpos se desarrollan como resultado de la entrada de eritrocitos Rh(D) positivos hacia la circulación de sujetos Rh(D) negativos.^{53,56,73} Esto es diferente al sistema AB0, donde la presencia de antígenos similares o idénticos en bacteria estimula la producción de isoantígeninas.⁵³ La presencia de anticuerpos anti-D en mujeres que nunca han estado embarazadas o transfundidas ha sido reportado y es considerado ser raro. Perrault, sin embargo, reportó que la frecuencia de anticuerpos Rh en estas mujeres es del 3%. Estos anticuerpos se diferencian de los anticuerpos Rh usuales en que (1) reaccionan más a tempranas bajas (18C), (2) reaccionan pobremente en todas las pruebas estándares para anticuerpos Rh, y (3) son demostrables únicamente en el Auto-analizador.^{53,73} El mecanismo para su ocurrencia en individuos no inmuni-

zados es desconocido, pero ha sido postulado que esto sea una anomalía congénita,⁵³ o las "teoría de la abuela"⁵⁸ que sugieren que la madre de hecho fue inmunizada como un neonato Rh negativo por su propia madre Rh positiva, o también una exposición previa a antígenos Rh en vacunas derivadas de suero humano.⁵³ De acuerdo a Sipursky, la presencia, en una mujer en postparto, de anti-D "del tipo frío, auto-analizador" del anticuerpo de Perrault no quiere decir que la mujer ha desarrollado inmunización anti-D del tipo clásico, y que el aparecimiento de anticuerpos anti-D en infantes Rh negativos no puede ser interpretado todavía como representando la clásica inmunización Rh.⁷³

Sensibilización en contra de los antígenos Rh puede ocurrir en el parto de un recién nacido AB0 compatible Rh positivo cuando la separación de la placenta resulta en sangrado de feto a madre. Aproximadamente el 50 porciento de partos normales tienen hemorragia transplacentaria medible. Cesáreas, manipulación manual de placenta, embarazo gemelar, partos traumáticos o mortinatos de causa no determinada han sido reportados de estar asociados a un aumento en el riesgo de hemorragia feto-materna.^{38,53,57} En un estudio de una población grande en Inglaterra por Knox en 1980 encontró que los principales determinantes obstétricos fueron toxemia del embarazo, cesárea, distocia en el parto y un intervalo corto entre la sensibilización y el embarazo subsecuente.³⁸ Para todas las mujeres Rh negativas sin tomar en cuenta la cantidad de hemorragia transplacentaria, el riesgo de ser sensibilizadas excesivamente por el primer embarazo AB0 compatible Rh positivo es de 7-8 por-

ciento. El riesgo de sensibilización durante el segundo embarazo es de 15.16 por ciento.³⁸ La incompatibilidad ABO parece permitir protección parcial en contra de la sensibilización Rh.⁴² Si el primer embarazo es con un feto ABO incompatible Rh positivo, la incidencia de sensibilización Rh es de solamente de 1.5-3 porciento.⁵³ Aunque el primer embarazo Rh positivo está en un bajo riesgo de desarrollar enfermedad hemolítica, la posibilidad existe de un proceso agudo.⁵³ En embarazos no complicados, células fetales son observadas tan temprano como en la octava⁷ (novena⁷⁴) semana de gestación y están presentes en aproximadamente el 7 porciento de embarazos en el primer trimestre, el 16 porciento en el segundo trimestre, y el 29 porciento en el tercer trimestre.^{7,53}

Los antígenos Rh son heredados independientemente de los otros antígenos sanguíneos. No hay aparentemente diferencia en la distribución de los varios antígenos Rh en lo que respecta al sexo, pero sin embargo, hay importantes causas raciales. Los Indios Americanos, Chinos y otros Asiáticos son casi todos Rh (D) positivos (99 porciento). La incidencia de individuos Rh negativos entre negros Norteamericanos es de 7-8 porciento, y entre blancos Norteamericanos es de 13%. En Guatemala la incidencia de Rh(D) positivo es del 98.7 porciento - es del 98.7 porciento y Rh(D) negativo es de 1.3 porciento.^{29,54} De todos los grupos estudiados hasta ahora - los Vascos presentan la incidencia de negatividad Rh(D) con un 37 porciento.

MATERIALES Y METODOS

1. Para obtener los grupos sanguíneos y factor Rh existentes en la población se efectuó un muestreo aleatorio simple con substitución de los registros médicos de las madres a quienes se les atendió sus partos en los últimos diez años de Enero de 1974 a Diciembre de 1983, en busca del grupo sanguíneo y factor Rh. El total de la población materna de primera consulta atendida durante el período en estudio fue de 6672. Se tomó el 25 porciento de la población total y se procedió a buscar las fichas clínicas en base al muestreo aleatorio simple con substitución.
2. Para ratificar el grupo sanguíneo y/o factor Rh a ictericia por incompatibilidad se identificaron los niños que presentaron ictericia en los últimos diez años, exclusivamente secundaria a incompatibilidad de grupo sanguíneo y/o factor Rh. En las fichas clínicas se buscó el grupo sanguíneo y factor Rh de los niños así como también el de las madres.
3. Se identificó el grupo sanguíneo más frecuente involucrado en la relación incompatibilidad-ictericia.
4. Correlación entre ictericia-grupo sanguíneo y factor Rh con los grupos sanguíneos y factor Rh de la población.

CUADRO No. 1

TASA DE MORTALIDAD PERINATAL
HOSPITAL GENERAL DE OCCIDENTE, QUETZALTENANGO 1974-1984

AÑO	PARTOS ATENDIDOS	NAC. VIVOS	NAC. MUERTOS	TASA DE MORTALIDAD PERINATAL (x 1000)
1974	1737	1637	100	61.09
1975	1632	1562	70	44.81
1976	1866	1770	96	54.23
1977	1983	1888	95	50.31
1978	1792	1673	119	71.12
1979	2074	1975	99	50.12
1980	2312	2197	115	52.34
1981	2543	2429	114	46.93
1982	2761	2659	102	38.36
1983	2682	2571	111	43.17
TOTAL	21382	20361	1021	

Fuente: Registros Médicos
Hosp. Gral. Occidente.

CUADRO No. 2

COMPARACION DE GRUPOS SANGUINEOS
Y FACTOR Rh POR DIFERENTES AUTORES

GRUPO SANGUINEO	FRECUENCIA 29	FRECUENCIA 40	FRECUENCIA (Madrid)
O	72.5%	68.95%	82.70%
A	17.3	21.17	11.73
B	7.7	8.49	5.27
AB	2.4	1.39	0.30
Rh positivo	98.7	96.10	99.06
Rh negativo	1.3	3.90	0.94

Fuente: Meneses, L.F.

Pérez, P.R.

Madrid, S.

CUADRO No. 3

RELACION POR INCOMPATIBILIDAD DE GRUPO SANGUINEO
Y Rh DE MADRE Y RECIEN NACIDO.
HOSPITAL GENERAL DE OCCIDENTE, QUETZALTENANGO 1974-1983

RECIEN NACIDOS													
		A +	%	A -	%	B +	%	B -	%	AB +	%	O +	%
M	0+	52	64.20	1	1.23	19	23.46						
A	0-	1	1.23					1	1.23			3	3.70
D	A+					1	1.23						
R	A-			1	1.23					1	1.23		
E	B+												
S	B-					1	1.23	1	1.23	1	1.23	3	3.70
		54	66.70	1	1.23	21	25.92						
		81 -- 100.00%											

Fuente: Registros Médicos
Hosp. Gral. Occidente

CUADRO No. 4

RELACION POR INCOMPATIBILIDAD DE GRUPO SANGUINEO Y Rh DE MADRE Y RECIENTE NACIDO
HOSPITAL GENERAL DE OCCIDENTE, QUETZALTENANGO 1974-1983

	No.	%
AB 0	74	91.36
Rh	7	8.64
	81	100.00

Fuente: Registros Médicos
Hospital Gral. Occidente

CUADRO No. 5

DISTRIBUCION DE GRUPOS SANGUINEOS
Y FACTOR Rh MATERNOS

HOSPITAL GENERAL DE OCCIDENTE, QUETZALTENANGO 1974-1983

	Rh NEGATIVO		Rh POSITIVO	
	No.	%	No.	%
A	7	0.41	191	11.32
B	1	0.06	88	5.21
AB	-	-	5	0.30
O	8	0.47	1388	82.23
S.T.	16	0.94	1672	99.06
T.	1688	--	100.00%	

Fuente: Registros Médicos
Hosp. Gral. Occidente

CUADRO No. 6

COMPLICACION POR TERAPEUTICA INSTITUIDA
POR INCOMPATIBILIDAD ABO Y Rh

RECIEN NACIDOS					
	INCOMP.	No.	%	SIN E.T	%
Exanguino Transfusion	AB 0	27	33.33	47	58.02
	Rh	5	6.20	2	2.47
Mortalidad durante Exanguino transfusión	AB 0	1	1.23		
	Rh	1	1.23		
Mortalidad posterior a Exanguino transfusión	AB 0	1	1.23		
	Rh	-	-		
Total de Mortalidad por exanguino Transfusión		3	3.70		
Mortalidad sin exanguino transfusión	AB 0	-	-	1	1.23
	Rh	-	-	-	-

Fuente: Registros Médicos
Hosp. Gral. Occidente

Total de exanguino transfusiones efectuadas: 37

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

En la población materna de Quetzaltenango el grupo sanguíneo O es más frecuente en un 82.23 porcentaje de los casos y predomina el factor Rh positivo en un 99.06 porcentaje. Existe una congruencia entre los datos presentados en esta investigación y los obtenidos por otros autores en la ciudad capital.^{29,40}

Se puede observar que los porcentajes en este estudio (cuadro 2), son mayores especialmente en los grupos sanguíneos O y A con una frecuencia menor en los grupos B y AB. Esto puede explicarse en base a que la región de Quetzaltenango y áreas vecinas tienen una población mayor de raza Indígena en quienes predomina el grupo sanguíneo O Rh positivo, y un número reducido de ladinos con grupos sanguíneos minoritarios. En contraposición, la población que consulta a los hospitales de la ciudad capital proviene de diferentes departamentos y se espera encontrar una población más heterogénea con una frecuencia menor pero mayoritaria del grupo sanguíneo O Rh positivo.

En Quetzaltenango la incompatibilidad AB 0 como causa de ictericia del recién nacido representa un problema mayor que es similar para la ciudad capital.²⁹ La incompatibilidad O+/A+ constituye la primera causa de incompatibilidad materno-fetal en un 64.20 porcentaje de los casos estudiados en una población materna donde el grupo O Rh positivo es predominante y la incompatibilidad AB 0 responde la causa más frecuente de ictericia (cuadro 3), en el 91.36 porcentaje. Dentro de la etiología de ictericia neonatal, Meneses²⁹ reporta un 42 -

porciento para la incompatibilidad ABO y un 2 porciento para la incompatibilidad secundaria al factor Rh. En otros países el problema de factor Rh es más serio; entre los Vascos se reporta una incidencia de negatividad Rh(D) del 37 porciento y entre blancos Norteamericanos es de un 13 porciento.⁴⁴ En el Hospital General de Occidente el 8.64 porciento de los recién nacidos estudiados presentaron ictericia secundaria a incompatibilidad Rh lo que representa el 0.033 porciento de nacimientos (nacidos vivos y mortinatos) y el 0.034 porciento de los nacidos vivos. En los Estados Unidos la incidencia de enfermedad hemolítica disminuyó de 40.5 casos/10,000 a 14.4 casos/10,000 del total de nacimientos (nacidos vivos y mortinatos) en el período de 1970-1979.³⁴

En Quetzaltenango el 3.70 porciento del total de 81 pacientes que presentaron ictericia por incompatibilidad de grupo sanguíneo y/o factor Rh y que recibieron exanguino transfusión fallecieron, esto representa el 0.75 porciento del total de nacimientos. La exanguino transfusión tiene una mortalidad de 1 porciento durante las primeras 6 horas después de la intervención y una mortalidad total del 5 porciento que guarda relación con el estado clínico del paciente.⁵⁴

CONCLUSIONES

1. En la región de Quetzaltenango el grupo sanguíneo O es más frecuente en la población materna con un 82.23 porciento.
2. El grupo sanguíneo A es segundo en frecuencia con un 11.32 porciento.
3. El grupo sanguíneo menos frecuente es el B con un 0.06 porciento.
4. En Quetzaltenango el factor Rh positivo predomina en la población materna en un 99.06 porciento. El factor Rh negativo comprende únicamente el 0.94 porciento.
5. En la población de recién nacidos la ictericia por incompatibilidad O+/A+ es la más frecuente en el 64.20 porciento.
6. En la población infantil estudiada la incompatibilidad ABO es más común en un 91.36 porciento y constituye la causa más importante de ictericia en las primeras horas de vida. La ictericia por incompatibilidad de factor Rh comprende el 8.64 porciento.
7. De los 81 recién nacidos que presentaron ictericia, el 39.53 porciento de los casos recibió exanguino transfusión y de éstos el 33.33 porciento fue secundaria a incompatibilidad del sistema ABO. EL

60.49 porciento de los niños no recibió exanguino transfusión. Todos los pacientes exanguinos recibieron transfusión total con sangre completa.

8. La bilirrubina promedio pre-exanguino transfusión en los 27 pacientes que presentaron ictericia por incompatibilidad ABO fue de: B.I. 21,36 y B.T. - 22.6; en los 5 pacientes con incompatibilidad de factor Rh fue de: B.I. 21,20 y B.T. 22.83
9. En Quetzaltenango el 3.70 porciento de los pacientes que presentaron ictericia por incompatibilidad de grupo sanguíneo y/o factor Rh y que recibieron exanguino transfusión fallecieron como consecuencia del procedimiento.
10. La mortalidad en el grupo de pacientes que presentaron ictericia representa el 4.94 porciento de la población estudiada y el 0.02 de los nacidos vivos.
11. Se efectuaron 37 exanguino transfusiones lo que - representa el 0.18 porciento de los nacidos durante el período en estudio.

RECOMENDACIONES

1. En vista de que el grupo sanguíneo 0 Rh positivo es más frecuente, el banco de sangre del Hospital General debe contar con sangre 0 Rh positiva.
2. Que el banco de sangre lleve un registro de los grupos sanguíneos de donadores, así como también - de los encontrados en exámenes de compatibilidad. Llevar un registro de personas con grupo sanguíneo raro en caso de emergencia.
3. Es de importancia médica y estadística que el 100 porciento de las pacientes que consultan a control prenatal tengan y conozcan su grupo sanguíneo y - factor Rh ya que no se está cumpliendo con este requisito. Este problema se agrava aún más cuando - no aparecen los resultados de laboratorio pegados en las respectiva fichas clínicas.

RESUMEN

Se propuso a las autoridades de la facultad de ciencias médicas y se obtuvo su correspondiente aprobación al trabajo: Tipos Sanguíneos e Ictericia, Correlación Ictericia a Incompatibilidad de Grupo Sanguíneo y/o Factor Rh Materno-Fetal.

El presente trabajo representa un estudio retrospectivo con el propósito de conocer el problema de ictericia del recién nacido exclusivamente secundaria a incompatibilidad de grupo sanguíneo y/o factor Rh y determinar la frecuencia de los distintos grupos sanguíneos y factor Rh de la población materna en control prenatal del Hospital General de Occidente. Previo a una revisión extensa de material bibliográfico y usando los materiales y métodos apropiados se inició la investigación con la colaboración del asesor y revisor.

Los resultados obtenidos constituyen un aporte básico e inicial para futuras investigaciones más especializadas que se hagan sobre este tema tan importante como es el estudio de la sangre, las diferencias serológicas en el ser humano y su relación con la ictericia por incompatibilidad de los sistemas ABO y Rh.

En el área de Quetzaltenango se encontró que el grupo sanguíneo O Rh positivo es el más frecuente en la población en un 82.23 porciento. El factor Rh positivo constituye el 99.06 porciento de los casos estudiados.- La incompatibilidad ABO representa la causa más frecuente de ictericia y la incompatibilidad de los grupos san-

guineos O+/A+ constituye la primera causa de incompatibilidad materno-fetal.

- se ha descrito en los estados normales que el desarrollo de anticuerpos contra el grupo A+ es más tardío que el desarrollo de anticuerpos contra el grupo B. Se ha sugerido que esto se debe a la menor actividad mito-

genética en el grupo A+ que en el grupo B. La actividad mito- genética es medida en el desarrollo del sistema inmunitario y se ha sugerido que la actividad mito- genética es menor en el grupo A+ que en el grupo B. La actividad mito- genética es medida en el desarrollo del sistema inmunitario y se ha sugerido que la actividad mito- genética es menor en el grupo A+ que en el grupo B. La actividad mito-

genética es medida en el desarrollo del sistema inmunitario y se ha sugerido que la actividad mito- genética es menor en el grupo A+ que en el grupo B. La actividad mito-

- de acuerdo con los resultados de los estudios de los grupos A+ y B+, se ha sugerido que la actividad mito- genética es menor en el grupo A+ que en el grupo B. La actividad mito-

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aloisi, R.M. Principles of immunodiagnosis. St.-Louis, Mosby, 1979. 172p. (pp.26-46, 108-118)
2. Bucher, K. et al. Racial difference in incidence-of AB0 hemolytic disease. Am J Public Health = 1976 Sept; 66(9):854-858
3. Bhende, Y.M. et al. A "new" blood group character related to the AB0 system. Lancet 1952 May 3; 1(6714):903-904
4. Bowman, J.M. Hydrops fetalis caused by massive ma-
terno-fetal transplacental hemorrhage. J Pediatr
1984 May; 104(5):769-772
5. Carrillo, H. Análisis del manejo de madre embar-
zada con problema de factor Rh negativo; revis-
ión de 1000 casos durante un año, 1979-1980,
IGSS. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de
San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Gua-
temala, 1981. 47p.
6. Caudle, M., Scott, J.R. Rh disease why it's still
a clinical problem. Contemp Ob Gyn 1983 June;
21(6):177-189
7. Cohen, F. et al. Mechanisms of isoimmunization. I.
The transplacental passage of fetal erythrocy-
tes in homo-specific pregnancies. Blood May;
23(5):626-646.

8. Cohen, F., Zuelzer, W.W. Mechanisms of isoimmunization. II. Transplacental passage and -- postnatal surgical of fetal erythrocytes in heterospecific pregnancies. *Blood* 1967 Dec; 30(6):797-804
9. Cook, L.N. ABO hemolytic disease. *Clin Obstet Gynecol* 1982 June; 25(2):333-339
10. Desjardins, L. et al. The spectrum of AB O hemolytic disease in the newborn. *J Pediatr* 1979 Sept; 95(3):447-449
11. D'Ummette, J.E. Immunoglobulins attached to the - trophoblast. *Obstet Gynecol* 1976 June; 47 (6):730-732
12. Figueroa, L.M. Manual de histología. Guatemala, cultural Centroamericana, 1979. 563p. (p.175)
13. Gairdner, D. The Rhesus story. *Br Med J* 1979 -- Sept 22; 2(6192):709-711
14. Garratty, G. Complement its chemical and biological characteristics. Miami, DADE Div. Amer. Hosp., 1975. 24p.
15. Goldfarb, D.L. et al. Hemolytic disease of the newborn due to ABO incompatibility: a study of the use of group O erythrocytes in AB plasma. *Pediatrics* 1964 Nov; 34(5):664-669
16. Goldman, H., Levinski, D. Hemolytic disease of the newborn caused by anti-JK3. *Obstet Gynecol* 1982 Oct; 60(4):526-528
17. Grunbacher, F.J. ABO hemolytic disease of the newborn: a family study with emphasis on the strength of the A antigen. *Pediatrics* 1965 June; 35(6):916-923
18. Gunson, H.H. An evaluation of the immunohematological tests used in the diagnosis of the AB - hemolytic disease. *Am J Dis Child* 1975 Aug; 94(6):123-129
19. Harper, H. A. Manual de química fisiológica. 5a. ed. México, Manual Moderno, 1976. 653p. -- (pp.216-217)
20. Henry, G. Rh-inmune globulin after amniocentesis for genetic diagnosis. *Obstet Gynecol* 1976 - Apr; 48(5):557-558
21. Hsia, D.Y., Gelis, S. Studies on erythroblastosis due to ABO incompatibility. *Pediatrics* 1954 June; 13(6):503-510
22. Isselbacher, K.J. et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1980. 2073p. (pp.1568-1572)
23. Kestler, M. Manejo de la mujer embarazada con factor Rh negativo en Hospital Militar Central.-

30. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas, Guatemala, 1980. 107p.
24. Kirkman, H. Further evidence for a racial difference in frequency of ABO hemolytic disease. *J Pediatr* 1977 May; 90(5):717-721
25. Knox, E.G. Obstetric determinants of Rhesus sensitisation. *Lancet* 1968 Mar 2; 1(7540):433--436
26. Levine, P. et al. The role of iso-immunization in the pathogenesis of erythroblastosis fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1941 Dec; 42(6):925-936
27. Marsh, W.L. Mapping assignment of the Rh and Duffy blood genes to chromosome 1. *Mayo Clin Proc* 1977 Mar; 52(3):145-149
28. Marcus, D. The ABO and Lewis blood-group systems. *N Engl J Med* 1969 May; 280(18):994-1002
29. Meneses, L.F. Ictericia neonatal. Guatemala, Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas, 1981. 16p. (mimeografo 37/81)
30. Merck Sharp and Dohme Research Laboratories. The Merck Manual. New Jersey, 1977. 2165p. (pp. 198-200, 956-957, 999-1000)

31. Miale, J.B. Laboratory medicine hematology. 5th ed. St. Louis, Mosby, 1977. 1199p. (pp.566-603)
32. Miller, D.R. et al. Smith's blood diseases of infancy and childhood. 4th ed. St. Louis, Mosby, 1978. 800p. (pp.270-286)
33. Mollison, P.L. Blood-group antibodies and red-cell destruction. *Br Med J* 1959 Nov 28; 2(5157):1035-1041
34. Rh hemolytic disease-Connecticut, United States, 1970-1979. *MMWR* 1981 Jan 23; 30(2):1-24
35. Neel, J.V. The genetics of blood. *Pediatr Clin North Am* 1957 May; (pp.331-333)
36. Orzalesi, M. et al. ABO system incompatibility: relationship between direct Coombs test positivity and neonatal jaundice. *Pediatrics* 1973 Feb; 51(2):288-289
37. Ortho Diagnostic Division. Blood group antigens - and antibodies as applied to blood transfusion. New York, 1960. 72p.
38. Oski, F.A. Naiman, J.L. Hematologic problems in the newborn. In: Major problems in clinical pediatrics. 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1972. 400p. (pp.58-71, 122-123, 177-199, 223-233)

39. Peevy, K.J., Wiseman, H.J. AB0 hemolytic disease of the newborn: evaluation of management and identification of racial and antigenic factors. *Pediatrics* 1978 Mar; 61(3):475-478
40. Pérez, P.R. Grupos sanguíneos más frecuentes en Guatemala; revisión de 10,852 transfusiones y 12,622 donadores durante el período 1976-1977 en Hospital Roosevelt. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1978. 22p.
41. Poleski, H.F. Introduction to blood group genetics. *Mayo Clinic Proc* 1977 Mar; 52(3):136-140
42. Pollac, W. Recent understanding for the mechanism by which passively administered Rh antibody - suppresses the immune response to Rh antigen - in unimmunized Rh-negative women. *Clin Obstet Gynecol* 1982 June; 25(2):255-264
43. Potter, E.L., Craign, J.M. Pathology of the fetus and the infant. 3rd ed. Chicago, Year Book Medical, 1975. 697p. (pp.653-654)
44. Pritchard, J.A., MacDonald, C. *Williams Obstetrics*. 16th ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1980. 1179p. (pp.961-972)
45. Queenan, J. Current management of the Rh sensitized patient. *Clin Obstet Gynecol* 1982 June; 25(2):293-301
46. Queenan, J. Enfoque moderno del problema Rh. Barcelona, Salvat, 1980. 412p. (pp.108-122)
47. Queenan, J. Managing Rh immunization. *Contemp Obstet Gynecol* 1983 Oct; 22(4):33-36
48. Queenan, J. Update on Rh and other blood group immunization. *Contemp Obstet Gynecol* 1980 Oct; 16(4):31-57
49. Rappaport, S. *Introducción a la hematología*. Barcelona, Salvat, 1980. 412p. (pp.108-122)
50. Romano, E.L., Hughes-Jones, N.C., Mollison, P.L.- Direct antiglobulin reaction in AB0-hemolytic disease. *Br Med J* 1973 Mar 3; 1(5852):524-553
51. Rearden, S., Masouredis, S.P. Blood group antigen content of nucleated red cell precursors. *Blood* 1977 Dec; 50(6):981-985
52. Rosenfield, R.E. "A-B hemolytic disease of the newborn. Analysis of 1480 cord blood specimens with special reference to the direct antiglobulin test and the group O mother". *Blood* 1975 Jan; 10(1):17-2'
53. Rote, N. Pathophysiology of the Rh iso-immunization. *Clin Obstet Gynecol* 1982 June; 25(2):243-253

54. Saravia, A.M. Ictericia neonatal; análisis de la incidencia y tratamiento, estudio retrospectivo en el servicio intensivo de recién nacidos del IGSS, 1979-1981. Tesis (Médico y Cirujano) Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1982. 43p.
55. Schwarcz, R., Sala, S., Duverges, C. Obstetricia. 3 ed. Buenos Aires, Ateneo, 1979. 944p. (pp. 451-465)
56. Scott, J.R. et al. Pathogenesis of the Rh immunization in primigravida. *Obstet Gynecol* 1977 - Jan; 49(1):9-14
57. Shah, V.P., Gilja, B.K. Hemolytic disease of the newborn due to anti-Duffy (Fye). *NY State J Med* 1983 Feb; 83(2):244-245
58. Stockman, J.A. Current topics in pediatric hematology. Syracuse, State University of New York-School of Medicine, W.D. 87p. (p.2)
59. Stroup, M. Rh system, genetics and function. *Mayo Clin Proc* 1977 Mar; 52(3):141-144
60. Surós, J.F. Semiología médica y técnica exploratoria. 6a.ed. Barcelona, Salvat, 1978. 1171p. (pp.972-973)
61. Taswell, H.F. Symposium on blood groups, their genetics, function and relation to disease. - *Mayo Clin Proc* 1977 Mar; 52(3):135
62. Thomas, J.H. Fc receptors on the human placenta. *Obstet Gynecol* 1976 Aug; 48(2):170-171
63. Wang, M.Y., Desforges, J.F. Complement in AB0-hemolytic disease of the newborn. *Pediatrics* 1971 Oct; 48(4):650-652
64. Watkins, W.M. Blood group substances. *Science* 1966 Apr; 152(7306):172-180
65. Winstein, J. Irregular antibodies causing hemolytic disease of the newborn: a continuing problem. *Clin Obstet Gynecol* 1982 June; 25(2): - 321-29
66. Wennberg, R., Krivit, W. Isoimmune hemolytic disease. In: Kelley, V.C. Brennemann's practice of pediatrics. Philadelphia, Harper and Row, 1981. vol. 1, part 2, chapter 86A (pp.1-12); 86B (pp.1-7)
67. Wiener, A., Unger, L.J., Sacks, M.S. Rh-Hr blood types present status. *JAMA* 1960 Mar 12; - 172(11):124-128
68. Wiener, A. The series of allelic genes. *Science* - 1944 Dec; 100(2609):595-599
69. Wintrobe, M.M. Clinical hematology. 6th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1968. 1268p. (pp.367-379)

70. White, C. Anti-D antibodies in D- and DU-positive women; a cause of hemolytic disease of the newborn. Am J Obstet Gynecol 1983 Apr 15; -- 145(8):1069-1073
71. Whyte, S., Graham, S. Prediction of the severity of the ABO hemolytic disease of the newborn - by cord blood tests. Acta Paediatr Scand 1981 Mar; 20(2):217-227
72. Wynowsky, D.K. et al. Rh hemolytic disease: epidemiologic surveillance in the United States. - JAMA 1979 Sept 28; 242(13):1376-79
73. Zipurski, A. Rh hemolytic disease of the newborn - the disease eradicated by immunology. Clin Obstet Gynecol 1977 Sept; 20(3):259-271
74. Zipurski, A. et al. The transplacental passage of foetal red blood cells and the pathogenesis - of Rh immunization during pregnancy. Lancet - 1963 Sept 7; 2(7306):489-493
75. Zuelzer, W.W., Kaplan, E. ABO heterospecific - - pregnancy and hemolytic disease. Am J Dis Child 1954 July; 88(1):319-338
76. Zuelzer, W.W., Cohen, F. ABO hemolytic disease - and the heterospecific pregnancy. Pediatr Clin North Am 1957 May; (pp.405-427)

APENDICE

Chiquito

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

INSTRUMENTO DE TRABAJO

No. de registro médico de recién nacido _____

No. de registro médico de la madre _____

Edad gestacional por Dubowitz-Capurro _____

Peso en Kg. _____

Diagnóstico:

Incompatibilidad de grupo _____

Incompatibilidad de factor Rh _____

Grupo sanguíneo materno _____

Factor Rh materno _____

Nivel de bilirrubina a. Indirecta _____

pre E.T.: b. Directa _____

c. Total _____

Exanguino Transfusión: Si _____ No _____

No. de E.T.: 1 2 3 4 5

Tipo de exanguino transfusión: Total _____ Parcial _____

Tipo de sangre usada: Completa _____

Células empacadas _____

Tasa de mortalidad _____

Tasa de mortalidad por exanguino transfusión _____

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS
DE LA SALUD
(C I C S)

CONFORME:

Dr. Victor Rodas
ASESOR

PROBADO:

DIRECTOR DEL CICS

SATISFECHO:

Dr. Luis Felipe Jimenes

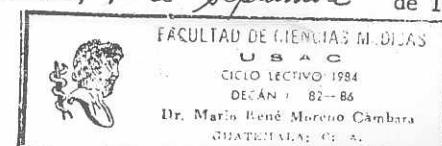
REVISOR.

Dr. Luis S. Lopez Z.
MEDICO Y DENTAL

IMPRIMASE:

Dr. Mario René Moreno Cambara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U.S.A.C.

Guatemala, 7 de Septiembre de 1984.



s conceptos expresados en este trabajo
n responsabilidad únicamente del Autor.
eglamento de Tesis, Artículo 44).