

00322



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

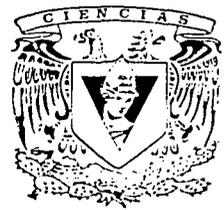
40

FACULTAD DE CIENCIAS

PREVALENCIA DE POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS IRREGULARES FUERA DEL SISTEMA ABO EN PACIENTES QUE ACUDIERON AL BANCO DE SANGRE DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA (INPer) EN EL AÑO DE 1998.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
B I O L O G A
P R E S E N T A I
ALMA PATRICIA CHAVEZ REBOLLO



FACULTAD DE CIENCIAS UNAM

DIRECTOR DE TESIS: MED. CIR. VICTOR MANUEL VIDAL GONZALEZ



2003
FACULTAD DE CIENCIAS SECCION ESCOLAR

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PAGINACION DISCONTINUA



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
 INSTITUTO NACIONAL
 DE PERINATOLOGÍA

DRA. MARÍA DE LOURDES ESTEVA PERALTA
Jefa de la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Ciencias
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo escrito: Prevalencia de positividad de anticuerpos irregulares fuera del sistema ABO en pacientes que acudieron al Banco de Sangre del Instituto Nacional de Perinatología (INPer), en el año de 1998.

realizado por Alma Patricia Chavez Rebollo.

con número de cuenta 8118958-4 , quien cubrió los créditos de la carrera de: Biología.

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de Tesis Propietario Med. Victor Manuel Vidal Gonzalez.

Propietario Dra. Patricia Rivas Manzano.

Propietario M. en C. Rosario Ortiz Hernández

Suplente Med. Samuel Vargas Trujillo.

Suplente Biol. Eva Laura Sánchez Soto.

[Handwritten signatures: Patricia Rivas Manzano, Rosario Ortiz Hernández, Samuel Vargas Trujillo, and Eva Laura Sánchez Soto]

FACULTAD DE CIENCIAS
 U. N. A. M.

Consejo Departamental de Biología

M. en C. Juan Manuel Rodríguez Chávez.



DEPARTAMENTO
 DE BIOLOGÍA

3

AGRADECIMIENTOS

*UNAM POR CONTRIBUIR A NUESTRA FORMACIÓN Y PERMITIRME CONCLUIR.

*INPer POR LAS FACILIDADES BRINDADAS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE ESTUDIO.

*A TODOS MIS PROFESORES.

*AL DR. VICTOR MANUEL VIDAL GLEZ. POR SU ASESORAMIENTO, PACIENCIA Y DIRECCIÓN DEDICADO A ÉSTE TRABAJO.

*SINODALES POR SU PARTICIPACIÓN Y APOYO.

*DRA. BEATRIZ VELÁZQUEZ VALASSI Y DRA. SARA MÉNDEZ CABELLO POR EL APOYO ESTADÍSTICO.

DEDICATORIAS

*A DIOS POR DARME EL DON DE LA VIDA Y DEJARME CUMPLIR UNA DE LAS METAS MÁS IMPORTANTES EN MI VIDA.

*A MIS PADRES CON AMOR RESPETO Y GRATITUD POR TODO EL APOYO QUE HE RECIBIDO Y QUE HAN FORMADO LA BASE DE ÉSTA PREPARACIÓN.

*A MIS HERMANOS RODRIGO Y JOEL POR SU AMOR Y AFECTO.

*A MARTÍN, MI ESPOSO POR TODA LA COMPRENCIÓN Y APOYO QUE ME HAS BRINDADO.

*A MIS HIJOS PAOLA Y SAMUEL CON TODO MI AMOR Y CARIÑO.

*A MI CUÑADA CLAUDIA, SOBRINOS DIEGO Y MONY CON MUCHO CARIÑO.

*A TODA LA FAMILIA QUE CON AMOR Y TERNURA ME BRINDARON EL ALICIENTE PARA SEGUIR ADELANTE.

*A TODOS MIS AMIGOS POR SU ENTUSIASMO Y PALABRAS DE ALIENTO.

RESUMEN

La isoimmunización es la causa mas frecuente de la enfermedad hemolítica del recién nacido; se ha utilizado actualmente el concepto de aloimmunización para describir el concepto de isoimmunización con mayor precisión refiriéndose a la respuesta inmune que provoca un individuo a otro de la misma especie.

La aloimmunización puede ocurrir por la entrada de eritrocitos fetales a la circulación materna o bien por la transfusión de sangre a consecuencia de perdida de volumen sanguíneo o por anemia .

Se analizaron los resultados de los estudios de anticuerpos irregulares (inmunes) realizados a los pacientes Rh negativo que acudieron al Banco de Sangre del Instituto Nacional de Perinatología en el año de 1998, con la finalidad de reportar la prevalencia de aloimmunización, identificar anticuerpos inmunes, determinar la frecuencia de los grupos sanguíneos ABO de los pacientes Rh negativos y conocer los títulos de anticuerpos anti-D de los pacientes y donadores.

Dentro del análisis de resultados se aplicó la prueba estadística de ji cuadrada (χ^2) para determinar la significancia estadística P de la prevalencia de isoimmunización de la población. Inicialmente se observó una prevalencia de isoimmunización de un 13 %, disminuyendo a un 9.38% con diferencia significativa, después de la aplicación de la gammaglobulina anti-D que se maneja como protocolo en la prevención de isoimmunización en las pacientes Rh negativas no isoimmunizadas con hijos Rh positivos. Nuestros resultados mostraron que a pesar de los amplios conocimientos sobre inmunología y fisiopatología de la isoimmunización la

prevalencia se mantiene en niveles elevados debido principalmente a las siguientes causas: 1) Incorrecta identificación de los pacientes Rh negativos. 2) Resolución del embarazo fuera de Instituto Nacional de Perinatología y 3) El elevado costo y baja disponibilidad en el mercado de la gammaglobulina anti-D, que en ocasiones se vuelve de uso exclusivo para sectores privilegiados de nuestra población.

INDICE

TITULO	1
I. INTRODUCCIÓN	
1. Isoinmunización	2
2. Grupos sanguíneos	9
2.1 Sistema ABO	10
2.2 Sistema Rh.	12
3. Sistema Inmunitario	15
3.1 Clasificación de Inmunidad	19
3.2 Inmunidad celular	20
3.3 Inmunidad humoral	22
3.3.1 Antígenos	27
3.3.2 Fuerzas de unión entre antígenos y anticuerpos	28
3.3.3 Anticuerpos o inmunoglobulinas	30
3.3.4 Clases de inmunoglobulinas	32
3.3.5 Técnicas de estudio para identificar anticuerpos	38
II. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	39
III. MATERIAL Y MÉTODOS	41
1. 1 Criterios de inclusión	41
1.2 Criterios de exclusión	41
1.3 variables de estudio	42

1.4 Técnica de antiglobulina indirecta	46
1.5 Título de anticuerpos	48
IV. RESULTADOS	49
V. DISCUSIÓN	58
VI. CONCLUSIONES	63
VII. BIBLIOGRAFÍA	65

TITULO

Prevalencia de positividad de anticuerpos irregulares fuera del sistema ABO en pacientes que acudieron al Banco de sangre del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) en el año de 1998.

I. INTRODUCCION

1. Isoinmunización

La isoinmunización es la causa más frecuente de la enfermedad hemolítica del recién nacido. Es posible que ocurra en dos situaciones: 1) los anticuerpos maternos pueden formarse después de la transfusión de células fetales disímiles desde el punto de vista antigénico hacia la circulación materna durante el embarazo (hemorragia fetoplacentaria) y 2) por transfusión homóloga a consecuencia de anemia o pérdida sangre en mujeres no embarazadas. El primer caso suscita con mayor frecuencia sensibilización a los antígenos del sistema Rhesus (D;C;E, c y e) en tanto que el segundo a menudo da lugar a la sensibilización con antígenos alépicos como el anti-Kell. La mayor parte de inmunizaciones obstétricas y neonatales se ha debido al antígeno Rh D, que todavía es la causa de alrededor del 50% de los casos clínicos¹.

Se ha utilizado actualmente el concepto de aloinmunización para describir el proceso de isoinmunización con mayor precisión el que se refiere a una respuesta inmune provocada por un individuo a otro de la misma especie².

El momento en que se presenta el paso de la mayor cantidad de eritrocitos fetales hacia la circulación materna es durante el alumbramiento o separación placentaria. La dosis de eritrocitos fetales sensibilizantes se estima en aproximadamente 0.1 ml; sin embargo, en más del 95% de los casos ésta dosis

es insuficiente para la inmunización; el primer embarazo Rh incompatible es generalmente el primer estímulo inmunológico y es a partir del segundo embarazo cuando se pueden presentar los efectos clínicos de la enfermedad. Los glóbulos rojos evocan la respuesta inmune materna y los anticuerpos maternos producidos cruzan la placenta provocando la hemólisis de los eritrocitos fetales ³.

La transfusión feto-materna puede producirse por procesos fisiológicos, patológicos y por procedimientos obstétricos que provocan ruptura de la barrera feto-materna en la placenta. En gestaciones normales la transfusión feto-materna ocurre con mayor frecuencia cada vez mayor conforme avanza el embarazo. Se ha señalado la transfusión feto-materna en 7,16 y 29 % de los casos en el transcurso del primero, segundo y tercer trimestre, respectivamente y en más de 50 % en los partos. El intercambio feto-materno también persisten en situaciones patológicas como: aborto espontáneo, embarazo ectópico, traumatismo abdominal y desprendimiento prematuro de placenta desencadenando formación de anticuerpos inmunes motivo de éste estudio. Las causas externas de la transfusión fetal comprenden muestreo de vellosidades coriónicas, amniocentesis, cordocentesis, aborto inducido y extracción manual de la placenta¹.

En 1952, Bevis introduce a la era moderna de diagnóstico la amniocentesis. Liley en el año de 1961 fue la primera en demostrar la utilidad de la técnica en la eritroblastosis fetal detectando la severidad de la hemólisis, indirectamente por el estudio de la bilirrubina en el líquido amniótico en pacientes con factor Rh negativas sensibilizadas⁴.

La amniocentesis (del griego "amnion" membrana que rodea al feto) es un procedimiento que consiste en la punción de la cavidad amniótica, por la vía transabdominal o transcervical. De acuerdo en la etapa del embarazo que se realice, se puede clasificar en temprana (11-14 sem.) del segundo trimestre (15 a 16 sem.) y tardía (mas de 27 sem.). De acuerdo con su objetivo se clasifica en: 1) diagnóstica (realizando estudios bioquímicos y genéticos) y 2) terapéutica (drenar el exceso de líquido en la cavidad amniótica) ⁵.

La cordocentesis es el procedimiento invasivo diagnóstico y/o terapéutico el cual consiste en una toma de muestra de sangre fetal directamente del cordón umbilical a través de una punción transabdominal materna que permite conocer el estado de salud fetal. Las indicaciones para la cordocentesis son: enfermedad hemolítica del recién nacido, enfermedades infecciosas, estudios cromosómicos y citogenéticos, valoración de ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS y determinación ácido-base fetal ⁵.

En el año 1960 se introdujeron métodos no invasivos para cuantificar la concentración de anticuerpos anti-D en el suero materno de las mujeres embarazadas (anticuerpos irregulares) y posteriormente se aplicaron los métodos invasivos como la cordocentesis determinando el contenido de bilirrubina en el líquido amniótico ⁶.

Desde 1972, ha sido posible la obtención de sangre fetal durante el embarazo. En 1983 la cordocentesis se realizaba por medio de fetoscopia, una técnica difícil y con gran riesgo para el feto ⁴.

El paso de eritrocitos a la circulación materna tiene como consecuencia la enfermedad hemolítica del recién nacido por isoimmunización con anti-D dando como resultado acortamiento de la vida media de los eritrocitos fetales y del recién nacido por la acción de anticuerpos de tipo IgG producidos en la madre y capaces de atravesar activamente la placenta, éste paso esta mediado por los receptores Fc del sincitiotrofoblasto. El paso de la IgG de la madre al feto es unidireccional iniciándose alrededor de la sexta semana y aumentando de manera exponencial al final del embarazo en el que el nivel del anticuerpos en el feto puede llegar a ser algo mas alto que en la madre ⁷.

El paso de anti-D a la circulación fetal se encuentra asociado con anemia fetal severa, desarrollo de hidrops fetal y muerte intrauterina. En algunos casos severos de isoimmunización con anti-D provoca muerte intrauterina a partir de las 20 semanas de gestación por lo que uno de los tratamientos profilácticos para evitar la morbilidad y mortalidad fetal es medir la anemia fetal y analizar los niveles de inmunización materna ⁸.

Alrededor del 1% de mujeres Rh negativo desarrollan un anti-D durante el embarazo debido entre otros factores a pequeñas hemorragias feto-maternas que ocurran después de la semana 28 de gestación ⁷. Los eritrocitos fetales cubiertos con anticuerpos maternos atraen macrófagos que se adhieren al eritrocito y causan la lisis por lo cual la respuesta fisiológica materna a la exposición de antígenos fetales en el transcurso de una gestación puede crear un ambiente patológico en embarazos posteriores¹.

Se ha encontrado que la subclase IgG1 atraviesa con mas eficiencia la placenta seguida de la IgG3, y puede ser detectada en sangre de cordón umbilical desde la semana 20 de gestación a diferencia de la IgG3 que puede ser detectada hasta la semana 28 a 32. En estudios in vitro se ha observado que la IgG3 tiene un alto poder hemolítico ⁹

La fijación de la IgG en los eritrocitos conduce en la mayor parte de los casos, pero no en todos, a la destrucción de los eritrocitos a través de la interacción entre los receptores Fc en las células del sistema fagocítico mononuclear que conduce a la fagocitosis y/o a la citotoxicidad. Solo producen la fijación de los receptores Fc las subclases de inmunoglobulina IgG1 y IgG3 ⁷.

En el año de 1960 se introdujo un programa para las pacientes Rh negativas inmunizadas con anti-D utilizando como tratamiento la aplicación de gammaglobulina anti-D después del parto, reduciendo significativamente la isoimmunización por Rh, sin embargo se necesitan métodos de detección y monitorización predictivos del estado hematológico del recién nacido para la aplicación de la gammaglobulina, evitando así el problema de isoimmunización en los embarazos posteriores⁶.

Aunque existen algunos hechos de la prevención de la isoimmunización por anti-D, desde los experimentos de Stern en 1961, la prevención efectiva de la isoimmunización por anti-D no se empezó a realizar en la mayoría de los países del mundo hasta los años 68-69 ⁷.

En Estados Unidos se han dado avances importantes en el cuidado obstétrico que han cambiado el perfil de la isoimmunización tanto para el perinatólogo como para el neonatólogo; desde la introducción de la gammaglobulina anti-D (Rho D), la incidencia de isoimmunización contra éste antígeno ha declinado y en la actualidad se estima que es de 10.6 por 10 000 nacidos vivos. Así el objetivo de la obstetricia en lo referente a la isoimmunización es la prevención. Una vez que ha ocurrido el problema, el objetivo del perinatólogo es corregir la anemia hasta que se ha alcanzado la madurez del feto¹.

La formación de anti-D en una mujer en edad gestacional es un factor potencialmente grave, dado que implica que en todo recién nacido Rh positivo posterior a la inmunización de la madre, está sujeto a padecer enfermedad hemolítica del recién nacido, que puede llegar incluso a tener un desenlace fatal. El descubrimiento de la gammaglobulina anti-D para prevenir la inmunización materno-fetal constituye un triunfo en la medicina profiláctica¹⁰.

La administración de la gammaglobulina anti-D redujo de manera importante la isoimmunización feto-materna por anti-D (aproximadamente al 1 %). Después de varios estudios clínicos se aceptó de manera general que 10 µg de anti-D pueden proteger de una hemorragia de 1 ml de eritrocitos fetales, sin embargo, a pesar de haber sido aceptado éste hecho no hay un criterio uniforme para administrar la dosis de anti-D después del parto. En Canadá administran 100-120 µg, Australia 125 µg, 100 µg en Inglaterra y 250 o incluso 300 µg. La mayor parte de los

estudios demuestran que el 99.3 % de las mujeres tienen una hemorragia feto-materna de 4 ml después del parto por lo que se sugiere administrar una dosis de 100 µg postnatal. Para una profilaxis con éxito la dosis puede administrarse dentro de las 72 horas posteriores al parto. Ello no excluye que en caso de no administración dentro de éste periodo se deba hacer hasta una semana después del parto como precaución ⁷.

Estudios realizados en el Instituto Nacional de Perinatología apoyan la aplicación de 150 µg de gammaglobulina anti-D para la prevención de isoimmunización, aplicada por vía intramuscular preferentemente dentro de las 72 horas posteriores a la resolución del embarazo ⁵.

La gammaglobulina anti-D se prepara a partir de donantes voluntarios hiperinmunizados, tanto de donantes mujeres que se inmunizaron durante el embarazo como de donantes varones inmunizados deliberadamente ¹¹.

2. Grupos Sanguíneos

Los grupos sanguíneos son un conjunto diverso de antígenos con numerosos determinantes en los eritrocitos. Se conocen aproximadamente 600 antígenos de eritrocito, de los cuales 195 pertenecen a los 23 sistemas de grupos sanguíneos reconocidos, cada sistema de grupos sanguíneos tiene varios integrantes y cada grupo de éstos puede estar compuesto por uno o más antígenos distintos, cada antígeno se controla por un gen. Los determinantes antigénicos de un grupo sanguíneo se producen de manera directa (para proteínas) o indirecta (para carbohidratos) a partir de alelos de un solo sitio genético. De un antígeno a otro varía el número de determinantes antigénicos por eritrocito y su propiedad de generar respuesta inmunitaria. En el Banco de Sangre se determina el antígeno específico en la superficie del eritrocito haciendo reaccionar eritrocitos con suero en el cual se conoce la presencia de anticuerpos reactivos contra ese antígeno¹².

Los antígenos identificados básicamente por carbohidratos, como son el ABO, H, Lewis y P, son productos indirectos de los genes de los grupos sanguíneos, ya que dichos carbohidratos son incorporados mediante la acción de las glucosiltransferasas residentes en el aparato de Golgi; tales enzimas son los productos directos de los genes relacionados con los grupos sanguíneos mencionados. Gran número de antígenos de los grupos sanguíneos corresponden a polipéptidos expresados en la superficie de los glóbulos rojos y no están relacionados con los carbohidratos; tales proteínas son productos directos de la expresión de los genes, como es el caso de los antígenos del Rh, Duffy y Kell. Los

antígenos del sistema ABO no son exclusivos del ser humano ya que se pueden identificar en especies bacterianas, vegetales y animales ¹³.

2.1. Sistema ABO

El desarrollo de los antígenos A y B se inicia en etapas tempranas de la vida fetal, aproximadamente a las 6 semanas de vida y van incrementando lentamente hasta alcanzar al nacimiento el 50% de los sitios antigénicos que presenta un adulto. Todos los individuos sanos mayores de 3 a 6 meses presentan en forma natural anticuerpos antitéticos naturales contra los antígenos ABO de tipo IgM (capaces de activar el complemento) que se presentan sin estimulación antigénica aparente. Los antígenos del sistema ABO tienen una naturaleza química de carbohidratos, de tal forma que los genes de este sistema no codificarán para el antígeno directamente sino para la producción de glucosiltransferasas, enzimas que permiten la transferencia del azúcar inmunodominante específico a la proteína precursora; lo que se lleva a cabo en el paso del retículo endoplásmico rugoso al aparato de Golgi. Cuando la transferencia es completa se genera un determinante antigénico (ver Fig. 1). Las características definidas en el sistema ABO están sujetas a un estricto control genético y se heredan como un rasgo dominante mendeliano ¹⁴.

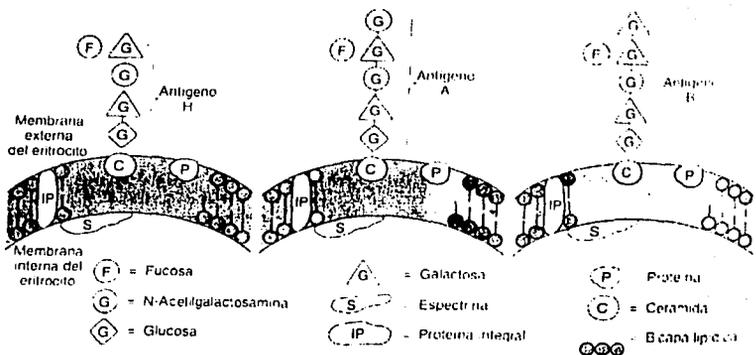


Fig. 1 No. Esquema de antígenos A; B y H ¹².

El sistema ABO está codificado en el cromosoma 9 en humanos. El alelo H produce una enzima que actúa para originar el antígeno H, que es la sustancia precursora de los antígenos A y B. El gen es directamente responsable de la expresión de H sobre las glucoproteínas en las secreciones epiteliales como la saliva. Los antígenos A y B están bien desarrollados en los recién nacidos y se pueden detectar durante el desarrollo embrionario desde la semana cinco del embarazo, por lo que la reacción de aglutinación se puede observar en los eritrocitos fetales del recién nacido y con mayor intensidad en eritrocitos adultos ¹⁵.

Los anticuerpos del sistema ABO son generalmente una mezcla de IgG e IgM, ambos capaces de activar el sistema del complemento y producir hemólisis intravascular aguda ¹⁶.

El complemento está compuesto por más de 25 glucoproteínas, con diferente movilidad electroforética, circulan en el plasma de forma inactiva. Estas proteínas pueden activarse por dos vías independientes: la clásica y la alterna. Las secuencias biológicas son similares para ambas vías. El complemento fue descrito como un factor presente en el plasma, necesario para lisis de anticuerpos pegados a células tales como bacterias y eritrocitos. Una segunda función es mediar la opsonización, proceso en el cual las células son preparadas para la fagocitosis. Una tercera función de las proteínas del complemento, es la generación de fragmentos de péptido que regulan las características de la respuesta inflamatoria e inmune. La activación del sistema del complemento resulta en una interacción en cascada con las proteínas que lo integran, permitiendo la generación de productos que tienen importantes actividades biológicas. Las principales actividades biológicas del complemento son: opsonización, inmuno-adherencia, quimiotaxis y actividad anafilotóxica ^{17,18}.

2.2. Sistema Rh

El sistema Rh (Rhesus) fue identificado por Landsteiner y Wiener en 1940. El sistema Rh es posiblemente el más complejo de todos los grupos sanguíneos eritrocitarios ya que tiene más de 40 antígenos diferentes. La descripción del término Rh positivo o negativo se refiere a la presencia ó ausencia del antígeno D en los eritrocitos ¹⁵.

El sistema Rh es el más complejo, después del sistema ABO, es el más importante dentro de los sistemas sanguíneos humanos debido a sus implicaciones clínicas. El antígeno Rh principal es el Rh D, altamente inmunogénico y el que más se encuentra involucrado en las anemias hemolíticas. Los antígenos del sistema Rh se encuentran únicamente en humanos y en algunos primates; se localizan en la membrana de los eritrocitos éste sistema Rh se encuentra bien desarrollado en el nacimiento. La importancia clínica del sistema Rh radica en que el antígeno D es altamente inmunogénico y tiene una gran trascendencia clínica dado que la mayoría de los sujetos Rh negativos experimentan una inmunización primaria al factor Rh tras una sola trasfusión con eritrocitos Rh positivos ¹⁰.

Investigaciones recientes han aclarado la base genética de los antígenos Rh primarios; D, C, c, E y e. El sitio Rh en el cromosoma 1 consiste en dos genes estructurales adyacentes designados como D y Cc Ee. El gen D codifica el polipéptido D presente en los eritrocitos de los individuos Rh positivos. El gen D esta completamente ausente en los individuos Rh negativos, lo cual explica por qué no se ha encontrado contra parte de antígeno D (d) en personas Rh negativas ¹².

En estudios epidemiológicos del Banco Central de Sangre Centro Médico Nacional Siglo XXI se encontró una frecuencia del 97 % correspondiente a personas Rh positivas y el 2.64 fueron Rh negativas ¹⁹.

Se ha publicado que la mayoría de los individuos Rh negativos que reciben una sola unidad de sangre Rh positiva desarrollan anticuerpos anti-D ¹¹.

Se descubrieron eritrocitos con menos del número normal de sitios antigénicos D y se designaron como D débiles (llamados previamente Du) un D débil puede aparecer como D negativo en algunas pruebas si la sangre se tipifica sólo con un antisuero anti-D regular, pero no si se usa la prueba de antiglobulina indirecta ¹⁰.

La primera descripción de Du fue en 1946 por Stratton. La diversidad genética de los fenotipos D débil es rara, únicamente 1 de 90 pruebas de fenotipo D débil es identificado con una frecuencia del 1.1% ¹⁰.

Los anticuerpos anti-Rh son el resultado de la inmunización mediante la transfusión o el embarazo. Excepcionalmente se han descrito anticuerpos que aparecen sin ningún estímulo como el Anti-E y Anti-Cw. El antígeno D es el más inmunogénico seguido del c y E. Ciertos anticuerpos anti-Rh pueden comportarse como aglutininas de reacción en técnica salina (clase IgM), pero la mayoría son IgG y reaccionan mejor en medios de alto contenido proteico, con técnica de antiglobulina humana ó en medios enzimáticos. Los niveles detectables de anticuerpos persisten durante muchos años en los individuos. Cuando los niveles de anticuerpos circulantes descienden por debajo de los límites detectables, una exposición posterior al antígeno suele tener como resultado una rápida respuesta inmune secundaria. La mayoría de los anticuerpos anti-D no fijan complemento. Los anticuerpos IgG anti-D son de las subclases IgG1 e IgG3, aunque rara vez se han encontrado IgG2 e IgG4. Los anticuerpos IgG1 e IgG3 son los mediadores en

la destrucción celular interactuando con los receptores Fc IgG de las células efectoras ¹⁰.

La IgG es la inmunoglobulina que cruza la placenta durante la gestación ocasionando anemia fetal severa, desarrollo de hidrops fetal y muerte intrauterina⁸.

3. Sistema inmunitario

El sistema inmunitario tiene cuando menos tres propiedades funcionales principales: 1) especificidad que se caracteriza por reconocer y distinguir un número grande de moléculas distintas y responder a cada una de ellas de manera individual, 2) distinguir entre lo propio y lo extraño de manera que coexiste pacíficamente con todas las múltiples proteínas y otras materias orgánicas que constituyen al huésped, pero responde de modo enérgico contra sustancias extrañas incluyendo células o tejidos de otros individuos, 3) memoria inmunológica que recuerda todos los encuentros con un microorganismo o antígeno extraño, de tal suerte que los encuentros posteriores estimulan mecanismos de defensa cada vez más eficaces ²⁰.

Los linfocitos vírgenes se liberan continuamente a partir de los órganos linfoides primarios a la periferia; cada uno de ellos porta receptores de superficie que les permiten fijar sustancias llamadas antígenos. La fijación de un antígeno a la célula B está mediada por la inmunoglobulina de superficie, mientras que en la célula T

está mediada por receptores de la célula T. Cuando la fijación de antígenos se acompaña de otros estímulos, puede conducir a la activación de una célula T o B²⁰.

El cuerpo humano normal del adulto contiene una cantidad de linfocitos en el orden de un millón de millones (10^{12}), la mayoría de dichas células son prácticamente idénticas entre sí cuando se examinan por medio de técnicas histológicas convencionales, el linfocito es una célula pequeña de forma redondeada, tiene un diámetro de 5 a 12 micrómetros, y contiene un núcleo más o menos esférico, con cromatina nuclear densamente compacta y citoplasma tan escaso que es apenas detectable mediante el microscopio de luz. El citoplasma tiene mitocondrias y ribosomas libres distribuidos irregularmente (ver Fig. 2). A pesar de este aspecto uniforme, pueden distinguirse varios tipos muy diferentes de linfocitos con base a sus propiedades funcionales y las proteínas específicas que expresan. La distinción más fundamental es la división de éstas células en dos líneas principales conocidas como células T (derivadas de timo) y células B (derivadas de la médula ósea)²¹.

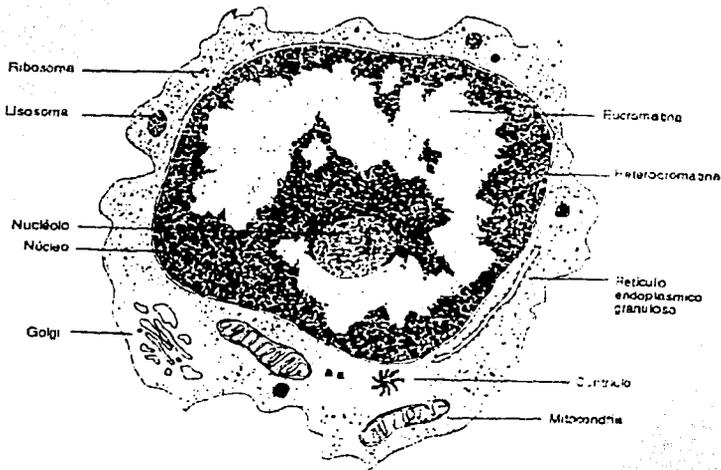


Fig. No 2. Linfocito humano normal ²⁰. Se aprecian todos los organelos celulares: ribosomas, lisosomas, núcleo, nucleolo, cromatina, aparato de Golgi, retículo endoplásmico, centríolo y mitocondria.

Las proporciones relativas de las células T y B varían en los diferentes tejidos; en la sangre periférica, representan cerca de 75 y 10 % de todos los linfocitos respectivamente. El 15 % restante de linfocitos de la sangre periférica pertenece a una línea celular separada conocida como células asesinas naturales (ver cuadro 1). Las células de línea celular T y B se originan de un subgrupo de células madre hematopoyéticas en la médula ósea o en el hígado fetal. El desarrollo del linfocito B humano se realiza en su totalidad dentro de la médula ósea. Por otra parte, las células T se desarrollan a partir de los precursores inmaduros que abandonan la médula ósea y se desplazan a través de la corriente circulatoria hasta llegar al timo, donde proliferan y se desarrollan en linfocitos T maduros. El timo y la médula

ósea generan aproximadamente 10^9 linfocitos maduros al día, que son luego liberados a la circulación ²¹.

Tejido	PORCENTAJE APROXIMADO DE *		
	Células T	Células B	Células NK
Sangre Periférica	70 a 80	10 a 15	10 a 15
Médula ósea	5 a 10	80 a 90	5 a 10
Tímo	99	<1	<1
Ganglios Linfáticos	70 a 80	20 a 30	<1
Bazo	30 a 40	50 a 60	1 a 5
*Incluye células en todas las etapas reconocibles de desarrollo en cada línea celular.			

Cuadro No. 1 proporciones de los tipos de células linfoides en los tejidos humanos normales ²².

Los linfocitos neutros o asesinos naturales (NK) no presentan marcadores de membrana propios de los linfocitos B y T, reciben ese nombre porque pueden destruir células o microorganismos desde el primer encuentro con ellos sin pasar primero por el proceso de reconocimiento y presentación de antígeno. Cumplen una función de defensa muy importante, ya que son capaces de destruir células extrañas y microorganismos en un lapso de tiempo muy breve ²².

Toda respuesta inmunitaria es una secuencia de procesos compleja e intrincadamente regulada, que afecta varios tipos celulares. Se desencadena cuando un antígeno ingresa al cuerpo y se encuentra un tipo especializado de células que se llaman células presentadoras de antígeno (APC del inglés antigen presenting cells). Estas APC capturan una cantidad diminuta de antígeno y la exhiben, de manera que puede ser reconocida por linfocitos T cooperadores específicos de antígeno, las células T cooperadoras se activan, y a su vez,

promueven la activación de otros tipos de linfocitos, como las células B o las células B citotóxicas ²⁰.

3.1 Clasificación de la inmunidad.

La inmunidad se puede clasificar en 1) innata natural o nativa donde sus elementos esenciales son las barreras físicas y químicas, como epitelios y sustancias antimicrobianas producidas en la superficie epitelial; proteínas sanguíneas, entre las que se incluyen miembros del sistema del complemento y otros mediadores de la inflamación y células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos) y otros leucocitos como las células NK. La inmunidad innata representa la primera línea defensiva contra los microorganismos. Existen mecanismos de defensa mucho más evolucionados que son estimulados tras la exposición de agentes infecciosos, cuya intensidad y capacidad defensiva aumenta después de la segunda exposición a un determinado antígeno, esta es 2) la inmunidad adaptativa que se caracteriza por responder de forma singular a distintos tipos de antígenos y su capacidad de responder de forma específica con mayor intensidad a una segunda exposición del mismo antígeno, la inmunidad adaptativa se llama también inmunidad específica, los efectores de la inmunidad específica son los linfocitos y sus productos denominados anticuerpos ²².

Las respuestas inmunitarias específicas se clasifican en dos tipos, según el componente del sistema inmunitario que participa en la respuesta.

3.2 Inmunidad celular

La inmunidad celular es el mecanismo originado por la acción directa de los linfocitos T (timo dependientes) y las sustancias producidas por ellos. Los linfocitos T se originan en la médula ósea bajo la influencia de la hormona timopoyetina. Los linfocitos que están predestinados a ingresar al timo, presentan en su membrana una proteína que no se encuentra en los linfocitos B llamada Ag CD7. Durante el proceso de maduración los linfocitos T adquieren otros antígenos de membrana que permiten su clasificación en diferentes subpoblaciones que implican capacidad funcional distinta ²³.

Los linfocitos T se dividen en cuatro grupos de acuerdo a sus características y función:

a) Linfocito T cooperador: el linfocito T activado cumple una función diferente según los marcadores que presente en su membrana. Si presenta la molécula CD4 va a evolucionar a un linfocito T cooperador (LT-4) que tiene doble función la de ayudar a otros linfocitos T a producir linfoquinas y a los linfocitos B a generar más moléculas de anticuerpos.

b) Linfocito T supresor: el linfocito T activado tiene en su membrana, además de los antígenos CD3, la molécula llamada CD8 que ayudara al linfocito T supresor a frenar tanto la inmunidad celular como al humoral.

c) Linfocitos T de memoria: al ser activados adquieren en su membrana los antígenos CDW29 y CD45R convirtiéndose funcionalmente en células de memoria ubicándose en los ganglios linfáticos en espera de un nuevo estímulo por parte del antígeno que desencadenó la formación, para iniciar de inmediato una potente reacción contra él.

d) Linfocitos T citotóxicos: los grupos de linfocitos supresores y cooperadores, actúan como células citotóxicas, siempre y cuando la célula blanco, presente en su membrana antígenos HLA clase I y II respectivamente ²².

Los linfocitos T no expresan inmunoglobulinas, pero detectan la presencia de sustancias extrañas por medio de proteínas de superficie llamadas receptores de las células T. Estos receptores forman un tipo heterogéneo de proteínas de membrana que en la mayoría de las células T están constituidas por un par de polipéptidos transmembranales conocidos como cadena alfa y beta. Los receptores de la célula T están muy relacionados con las inmunoglobulinas y comparten con ellas varias propiedades estructurales incluyendo la detección de varios ligandos moleculares específicos llamados antígenos. Junto con los macrófagos, las células T son el tipo celular primario que participa en la respuesta inmunitaria llamada inmunidad celular. A diferencia de las células B, las células T pueden detectar sustancias extrañas solo en situaciones específicas, así el linfocito T solo reconoce una proteína extraña sólo si ésta primero se divide en péptidos pequeños, que luego se muestran sobre la superficie de una segunda célula huésped, llamada célula de presentación de antígeno. La presentación depende, en parte, de

proteínas específicas llamadas proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (CMH) ²¹.

3.3 Inmunidad humoral

La inmunidad humoral es el mecanismo específico de defensa que cumplen los linfocitos B gracias a sus productos de secreción llamados inmunoglobulinas o anticuerpos ²³.

Cuando una persona o animal se expone a cantidades significativas de un antígeno y genera una respuesta de células B, casi siempre aumenta la concentración de anticuerpos séricos contra ese antígeno. El suero de ese individuo inmunizado se denomina con frecuencia antisuero específico. El primer encuentro de un individuo con un antígeno conduce a una respuesta relativamente débil, de corta duración, que se designa como una RESPUESTA INMUNE PRIMARIA. La fase latente es el tiempo que transcurre entre la exposición inicial con el antígeno y la detección del anticuerpo en la circulación que promedia alrededor de una semana en el ser humano. La fase exponencial se caracteriza por un incremento rápido en las cantidades de anticuerpo circulante que permanece mas o menos constante fase de meseta y fase de declinación en donde la cantidad de anticuerpo declina de manera gradual. Los encuentros subsecuentes con el mismo antígenos conduce a respuestas que son cualitativamente similares a la respuesta primaria, pero manifiestan diferencias cuantitativas de grado muy evidente denominándose RESPUESTA INMUNITARIA

ANAMNÉSICA O SECUNDARIA en el que el periodo de respuesta se acorta y los valores de anticuerpos aumentan con mayor rapidez a una cifra mucho más alta, permaneciendo después en el suero en concentraciones detectables por periodos mucho mas prolongados (ver grafica 1) ¹².

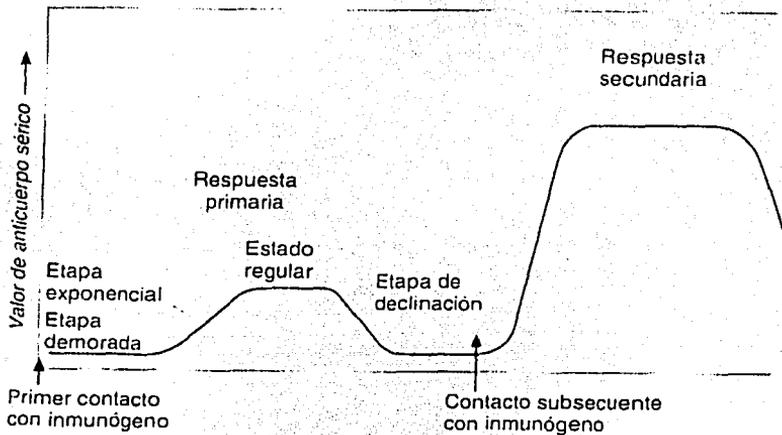


Fig.1 Respuesta inmune primaria y secundaria¹².

Los linfocitos B vírgenes se generan de manera continua en la médula ósea, la médula ósea de un adulto libera alrededor de 10^9 células vírgenes en la circulación cada día. El encuentro de una célula B y el antígeno que le dio origen se lleva con mucha frecuencia en los tejidos linfoides donde son mas abundantes pero también puede realizarse en la corriente sanguínea o en un tejido inflamado, el antígeno fijado al linfocito B es destruido por endocitosis. Por otra parte cuando

las células B se activan sufren una diferenciación interior para convertirse en células plasmáticas que secretan grandes cantidades de inmunoglobulinas; muchas de las células que se preparan para convertirse en células plasmáticas migran a la médula ósea, como resultado la médula ósea contiene la gran mayoría de las células plasmáticas del cuerpo, y es la fuente principal de anticuerpos circulantes. Las células plasmáticas pueden secretar millares de moléculas de anticuerpos por minuto ²⁴.

Cada inmunoglobulina está constituida por dos tipos relacionados de polipéptidos llamados cadenas pesadas y cadena ligeras. Los anticuerpos son moléculas de glucoproteínas especializadas producidas en las células plasmáticas, que tiene la características de reaccionar específicamente con los antígenos que les dieron origen, dichos anticuerpos son producidos por las células plasmáticas. Los anticuerpos se fijan específicamente al antígeno que le dio origen y que puede ser de un gran número de determinantes químicos que se encuentran en las proteínas, carbohidratos, lípidos y otras macromoléculas. Los anticuerpos circulan a una concentración sérica de 7 a 26 g/L en un adulto, de tal manera representan cerca del 25 % de la proteína total del suero ¹¹.

La función principal de las células de tipo B consiste en secretar anticuerpos en la sangre y otros líquidos corporales para evitar la proliferación de agentes invasores. Las células B también actúa como presentadoras de antígeno al transformar y mostrar las sustancias extrañas, de manera que los linfocitos T puedan reconocerlas. Las células B activadas pueden secretar ciertas linfocinas y otros

factores que influyen en el crecimiento de las actividades de otras células inmunológicamente importantes ²⁰. En la figura No. 4 se presenta la secuencia de una respuesta inmunitaria prototipo.

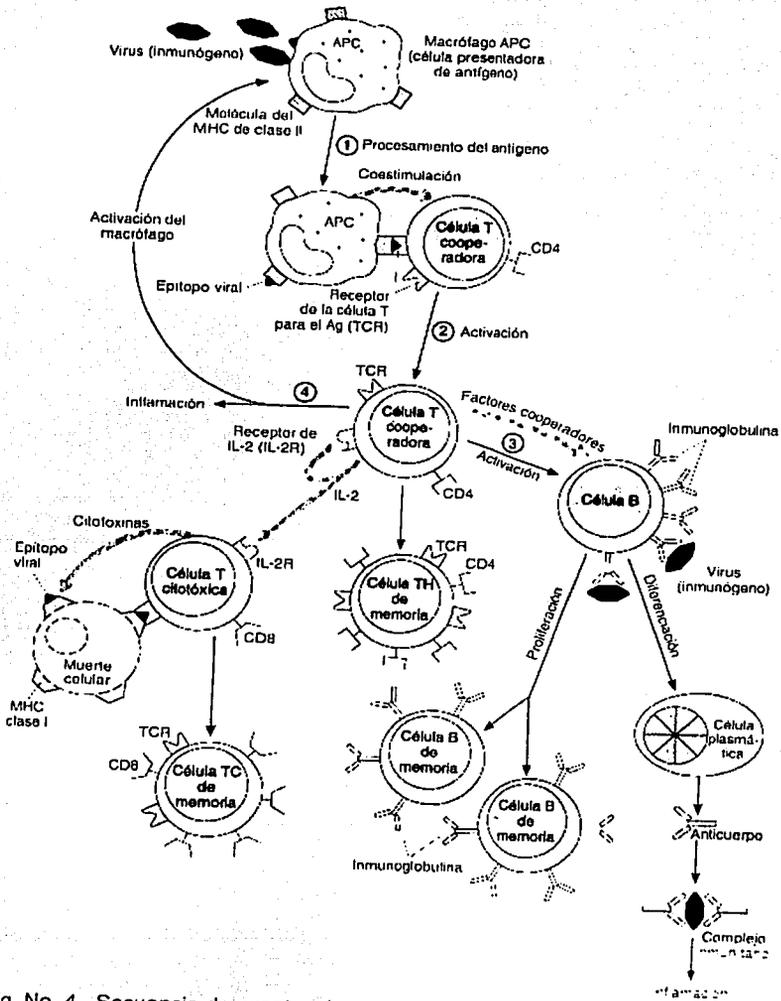


Fig. No. 4 . Secuencia de eventos de una respuesta inmune prototipo ¹⁰.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

3.3.1 Antígenos

Un antígeno es una sustancia capaz de provocar una respuesta inmune específica, cuando se introduce en los tejidos de un individuo inmuno-competente generalmente llamado huésped ¹¹.

Los antígenos deben ser por lo general extraños para el huésped y tener un peso molecular superior a 40 kDa aunque a veces puede ser tan bajo como 4kDa. Algunos antígenos son proteínas o polisacáridos en tanto que otros como la penicilina y la metil-dopa son estructuras químicas complejas. Las sustancias con pesos moleculares inferiores a los 4 Kda pueden en alguna ocasión desencadenar una respuesta de formación de anticuerpos si se asocian a una proteína llamada portadora. La molécula pequeña se llama hapteno que forma un complejo hapteno-portador capaz de desencadenar una respuesta inmune. El antígeno capaz de provocar una respuesta inmune sin que se halla unido previamente a una segunda molécula se llama inmunógeno ¹¹.

Los antígenos localizados en la membrana de los eritrocitos, se desarrollan en diferentes etapas de la vida intrauterina o postnatal (ver cuadro 2). Así al nacimiento la potencia antigénica es similar a la observada en los eritrocitos del adulto, como en los antígenos del sistema Rh, Kell, MNSs, Duffy y Diego, por mencionar algunos. Otros antígenos están poco desarrollados al nacimiento, de ahí que su expresión antigénica sea menor que en los eritrocitos del adulto, tal es el caso de los antígenos del sistema ABO y P. Gracias a ésta escasa expresión

antigénica se logra una protección contra los anticuerpos "naturales" como en el caso del sistema ABO ²⁵.

Condición	Antígenos
Bien desarrollados	Rh(CcEeD)
	Diego
	Duffy
	Kell
	Kid
	MNSs
Poco desarrollados	ABO
Ausentes	P
	li
	Lewis

Cuadro No. 2. Condición de los antígenos eritrocitarios en el recién nacido ²⁵.

3.3.2 Fuerzas de unión entre antígenos y anticuerpos

Las fuerzas intermoleculares que mantienen una unión antígeno-anticuerpo no son diferentes a las interacciones no específicas que se producen entre dos proteínas o macromoléculas. Estas fuerzas macromoleculares se pueden clasificar en cuatro tipos:

- 1) Electrostáticas, se deben a la atracción que existe entre grupos iónicos con cargas opuestas ubicados en dos cadenas laterales proteicas.
- 2) Enlace hidrógeno, formados por puentes hidrógeno reversibles entre dos grupos hidrofílicos tales como: -OH, -NH₂ y -COOH, que dependen en gran parte del acercamiento entre dos moléculas que contiene esos grupos.

3) Enlace hidrofóbico, donde se acercan dos grupos hidrofóbicos de dos proteínas de manera que excluyen las moléculas de agua aumentando las fuerzas de atracción entre ellas. Se ha estimado que las fuerzas hidrofóbicas pueden contribuir hasta en un 50% de la fuerza total del enlace antígeno-anticuerpo.

4) Van der Waals, son fuerzas que dependen de las interacciones de las "nubes electrónicas externas" ¹⁷.

3.3.3 Anticuerpos ó inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas son proteína que poseen actividad de tipo anticuerpo, aproximadamente del 82% al 96% de la molécula de inmunoglobulina está formada por polipéptidos y un 4 a 18% por hidratos de carbono. La unidad básica de inmunoglobulina consiste en dos cadenas ligeras idénticas (L) que contiene alrededor de 220 aminoácidos cada una, y dos cadenas pesadas (H) también idénticas que contienen aproximadamente 440 aminoácidos cada una. Las cuatro cadenas se mantienen unidas a través de puentes disulfuro y enlaces no covalentes formando una molécula en forma de Y. (ver Fig. 5)¹¹.

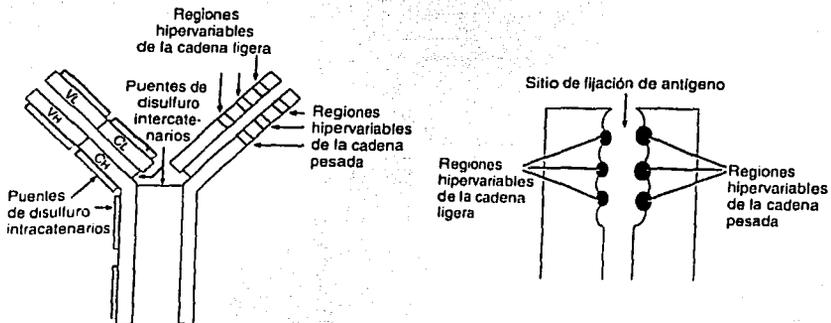


Fig. 5. Modelo esquemático de una molécula de anticuerpo humano IgG1 que muestra la estructura básica de 4 cadenas y el sitio de fijación con el antígeno.¹²

Tanto las cadenas pesadas como las cadenas ligeras poseen regiones compuestas por aproximadamente 110 aminoácidos, cada una de ellas es llamada dominio. La secuencia de aminoácidos de los dominios amino-terminales de ambos tipos de cadenas, varía de un anticuerpo a otro y es el llamado dominio variable. Las secuencias variables de los aminoácidos determinan la capacidad de un anticuerpo para combinarse con antígenos específicos, en el dominio variable existen regiones que son llamadas hipervariables o regiones de determinación complementaria en estas regiones pueden encontrarse los aminoácidos que constituyen la zona de combinación de los anticuerpos (Ver Fig. 6)¹¹

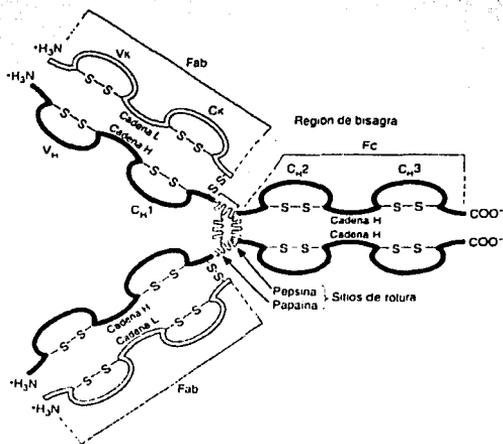


Fig. No. 6 En la que se muestran las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras de los anticuerpos como el caso de una IgG¹².

3.3.4 Clases de inmunoglobulinas

Existen 5 clases de inmunoglobulinas cada una de ellas tiene diferente cadena pesada, gamma para la IgG, alfa para la IgA, μ para la IgM, delta para la IgD y epsilon para la IgE. Dicha estructura de la cadena pesada da las diferencias biológicas entre las inmunoglobulinas ¹¹.

La IgG constituyen el 75 % del total de inmunoglobulinas séricas y se encuentran también en el líquido extravascular, es el anticuerpo más abundante que se produce durante las respuestas inmunitarias humorales en la sangre. Hay cuatro subclases de inmunoglobulinas G: IgG1 60 a 70 %, IgG2 14 a 20 %, IgG3 4 a 8 % e IgG4 de 2 a 6 %, éstos valores son distintos entre los diferentes individuos. Difieren en la secuencia de aminoácidos de la cadena H y la distribución de los puentes disulfuro. Es importante mencionar que es la única globulina que es capaz de atravesar la barrera placentaria de la madre hacia el feto y se encarga de la protección del recién nacido durante los primeros meses de vida ²⁶.

La IgG difunde mas rápidamente que las demás inmunoglobulinas hacia los espacios extravasculares del organismo, donde como especie predominante, carga con el mayor peso al neutralizar las toxinas bacterianas y unirse con los microorganismos para estimular su fagocitosis ¹⁷. La IgG enlazada al antígeno también puede fijar el complemento del suero ¹².

La IgM constituye el 10% del total de las inmunoglobulinas séricas y se presenta como un pentámero compuesto por cinco unidades básicas de inmunoglobulinas y una cadena polipeptídica corta adicional denominada cadena J. La IgM es la primera clase de inmunoglobulina producida por el sistema inmunitario fetal maduro, también es el anticuerpo producido en mayor cantidad en las primeras etapas de una respuesta primaria de anticuerpos. En el plasma se presentan cantidades significativas de esta globulina ¹¹.

Tiene un peso molecular de 900 kDa. Es la clase que se encuentra con mayor frecuencia como anticuerpos naturales contra antígenos del tipo de los determinantes de grupo sanguíneo. La IgM es la inmunoglobulina más común que se expresa en la superficie de las células B, en particular en los linfocitos B vírgenes. Es también la inmunoglobulina fijadora de complemento más eficaz. Una sola molécula de IgM fijada al antígeno es suficiente para desencadenar la cascada del complemento ²⁶.

La IgA, es la inmunoglobulina predominante en las secreciones corporales, en la saliva, lágrimas, en las secreciones prostáticas y vaginales así como en la mucosa del intestino delgado. La IgA se presenta en forma de dímero aunque puede presentarse en forma de polímero. La elevada concentración de IgA en las secreciones ha conducido a la especulación de que su función principal es prevenir el acceso de agentes extraños al sistema inmune general ¹¹.

Es la inmunoglobulina predominante producida en las células B en las placas de Peyer, amígdalas y otros tejidos linfoides. En la superficie de las células B la IgA

existe como un monómero de peso molecular de 160 kDa que comprende solo una unidad de cuatro cadenas. Las dos subclases IgA1 y IgA2, se expresan en una relación de 5:1 en la sangre y tiene propiedades similares ²⁶.

La IgA actúa inhibiendo la adherencia de los microorganismos recubiertos sobre la superficie de las células de la mucosa, con lo que previene la entrada de microorganismos ¹⁷.

La IgD se encuentra en cantidades muy pequeñas en el plasma. La mayor parte de las molécula de IgD aparecen en la membrana de linfocitos B donde pueden actuar como receptores para el antígeno, junto con la IgM monomérica ¹¹.

La molécula de inmunoglobulina D (IgD) es una unidad monomérica de cuatro cadenas con masa molecular aproximada de 180 kDa. Aunque la IgD se encuentra casi siempre en la superficie de los linfocitos B que también tienen IgM de superficie, pocas veces se secretan cantidades significativas en condiciones normales y solo se hayan rastros de ella en la sangre. La función fisiológica de la IgD se desconoce. Es relativamente lábil a la degradación por calor o enzima proteolíticas ¹².

La IgE se presenta como un monómero, se encuentra en el suero a concentraciones muy bajas, casi todas las moléculas de IgE del organismo se encuentran unidas a los granulocitos basófilos y a sus equivalentes tisulares los mastocitos. La combinación de la molécula de IgE con el antígeno específico hacen que el basófilo que le sirve de base libere histamina y otras sustancias vasoactivas contenidas en sus gránulos. Los efectos clínicos de estas sustancias pueden ser edema por aumento de permeabilidad vascular, erupciones cutáneas,

constricción del tracto respiratorio y aumento en las secreciones de las superficies epiteliales ¹¹.

La inmunoglobulina IgE es sintetizada por una proporción muy pequeña de células plasmáticas¹⁷. Aunque representan solamente una fracción diminuta (0.004%) de todos los anticuerpos del suero, la IgE tiene importancia extrema desde el punto de vista clínico debido a su participación central en los trastornos alérgicos ¹¹.

Cuando sus moléculas IgE enlazadas de modo pasivo entran en contacto con un antígeno, la célula cebada o el basófilo liberan sustancias mediadoras de inflamación que originan muchas de las manifestaciones agudas en las enfermedades alérgicas. Los valores aumentados de IgE en el suero pueden significar infestación por helmintos o algún otro tipo de parásitos multicelulares ¹².

Existen varias maneras por las que se puede detectar la unión de un antígeno y un anticuerpo in vitro, dentro de ellas se pueden mencionar:

Precipitación: formación de complejos de antígenos y anticuerpos solubles que se presentan en forma de sedimento en los tubos de prueba. La precipitación depende de la concentración de antígeno y anticuerpo ya que deben estar presentes en forma equivalente.

Hemólisis: es la ruptura de los hematíes con la consiguiente liberación de hemoglobina intracelular. La hemólisis mediada por anticuerpos requiere la activación del complemento¹⁷.

Aglutinación: unión de antígenos y anticuerpos por medio de los determinantes antigénicos de células adyacentes.

En la aglutinación se basan la mayoría de las pruebas realizadas para la detección de la reacción antígeno y anticuerpo en los Bancos de Sangre, por lo que es importante considerar algunos factores importantes que la afectan:

La temperatura es un factor determinante en la capacidad reactiva de los anticuerpos ya que la mayoría tienen escala restringida de temperatura, de acuerdo a esta característica se dividen en dos grandes grupos:

Anticuerpos fríos: que reaccionan a temperatura ambiente 18 a 22°C generalmente son IgM, estos se consideran clínicamente poco significativos y causarán raramente la destrucción de células transfundidas. Como excepción puede citarse el anti-P que puede reaccionar a 37°C¹⁷. Los anticuerpos fríos se encuentran de manera natural en los individuos por lo que se les denomina también naturales.

Anticuerpos calientes: reaccionan a 37°C son de naturaleza IgG y son clínicamente significativos.

En el cuadro No. 3 Se enlistan los anticuerpos fríos generalmente IgM y anticuerpos calientes (inmunes) de naturaleza IgG.

NATURALES	INMUNES
Anti-A	Rh: anti-D
Anti-B	Anti-C
Anti-AB	Anti-c
Anti-A ₁	Anti-E
Anti-H	Anti-e
Anti-Le	Anti-Kell
Anti-P	Anti-Le
Anti-M	Anti-Di
	Anti-Fy
	Anti-Jka y Jkb

Cuadro No. 3 clasificación de anticuerpos calientes IgG (inmunes) y fríos IgM (naturales) ²⁵.

Existen factores importantes que considerar cuando se presenta una reacción antígeno-anticuerpo. Entre ellos se pueden mencionar: pH, tiempo de incubación, fuerza iónica del medio de reacción y concentración de antígeno-anticuerpo, principalmente ¹¹

pH. En la práctica se recomienda utilizar un pH alrededor de 7.0 para pruebas rutinarias, aunque se ha encontrado que algunos anticuerpos tienen afinidad por pH bajos como el anti-P. Hugues-Jones y col en 1963 determinaron para el anti-D un pH óptimo de 6.5 ¹¹.

Tiempo de incubación: el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio es diferente para los diversos grupos sanguíneos pero se ha calculado que para el anti-D durante los primeros 15 minutos se fija el 25% y el 75% durante la primera hora.

Fuerza iónica: los antígenos y anticuerpos tienen cargas eléctricas opuestas por lo que la solución salina normal agrupa sus iones Cl y Na alrededor de ellos para neutralizar parcialmente las cargas mejorando así la reacción.

Concentración de antígeno y anticuerpo: la cantidad de moléculas de anticuerpos y el número de sitios antigénicos se deben encontrar en cantidades semejantes para poder reaccionar a la velocidad esperada¹¹.

3.3.5 Técnicas de estudio para la identificación de anticuerpos.

Existen varias técnicas para la identificación de anticuerpos irregulares entre ellas se encuentran :

- técnica de antiglobulina indirecta.
- técnica albuminosa.
- técnica de liss (baja fuerza iónica).
- técnica enzimática.
- técnica de antiglobulina con polietilenglicol.

Esta última técnica es capaz de incrementar la reacción antígeno anticuerpo eritrocitario por lo que podría ser considerado un método más sensible la detección de anticuerpos clínicamente significativos ²⁷.

Se describirá con mayor detalle el material y método de la técnica de antiglobulina indirecta, debido a que se utilizó para procesar los anticuerpos irregulares de éste estudio

II. OBJETIVOS E HIPOTESIS

OBJETIVO GENERAL

Establecer las diferencias en prevalencia de aloimmunización por anti-D en estudios realizados en pacientes y donadores en el Banco de Sangre del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) en el año de 1998.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Señalar las diferencias en frecuencias de anticuerpos anti-D en pacientes que se atendieron en el INPer.
- Indicar las diferentes frecuencias de anticuerpos anti-D en donadores que se presentaron en el INPer.
- Identificar anticuerpos inmunes que se encontraron en las pacientes y donadores del INPer.
- Revisar el número de estudios de anticuerpos irregulares que se le realizaron a cada paciente.
- Determinar la frecuencia de grupos sanguíneos ABO en las pacientes Rh negativas y donadores del INPer.
- Señalar los títulos de anti-D que se presentaron en pacientes Rh negativas que acuden al INPer.

HIPOTESIS

Existe una prevalencia establecida por Baptista y col.¹⁹ del 13% de anticuerpos irregulares positivos encontrándose anti-D como el más frecuente dentro del sistema Rh; de acuerdo con la experiencia observacional podemos establecer la posibilidad de encontrar un porcentaje menor de anticuerpos anti-D en las pacientes Rh negativas que son incluidas en el programa de prevención de isoimmunización Rh con gammaglobulina anti-D dentro del Instituto Nacional de Perinatología en el año 1998.

III. MATERIAL Y METODO

1. Población estudiada.

Se estudiaron todos los reportes de anticuerpos irregulares de la pacientes adultas que acudieron al Banco de Sangre del Instituto Nacional de Perinatología para determinación de anticuerpos irregulares en el año de 1998.

La población estudiada estuvo compuesta por 458 pacientes y 112 donadores, Obteniéndose un total de 790 estudios para su análisis.

1.1 Criterios de inclusión de la población estudiada.

Los criterios de inclusión de la población estudiada fueron:

- 1) Pacientes Rh negativas, con antecedentes de isoimmunización y sin antecedentes de isoimmunización.
- 2) Pacientes con antecedentes transfusionales.
- 3) Pacientes Rh positivas y Rh negativas con antecedentes de transfusión de sangre incompatible.
- 4) Pacientes con antecedentes de reacciones transfusionales.

1.2 Criterios de exclusión de la población estudiada.

Los criterios de exclusión en la población estudiada fueron:

Pacientes con resolución del embarazo fuera del Instituto Nacional de Perinatología.

1.3 Variables de estudio

Las variables de estudio del presente trabajo fueron la prevalencia de los anticuerpos inmunes encontrados en los reportes de las pacientes, describiendo positividad, especificidad y título.

La incidencia y la prevalencia son dos principales mediciones estadísticas de la frecuencia de enfermedad. Las tasas de incidencia están planeadas para medir el ritmo al que las personas sin una enfermedad presentan esta última durante un periodo específico y las tasas de prevalencia miden el número de personas en una población que tienen la enfermedad en un momento dado. Así la incidencia mide la aparición de la enfermedad y la prevalencia, la existencia de enfermedad²⁸.

La prueba estadística que se aplicó fue la de ji-cuadrada (χ^2), para comparar los resultados observados con los reportados anteriormente y determinar si existe diferencia estadística significativa.

La terapéutica del embarazo que coincide con sensibilización a Rh, empieza con la identificación de la madre inmunizada. En toda embarazada deben practicarse pruebas de laboratorio iniciales estándar en la primera visita prenatal, que incluyan valoración de tipo sanguíneo y Rh, y pruebas de detección de anticuerpos irregulares (prueba de Coombs indirecta).

Una vez que se han identificado anticuerpos, tiene importancia determinar el título y verificar si se han relacionado con enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido. La cuantificación del título tiene importancia en la valoración del riesgo

para el feto en gestaciones que coinciden con la primera sensibilización. Las pruebas fetales con penetración corporal están indicadas cuando el título está por arriba de 1:8 y 1:16¹.

En el Instituto Nacional de Perinatología se maneja a la paciente inmunizada de acuerdo a las Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología 1998, que se demuestran en los siguientes dos diagramas:

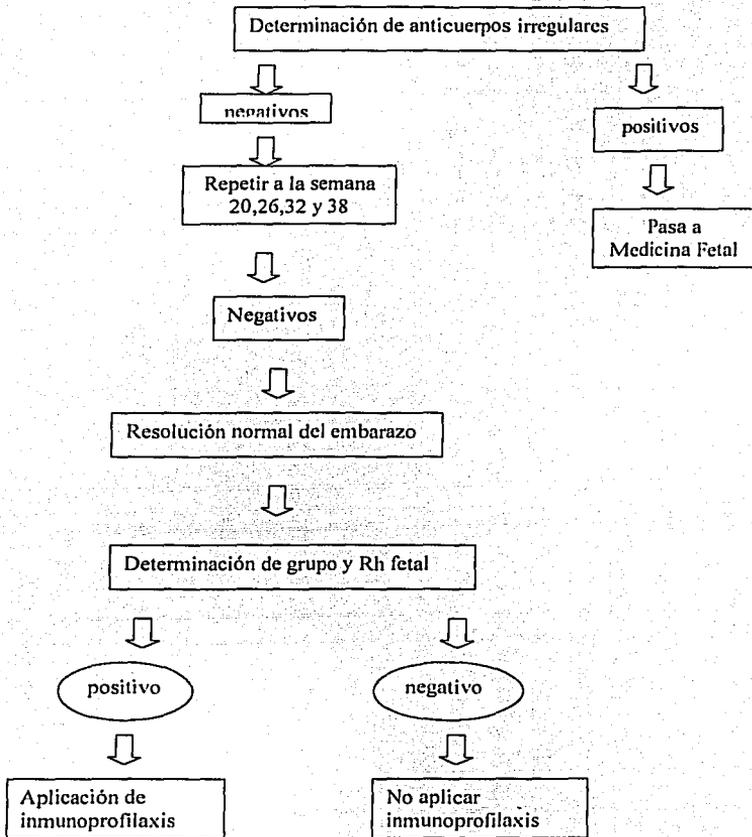


Diagrama No. 1 árbol de decisiones de la paciente Rh negativa embarazada (Normas y Procedimientos de Ginecoobstetricia 1998) ³.

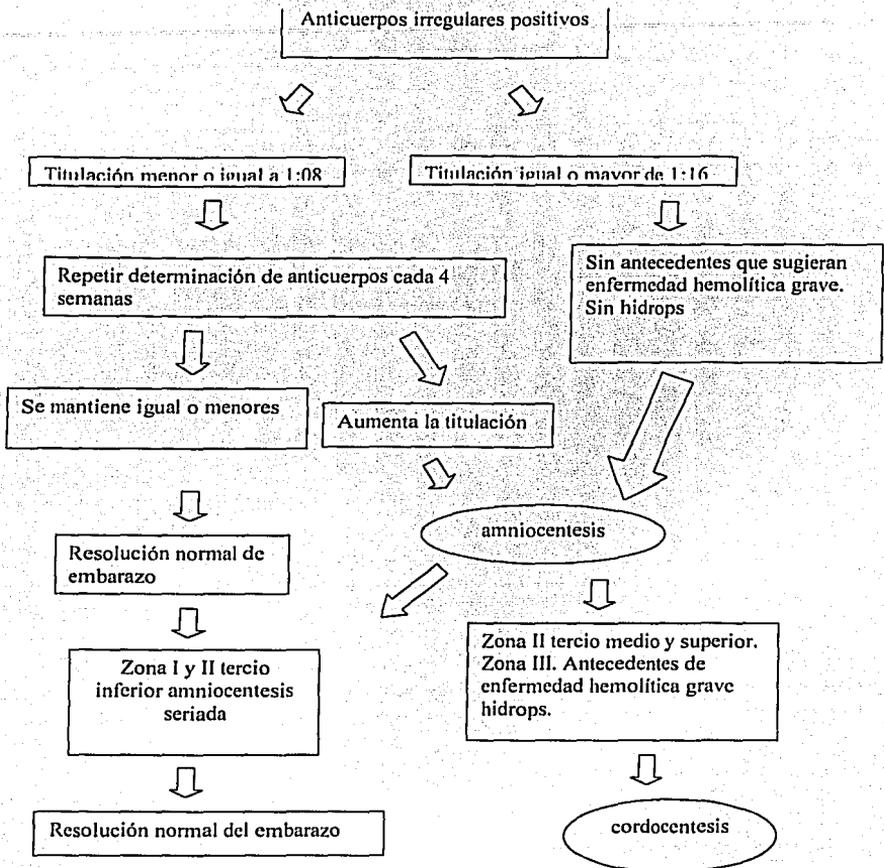


Diagrama No.2. Manejo de la paciente Rh negativa de acuerdo al resultado del estudio de anticuerpos irregulares (Normas y Procedimientos de Ginecoobstetricia 1998 ⁵).

1.4 Técnica de Antiglobulina indirecta para determinación de anticuerpos irregulares.

La técnica de antiglobulina indirecta es la que se utiliza de manera rutinaria en los Bancos de Sangre, con ésta técnica se identificaron la mayoría de los anticuerpos reportados en el presente trabajo, por lo que se describe con detalle a continuación:

-extraer muestra de 7 ml de sangre venosa del paciente sin anticoagulante, centrifugarla 10 minutos a 2500 revoluciones por minuto (rpm).

-numerar dos series de tubos de ensayo de 12 x 75 mm del 1al 11

-añadir dos gotas de suero del paciente con una gota de eritrocitos con una concentración del 2 al 5 % resuspendidos en solución salina, correspondiendo a cada célula del panel hasta el número 10, en el tubo 11 poner dos gotas de suero más una gota de eritrocitos de 2 al 5 % del mismo paciente con la finalidad de tener un autocontrol en la prueba.

-la primera serie de tubos centrifugar 30 seg. a 3500 rpm, leer cada tubo y anotar resultado, en seguida incubar los tubos a 22°C durante una hora.

-sacar la primera serie de tubos del baño de 22°C, centrifugar 30 seg. a 3500 rpm y anotar resultados.

-incubar la segunda serie de tubos una hora a 37°. Sacar del incubador los tubos centrifugar 30 seg. a 3500 rpm leer y anotar resultados.

-lavar 3 veces los eritrocitos con sol. salina en el último lavado decantar los tubos y secarlos sobre una gasa.

-añadir dos gotas de suero de Coombs, centrifugar 30 seg. a 3500 rpm leer y anotar resultados.

Si todas las lecturas anteriores fueron negativas añadir una gota de eritrocitos sensibilizados (eritrocitos recubiertos de IgG), centrifugar 30 seg. a 3500 rpm y anotar resultados, para validar toda la técnica ésta última lectura deberá ser positiva.

Si algunas de las lecturas de los tubos son positivas, comparar los resultados con la carta del panel que envía el Centro Médico Nacional (CMN) para la identificación de los anticuerpos inmunes¹⁷.

Las células del panel que se reciben del CMN son de 10 donadores bien tipificados en sus antígenos, que se citan periódicamente para flebotomía, los cuales se emplean como células de antígenos conocidos para identificar anticuerpos²⁹.

Sólo en el caso de que se identifique un anti-D se procederá a realizar el título del anticuerpo que se prepara como sigue:

1.5 Título de anticuerpos

- numerar 12 tubos de ensayo del 1 al 12 añadir a todos 10 gotas de solución salina.
- en el tubo 1 poner 10 gotas de suero problema y mezclar con la sol. salina agregada inicialmente
- pasar 10 gotas del tubo 1 al tubo 2 y mezclar, pasar 10 gotas de tubo 2 al tubo 3 y mezclar y así sucesivamente hasta terminar con los 12 tubos. Con la finalidad de obtener las diluciones: tubo 1 dilución 1:02, tubo 2 dilución 1:04, tubo 3 dilución 1:08 etc.
- posteriormente preparar dos tubos de cada dilución, uno con eritrocitos Rh positivos y otro con eritrocitos Rh negativos para proceder a la técnica de antiglobulina indirecta.
- incubar una hora a 37°C los 12 tubos de ensaye descritos anteriormente, sacarlos del incubador, lavarlos 3 veces con sol. salina.
- en el tercer lavado decantar y secar los tubos sobre una gasa seca, añadir 2 gotas de suero de Coombs y anotar resultados.
- a todos los tubos con lectura negativa añadir eritrocitos sensibilizados para validar la técnica.
- anotar el título de la última dilución en la que se aprecie aglutinación y reportar.

IV. RESULTADOS

La población estudiada estuvo compuesta de 458 pacientes y 112 donadores.

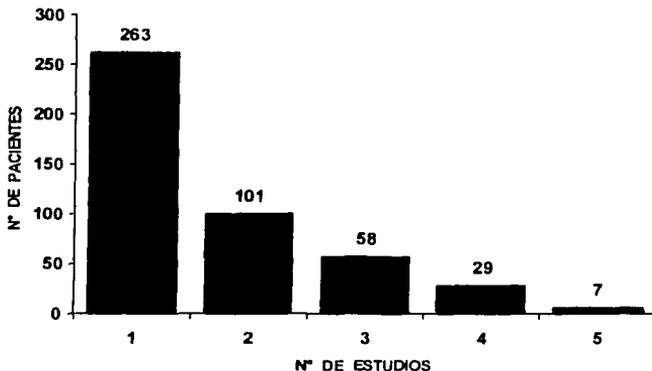
Obteniéndose un total de 570 pacientes estudiados. Ver cuadro 4.

No. Pacientes estudiadas	No. De donadores	No. Pacientes y donadores
458	112	570

Cuadro 4. El número de pacientes estudiadas fue de 458 y los donadores fueron 112, obteniéndose un total de 570 pacientes estudiados.

Los estudios de los donadores correspondieron a una determinación de anticuerpos irregulares por donador, sin embargo en los estudios de las pacientes se observó que se les realizaron de una a cinco determinaciones por paciente durante su tratamiento en el Instituto Nacional de Perinatología lo que arrojó los siguientes resultados. Ver grafica No. 2.

N° DE ESTUDIOS POR PACIENTE



Gráfica 2. Las determinaciones que se les realizaron a cada paciente fueron de 1 - 5. 263 pacientes se les realizó una terminación, 101 pacientes 2 determinaciones 58 pacientes 3 determinaciones, 29 pacientes 4 determinaciones y 7 pacientes 5 estudios de anticuerpos irregulares. Obteniéndose un total de 790 estudios para su análisis. Banco de Sangre INPer 1998.

Los reportes de los estudios de las 458 pacientes señalaron las especificidades de los anticuerpos encontrados que fueron los siguientes. Ver cuadro 5.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

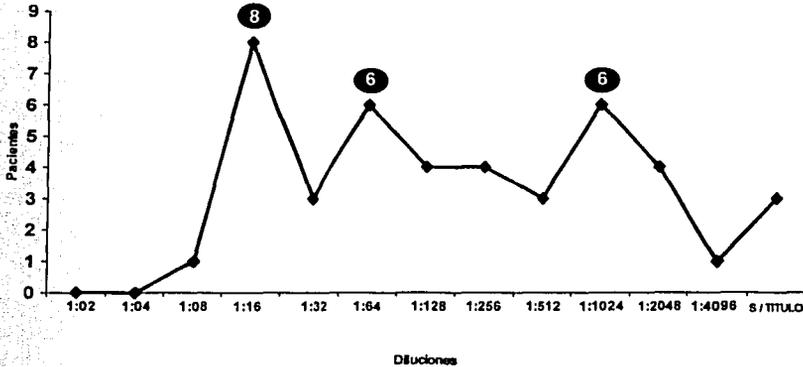
ANTICUERPO	# DE PACIENTES	%
Anti-D	43	9.38
Calientes S/ especificidad	1	0.22
Fríos S/ especificidad	1	0.22
Anti-c	1	0.22
Anti-I	1	0.22
Anti-P	1	0.22
total	48	10.48

CUADRO No. 5. De las 458 pacientes estudiadas 43 presentaron anticuerpos positivos como Anti-D, 1 anticuerpos calientes sin especificidad, otra anticuerpos fríos sin especificidad, una de ellas anticuerpos Anti-c, otra Anti-I y otra paciente anticuerpos anti-P. Banco de sangre INPer 1998.

Se observaron 48 pacientes con anticuerpos positivos correspondiendo a una prevalencia de 10.48 %, 43 presentaron anticuerpos positivos para anti-D (9.38%), una paciente con anticuerpos calientes sin especificidad (0.22%), una paciente con anticuerpos fríos sin especificidad (0.22%), una paciente con anticuerpos anti-c (0.22%), otra paciente con un anti-I (0.22%) y una paciente con un anti-P (0.22%).

Es importante mencionar que solamente se titularon los anticuerpos positivos anti-D los que se muestran en la gráfica No. 3.

TITULOS DE ANTI-D



Grafica No. 3. Los títulos 1:02 y 1:04 no se encontraron en ninguna paciente, una paciente presentó título 1:08, 8 pacientes presentaron título 1:16, 3 pacientes título 1:32, 6 pacientes título 1:64, 4 pacientes título 1:128 y 4 pacientes título 1:256, 3 pacientes título 1:512, 6 pacientes título 1:1024, 4 pacientes título 1:2048, una paciente con título 1:4096 y en 3 pacientes solo se determinó especificidad de anticuerpos anti-D sin reportarse título por ser muestra insuficiente para concluir el estudio. Banco de Sangre INPer 1998.

En el grupo de 112 donadores sólo se encontró un reporte de anticuerpos irregulares positivos para anti-D sin determinación de título, correspondiendo al 0.89%, al grupo de donadores se les realizó un estudio de anticuerpos irregulares debido a que sólo se presentan en el momento de cubrir con el requisito de la donación.

Cuando se ordenaron las pacientes de acuerdo a su grupo sanguíneo se encontraron los siguientes resultados que se observan en el cuadro No. 6.

Grupos sanguíneos de pacientes Rh negativas	Número de pacientes	Frecuencia relativa %
O negativo	295	64.41
A negativo	116	25.32
B negativo	34	7.42
AB negativo	13	2.83
TOTAL	458	100%

Cuadro No. 6. Los grupos sanguíneos de las pacientes Rh negativas fueron 295 O negativo, 116 A negativo, 34 B negativo y 13 AB negativo. Banco de Sangre INPer 1998.

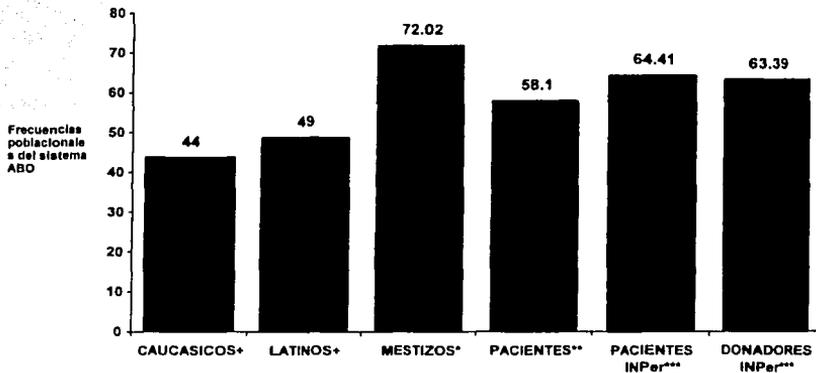
Los grupos sanguíneos de los donadores se observan en el cuadro No. 7.

Grupos sanguíneos de donadores	Número de donadores	Frecuencia relativa %
O negativo	71	63.39
A negativo	31	27.67
B negativo	6	5.35
AB negativo	4	3.57
TOTAL	112	100 %

Cuadro No. 7. Los grupos sanguíneos de los donadores Rh negativos fueron: 71 O negativo, 31 A negativo, 6 B negativo y 4 AB negativo. Banco de Sangre INPer 1998.

Se clasificaron las pacientes y donadores de acuerdo con su grupo ABO, y se compararon con los reportados con diferentes autores lo que se observa en las siguientes gráficas (4,5,6 y 7)

GRUPO SANGUÍNEO O



+ Escamilla GG, Radillo GA

* Quintanar GE

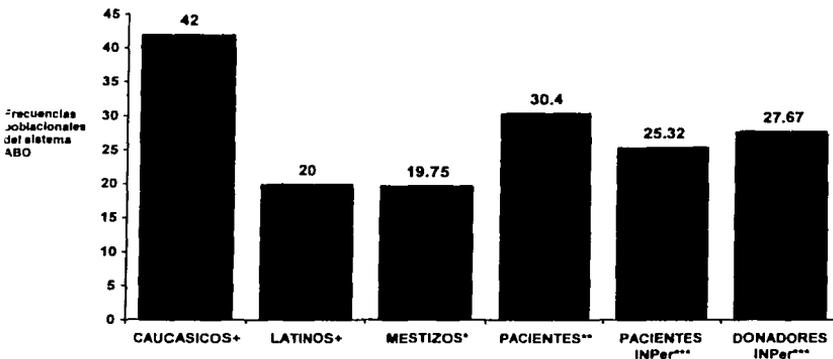
** Baptista GH, Rosenfeld MF, Leiss MT

*** Resultados de los grupos ABO de pacientes y donadores del INPer (1998)

Grafica 4. El grupo sanguíneo O presento discrepancias entre los reportados por los diferentes autores, siendo la mayor frecuencia en mestizos¹⁹ y la menor frecuencia en caucásicos¹⁴.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRUPO SANGUINEO A



+ Escamilla GG, Radillo GA

* Quintanar GE

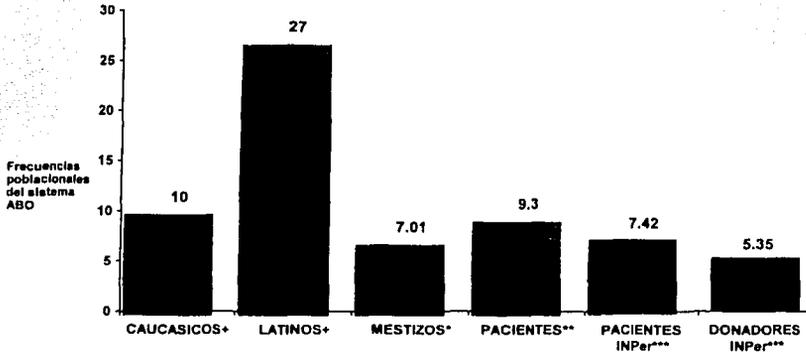
** Baptista GH, Rosenfeld MF, Leiss MT

*** Resultados de los grupos ABO de pacientes y donadores del INPer (1998)

Gráfica 5. El grupo sanguíneo a presenta diferencias entre los reportados por los diferentes autores siendo la mayor frecuencia en caucásicos¹⁴ y la menor frecuencia en mestizos²⁴.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRUPO SANGUINEO B



+ Escamilla GG, Radillo GA

* Quintanar GE

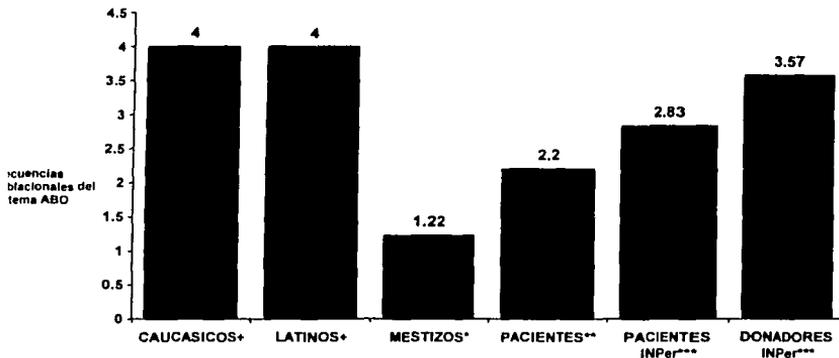
** Baptista GH, Rosenfeld MF, Leiss MT

*** Resultados de los grupos ABO de pacientes y donadores del INPer (1998)

Gráfica 6. El grupo sanguíneo B presentó diferencias de acuerdo a los reportados por algunos autores, siendo la mayor frecuencia en latinos¹⁴ y la menor frecuencia en donadores de INPer (1998).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRUPO SANGUINEO AB



+ Escamilla GG, Radillo GA

* Quintanar GE

** Baptista GH, Rosenfeld MF, Leiss MT

*** Resultados de los grupos ABO de pacientes y donadores del INPer (1998)

Gráfica 7. En el grupo sanguíneo AB se observaron diferencias en cuanto a la frecuencias reportadas por algunos autores, siendo la mayor frecuencia en caucásicos y latinos¹⁹ y la menor frecuencia en mestizos¹⁹.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

V. DISCUSIÓN

La prevalencia para la positividad de anticuerpos de la población estudiada del Instituto Nacional de Perinatología fue de 10.48%, con una especificidad de anticuerpos anti-D de 9.38 % que al compararla con la reportada por Baptista y colaboradores ²² en un estudio de los años de 1982 a 1995 en el INPer se reportó una isoimmunización materna al Rh del 13.0%; al compararla estadísticamente se encontró una $p = <0.05$, existiendo diferencia significativa entre las proporciones de los grupos. Sin embargo la observación en el decremento de la prevalencia de isoimmunización materna se debe principalmente a la aplicación de la gammaglobulina anti-D que se administra en las pacientes Rh negativas no isoimmunizadas con hijos Rh positivos y con Coombs directo negativos, así como en la profilaxis de los procedimientos invasivos de tratamiento prenatal como amniocentesis y cordocentesis. Es importante mencionar que en algunos países el porcentaje de isoimmunización es mucho menor por ejemplo: en Gran Bretaña se mantiene de 1-2%, en Holanda 0.65% ² y en España de 1% ⁷, que al compararla con la del INPer si existe una diferencia significativa con una $p = <0.05$ en la prueba de proporciones para muestras dadas.

En la actualidad no existe un criterio uniforme en relación a la dosis que se debe administrar de gammaglobulina anti-D después del parto, en el INPer se aplican 150 μg por vía intramuscular para la prevención de isoimmunización a más tardar dentro de las 72 hrs. posteriores al evento obstétrico ⁷. En Canadá se administran de 100 a 120 μg en Australia 125 μg y 100 μg en Inglaterra lo anterior se

fundamenta en el hecho que 10 µg de gammaglobulina anti-D pueden proteger de una hemorragia de 1 mililitro de eritrocitos fetales; durante un parto se presenta una hemorragia fetomaterna de 4-30 ml durante un parto⁷. por lo que la aplicación de 300 µg de gammaglobulina anti-D es suficiente para una profilaxis con éxito en nuestro país. Por lo que las dosis aplicadas en los diferentes países contemplan una profilaxis con éxito en cada una de sus pacientes. En el INPer se aplicaron a este grupo de pacientes 150 µg de gammaglobulina anti-D y en caso de pacientes con embarazo gemelar, desprendimiento de placenta, extracción manual de ésta ó parto instrumental se aplicaron 300 µg de gammaglobulina anti-D por el mayor riesgo de paso de sangre fetal a la circulación materna⁵. Es importante mencionar que en nuestro país la gammaglobulina en ocasiones se vuelve de uso exclusivo para sectores privilegiados por su elevado costo y baja disponibilidad en el mercado.

El número de determinaciones de anticuerpos irregulares por paciente, fué de 1 a 5 debido a que algunas pacientes inician su tratamiento en el primer trimestre del embarazo lo que conduce a un mayor número de estudios realizados por paciente, a diferencia de las pacientes que ingresan al Instituto en el segundo o tercer trimestre de su embarazo por lo que disminuye el número de estudios realizados por paciente; o bien las pacientes que se atienden por algún padecimiento ginecológico a las cuales solo se les realiza un estudio de anticuerpos irregulares. Los títulos de los anticuerpos anti-D nos indican la cantidad de anticuerpos que se presentan en el suero de las pacientes y donadores estudiados, de las 43 pacientes del INPer (1998) que presentaron anticuerpos positivos anti-D, 39

tuvieron títulos superiores a 1:16, que es uno de los criterios que se toma en cuenta para la canalización de la pacientes a la clínica de isoimmunización de medicina materno fetal; solo una paciente presentó título de 1:08 y tres pacientes no se les determinó titulación de anti-D por muestra insuficiente para el estudio. En los estudios revisados de los diferentes autores, sólo mencionan los títulos de anti-D, no encontrando datos precisos en cuanto a los diferentes títulos y número de pacientes que los presentaron.

Es importante mencionar que el título no se encuentra en relación directa a la severidad de la hemólisis fetal, debido a las diferentes subclases de inmunoglobulina G que pueden estar afectando a los eritrocitos fetales; al realizar el título en los estudios reportados cabe señalar que se cuantificaron las diferentes subclases de IgG y no alguna de ellas en específico dando un resultado con la titulación de las inmunoglobulinas G en general. La IgG1 atraviesa con más eficiencia la placenta seguida de la IgG3, sin embargo la IgG3 presenta un mayor poder hemolítico ⁹. Por lo que se sugiere un protocolo de investigación para discernir las inmunoglobulinas G involucradas en este proceso.

En el caso de los anticuerpos fríos sin especificidad como el anti-I y anti-P se manejaron como anticuerpos fríos sin importancia clínica para el médico tratante; debido a que solo reaccionan a temperatura de 22° C (temperatura ambiente) y menor, en nuestra experiencia solo el caso del anti-P se encontró en un paciente que reaccionó a una temperatura de 37° C en la técnica de antiglobulina humana siendo de importancia clínica para el médico y sin tener efectos clínicos importantes en la paciente.

La presencia de anticuerpos anti-c en una de las pacientes estudiadas presentó importancia clínica ya que el antígeno c es el más antigénico después del antígeno D y después del c siguiendo el antígeno E, así sus anticuerpos se pueden encontrar en pacientes politransfundidas o con antecedentes de embarazos que presentaron éstos antígenos¹¹.

Los anticuerpos del sistema Rh requieren de la técnica de antiglobulina humana para observar su aglutinación, ocasionalmente los anticuerpos anti-D se pueden identificar dentro de la técnica de antiglobulina humana desde la fase de salina rápida o en la fase de salina 37° C por lo que debe terminarse la técnica hasta añadir suero de Coombs con lo que se incrementa la intensidad de la aglutinación para identificar con mayor precisión la especificidad y el título del anticuerpo.

El estudio reportado de anticuerpos calientes sin especificidad; se refirió a una paciente que presentó todo el panel positivo por lo que no fue posible identificar la especificidad en ese momento y sólo se sugirió una mezcla de anticuerpos del sistema Rh. Este reporte fue importante para el médico tratante por los efectos hemolíticos que pudieran surgir en el desarrollo del feto en el trascurso del embarazo.

Se compararon las frecuencias de los grupos sanguíneos ABO encontrados, con los reportados por diferentes autores:

En el grupo sanguíneo O los caucásicos presentaron una frecuencia de 44% cercana a los latinos de 49%¹⁴, mientras que las pacientes que acudieron al INPer entre los años 1982 y 1995²⁴ presentaron el 58.1%, las pacientes INPer (1998) presentaron 64.41% y donadores INPer (1998) 63.39%, el mayor porcentaje observado fue en pacientes mestizos del CMN¹⁹ con 72.02%.

En el grupo sanguíneo A la frecuencia en pacientes mestizos del CMN¹⁹ fue 19.75%, en el reporte de Escamilla y col.¹⁴ los latinos presentaron 20%, las pacientes INPer (1998) presentaron una frecuencia del 25.32% y los donadores INPer (1998) una frecuencia de 27.67%, las pacientes que acudieron al INPer entre los años de 1982 y 1995 presentaron frecuencia de 30.4% y en caucásicos 42% reportado por Escamilla y col.¹⁴

La frecuencia del grupo sanguíneo B en la población de donadores INPer (1998) fue de 5.35% seguida de pacientes INPer (1998) 7.42%, el porcentaje observado en pacientes mestizos del CMN¹⁹ fue del 7.01%, la frecuencia en pacientes que acudieron al INPer entre los años 1982 y 1995²⁴ fue de 9.3%, en caucásicos 10% y en latinos 27% de acuerdo a lo reportado por Escamilla y col.¹⁴

Las frecuencias para el grupo sanguíneo AB de acuerdo al estudio realizado en pacientes que acudieron al CMN¹⁴ fue del 1.22%, seguida por la frecuencia encontrada en pacientes que acudieron al INPer entre los años de 1982 y 1995²⁴ que fue del 2.2%, las pacientes que acudieron al INPer (1998) presentaron frecuencia de 2.83% y donadores INPer (1998) 3.57%, el grupo de caucásicos y latinos con un 4% reportado por Escamilla y col.¹⁴

Es importante mencionar que dentro de las frecuencias de los grupos sanguíneos ABO no se realizaron diferencias de proporciones o medias entre grupos ya que no contamos con el valor muestral de cada uno de los grupos de los estudios señalados.

VI. CONCLUSIONES

-Los problemas de aloinmunización dentro de la población que maneja el Instituto Nacional de Perinatología sigue siendo el antígeno D el más frecuente, con una prevalencia de anticuerpos anti-D del 9.8 % en el año de 1998.

-Se encontró una disminución significativa en la prevalencia de anticuerpos anti-D con respecto a lo reportado en el INPer en los años 1982-1995.

-Con el decremento en la prevalencia observado en el INPer, deberán continuar los programas de prevención de la isoimmunización contra el antígeno D, para evitar riesgos a futuros fetos y recién nacidos.

-La prevalencia de los anticuerpos anti-D en donadores del INPer (1998) fue del 0.89%

-Consideramos adecuadas las dosis de gammaglobulina utilizadas en el INPer que son 150mg en parto normal, cesárea, amniocentesis y cordocentesis y de 300 mg en embarazo gemelar, desprendimiento de placenta extracción manual de ésta o parto instrumentado, como lo sugiere la Norma Oficial Mexicana.

-A consecuencia de la diferencia de volumen sanguíneo que pasa del producto a la circulación materna se aplica el criterio anterior para optimizar el aprovechamiento de la gammaglobulina anti-D.

-Los títulos no se encuentran con relación directa con la severidad de la hemólisis fetal, debido a las diferentes subclases de inmunoglobulina G que pueden estar afectando la lisis de los eritrocitos fetales.

Comentario Final.

-A pesar de los vastos conocimientos sobre inmunología y fisiopatología de la aloinmunización, la prevalencia de la misma se mantiene en niveles alarmantes dentro de nuestra población; por lo que tal vez sea conveniente considerar en los programas de prevención los siguientes aspectos:

- 1.-Defectos en la prevención de la aloinmunización por la incorrecta identificación de los pacientes Rh negativos sugiriendo utilizar reactivos más específicos (monoclonales) que ayudan a detectar los grupos D débil.
- 2.-Pacientes que resolvieron su embarazo en un sitio diferente al INPer, desconociendo si se aplicaron la gamaglobulina.
- 3.-En algunas ocasiones el uso de la gamaglobulina anti-D se vuelve de uso exclusivo para sectores privilegiados por su alto costo y baja disponibilidad en el mercado.

VII. BIBLIOGRAFIA.

- 1 Gollin YG, Copel JA: Tratamiento de la madre con sensibilización a Rh. *Clinicas de Perinatología* 1995; 3: 511-523.
- 2 Furundarena RJ, Ibisate A, Burguete González LE: Aloinmunización Rh (D) y embarazo. Análisis de las causas tras la introducción de la profilaxis. *Sangre* 1999; 44(6): 429-433.
- 3 Baptista GH, Rosenfeld MF, Pérez PJ, Quintanar GE: Anticuerpos irregulares antierytrocitarios fuera del sistema ABO en el periodo perinatal. *Bol Med Hosp Infant Mex Nov.* 1991; 48: 814-19.
- 4 Orellana RR: Cirugía fetal. Tesis Instituto Nacional de Perinatología. 1998: p. 8-12.
- 5 Normas y procedimientos de Obstetricia y Ginecología. Instituto Nacional de Perinatología 1998. p. 148-239.
- 6 Gottval T, Hilden JO: Concentration of anti-D in Rh (D) alloimmunized pregnant women, as predictor of anemia and/or hyperbilirrubinemia in their newborn infants. *Act. Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 733-738.
- 7 Martín VG: Diagnóstico prenatal y estado actual de la prevención de la isoimmunización feto materna por anti-D. *Sangre* 1997; 42: 239-241.
- 8 Christensson M, Bremme K, Shanwell A, Westgren M, Christensson B: Flow cytometric quantities of serum anti-D in pregnancy. *Transfusión* 1996; 36: 500-505.

- 9** Thomas NC, Shirey RS, Blakemore K, Kickler TS: A Quantitative Assay for Subclassing IgG Autoantibodies Implicated in Hemolytic Disease of the Newborn. Vox Sang 1995; 69: 120-125.
- 10** Radillo GE. Principios de inmunología de los grupos sanguíneos. Medicina transfusional.
- 11** Manual técnico. American Association of Blood Banks. Editorial Pecaló Barcelona 1992.
- 12** Stites DP, Abba IT, Parslow TG. Inmunología Básica y clínica. Manual moderno. México 2000. p. 21-146.
- 13** Rosenfeld MF, Baptista GH, Saavedra TM: Bases moleculares y genéticas de los grupos sanguíneos. En Medicina transfusional. Radillo GA. Editorial Prado. México 1999. p. 51-71.
- 14** Escamilla GG, Radillo GA: Sistema ABO. En Medicina transfusional. Radillo GA. Editorial Prado. México 1999. p. 73-95.
- 15** Turgeon ML: Fundamentals of immunohematology. Editorial Williams y Wilkins. 1995. p. 84-117.
- 16** Indrikovs AJ: Transfusión accidental con sangre ABO incompatible: Proceso de análisis de las causas contribuyentes. Sangre 1997; 42: 205-213.
- 17** Roitt I. Inmunología fundamentos Med Panamericana: 1994. p. 13-87.
- 18** Radillo GA, Escamilla GG: Sistema Rh. En Medicina transfusional. Radillo GA. Editorial Prado. México 1999. p. 97-129.
- 19** Quintanar GE. Uso del panel de eritrocitos de fenotipo conocido, experiencia nacional. En Memorias de las Jornadas Científicas del Banco Central de Sangre. Centro Médico Nacional SXXI, del 12-14 Junio de 1997. p. 25-48.

- 20** Goodman JW: La respuesta inmunitaria. En Inmunología básica y clínica. Abba IT. Stites DP. Parslow TG. Editorial Manual médico moderno 1994. p. 51-65.
- 21** Parslow TG. Linfocitos y tejidos linfoides. En Inmunología básica y clínica. Abba IT. Editorial Manual médico moderno 1994. p. 29-49.
- 22** Abbas AK. Lichtman AH; Pober JS: Inmunología celular y molecular. Mc Graw-Hill. España 1999. p. 3-15.
- 23** Rojas W: Inmunoematología. Med Colombia 1993. p. 76-107.
- 24** Baptista GH. Rosenfeld MF. Leiss MT: Prevención de la isoimmunización maternal al RhD, con g-globulina anti-D. Salud Publica de México 2001;43:52-58.
- 25** Baptista GH. Rosenfeld MF. Ruiz ML: Enfermedad hemolítica del recién nacido. En Medicina transfusional. Radillo GA. Editorial Prado. México 1999.p.473-501.
- 26** Goodman JW. Parslow TG: Inmunoglobulinas. En Inmunología básica y clínica. Abba IT. Stites DP. Parslow TG. Manual médico moderno 1994. p. 85-100.
- 27** Jiménez MT. Hernández MD. Rodríguez R. Cámara MC: Canales AM: Jiménez YV. Hernández NF: Valoración de la prueba de antiglobulina con polietilenglicol en la detección e identificación de anticuerpos eritrocitarios. Sangre 1998; 43: 21-24.
- 28** Morton RF. Hebel JR. Mc Carter RJ: Bioestadística y epidemiología. Editorial Interamericana 1993. p. 27-31.
- 29** Manual de Banco de Sangre del Instituto Nacional de Perinatología 1998. p. 65-87.
- 30** Norma Oficial Mexicana (NOM-0003-SSA2-1993) para la disposición de sangre humana y sus componentes sanguíneos con fines terapéuticos. Diario Oficial de la Federación. 18 de julio de 1994.