



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**ESCRUTINIO DE ISOINMUNIZACION POR ANTICUERPOS IRREGULARES
MATERNOS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL**

**PRESENTA:
DR. MICHEL DASSAEJV MACIAS AMEZCUA**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. FERNANDO ESCOBEDO AGUIRRE**

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2019.



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.



Dr. Mauricio Di Silvio López

Subdirector de Enseñanza e Investigación del C.M.N. 20 de Noviembre

Dr. Fernando Escobedo Aguirre

Profesor titular de la Especialidad en Medicina Materno Fetal

Dr. Fernando Escobedo Aguirre

Asesor experto, Médico Materno Fetal

Dr. Michel Dassaejv Macías Amezcua

Médico Residente de Medicina Materno Fetal



DEDICATORIA

Para Bety, Maxi y Michelle – princesa fueron 15 semanas increíbles y estoy seguro que en el cielo nos espera una eternidad juntos, te amamos –

Porque nunca es tarde y el tiempo solo se acaba cuando la vida termina. Y hasta ese momento, siempre existe una posibilidad para todo.



AGRADECIMIENTOS

A mi pequeña y hermosa familia por su comprensión y tolerancia, como testimonio de gratitud ilimitada porque su presencia ha sido y será siempre lo que me impulsa para lograr más metas, con su sonrisa iluminan mi vida.

A Dios y a mis padres por darme la vida, salud, como un testimonio de cariño y eterno agradecimiento por mi existencia, valores morales y formación profesional. Porque sin escatimar esfuerzo alguno, han sacrificado gran parte de su vida para formarme y porque nunca podré pagar todos sus desvelos ni aún con las riquezas más grandes del mundo. Por lo que soy y por todo el tiempo que les robé pensando en mí.

A mis maestros el Dr. Fernando Escobedo, la Dra Emma Cantú (amiga y confidente), el Dr. Martín Hilton, el Dr. Milton Lugo (amigo, roomie y modelo a seguir), Adri, Esme, Jess y a todos los que han ido y venido, la palabra GRACIAS, no alcanza a expresar la inmensa gratitud que siento hacia ustedes. Por su paciencia, consejo, instrucción, guía, confianza, a ustedes mi más grande admiración y respeto.

A mis hermanos y a toda mi familia por el apoyo y las palabras de aliento en los momentos en que más se necesitaron, por estar ahí en los momentos más importantes y por la comprensión en los incontables momentos de ausencia.

A los pacientes que han puesto su salud en nuestras manos y han sido el gran motor para nuestro aprendizaje.

*“El éxito no es para los que piensan que pueden hacer algo,
sino para quienes lo hacen”*



INDICE

Resumen.....	6
Introducción.....	7
Antecedentes.....	9
Justificación	15
Planteamiento del problema	16
Hipótesis.. ..	17
Objetivos.....	17
Material y métodos.....	18
Resultados.....	25
Discusión.....	26
Conclusiones.....	27
Referencias Bibliográficas.....	28
Anexos.....	30



RESUMEN

Introducción: Se estima que aproximadamente 2.5 por cada 1000 nacimientos en los Estados Unidos se complican por la sensibilización materna a un antígeno de glóbulos rojos clínicamente significativo. Con el uso generalizado de la profilaxis RhoGAM (Ortho Diagnostic Systems, Inc), la incidencia de embarazos sensibilizados a Rh ha disminuido de > 10% a 1%. Sin embargo, hay muchos otros antígenos de RBC (del inglés, Red Blood Cells) “atípicos” que pueden inducir una respuesta inmunológica materna capaz de causar enfermedad hemolítica en el feto –mejor conocida como, enfermedad hemolítica del recién nacido-.

Los anticuerpos maternos dirigidos contra las proteínas C, Kell y E en la superficie del eritrocito fetal pueden estar asociados con una enfermedad hemolítica tan grave como la que se encuentra en embarazos sensibilizados a Rhesus (Rh). La hemolítica fetal significativa es menos probable, pero posible, con varios de los otros anticuerpos de RBC atípicos (C, c, D, d, E, e, Fya, Jka, K, Fyb, Jkb, Lea, Leb, P1, M, N y S).

Objetivo: Determinar la asociación de los títulos de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios fetales (C, c, D, d, E, e, Fya, Jka, K, Fyb, Jkb, Lea, Leb, P1, M, N y S), con la severidad de anemia fetal y del recién nacido, en pacientes embarazadas tratadas en el servicio de Medicina Materno Fetal del C.M.N. 20 de Noviembre.

Material y métodos: Es un estudio Transversal, en el cual se incluyeron todas las pacientes embarazadas atendidas en el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre para seguimiento y resolución obstétrica durante el periodo comprendido entre mayo y noviembre del 2019. Toda vez que la paciente aceptó participar en el estudio y cumplió con los criterios de inclusion establecidos, se les tomó una muestra de sangre –posterior a la firma de carta de consentimiento- a partir de la cual se realizará la determinación de anticuerpos irregulares y sus títulos en las semanas 28 y 36 de gestación.

De acuerdo a los hallazgos se analizaron las características de las pacientes con respecto a los títulos de anticuerpos para la isoinmunización por anticuerpos irregulares. Estadística descriptiva: mediante el cálculo de promedios y desviaciones estándar para las variables cuantitativas; frecuencias y proporciones en las variables cualitativas Estadística inferencial: para las variables cuantitativas pruebas paramétricas T de student y pruebas no paramétricas Wilcoxon, ANOVA de medidas repetidas con prueba PostHoc Scheffe, prueba no paramétrica Friedman. Para las variables cualitativas se empleará prueba chi cuadrada o exacta de Fisher en aquellos casos en que los valores esperados sean menor de cinco. Todos los valores de p para comparaciones fueron calculados a dos colas y considerados como significativos cuando $p < 0.05$. Se usará el paquete estadístico SPSS v22.0 en todos los cálculos.



INTRODUCCION

Se estima en Estados Unidos aproximadamente 2.5 por cada 1000 nacimientos se complican por la sensibilización materna a un antígeno de glóbulos rojos (RBC) clínicamente significativo. Con el uso generalizado de la profilaxis RhoGAM (Ortho Diagnostic Systems, Inc), la incidencia de embarazos sensibilizados a Rh ha disminuido de 10% a 1%. Sin embargo, hay muchos otros antígenos de RBC “atípicos” que pueden inducir una respuesta inmunológica materna capaz de causar enfermedad hemolítica del feto o del recién nacido.¹

Los anticuerpos anti-C, Kell y E pueden estar asociados con una enfermedad hemolítica tan grave como la que se encuentra en embarazos sensibilizados a Rh. La enfermedad hemolítica fetal significativa es menos probable, pero posible, cuando se presenta con varios de los otros anticuerpos de globulos rojos atípicos (Cw, C, Ce, kpa, kpb, cE, k, jka, s, Wra y Anticuerpos Fya).²

En los embarazos isoinmunizados se corre un mayor riesgo de desarrollar anemia e hidropesía fetal y pueden provocar la muerte del feto; los recién nacidos pueden tener las complicaciones del kernicterus neonatal, que incluyen letargo, hipertonia, pérdida de la audición, parálisis cerebral y problemas de aprendizaje. Con frecuencia los embarazos que se encuentran en riesgo de enfermedad hemolítica del feto se someten a una amniocentesis en serie para mediciones de la densidad óptica delta (OD) 450 como una medida indirecta de la hemólisis y la anemia. El desarrollo del genotipado fetal para ciertos antígenos de globulos rojos en el líquido amniótico permite una mejor definición de los embarazos en riesgo, excluyendo a los fetos que no portan el antígeno de globulos rojos de las pruebas invasivas adicionales. En los embarazos que se determina riesgo significativo de anemia fetal reciben un muestreo de sangre fetal, que determina el estado del antígeno fetal de globulos rojos y el nivel de hemoglobina, y puede ser terapéutico si está indicada la transfusión.³

La amniocentesis y el muestreo de sangre fetal están asociados con riesgos que incluyen infección, pérdida del embarazo, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, empeoramiento de isoinmunización y bradicardia fetal. El riesgo de complicaciones después de la amniocentesis y el muestreo de sangre fetal es de 1% a 2%. En un esfuerzo por minimizar el número de procedimientos invasivos y determinar el momento óptimo de los procedimientos, se han realizado estudios para evaluar la fiabilidad y la utilidad de una variedad de parámetros no invasivos.³

Ninguno de los marcadores de ultrasonido, excepto la hidropesía fetal (que se asocia con un riesgo muy alto de morbilidad perinatal y muerte), ha predicho la anemia fetal de manera consistente. Sin embargo, es de notar que cuando se alcanza o supera el título de riesgo y el feto es RHD positivo, la velocimetría Doppler de la arteria cerebral media (ACM) identifica a fetos que probablemente sean



severamente anémicos. La evaluación Doppler del MCA-PSV fetal se basa en el principio de que el nivel de hemoglobina fetal determina el flujo sanguíneo en el MCA: el MCA-PSV aumenta a medida que el nivel de hemoglobina fetal disminuye.⁴

Una revisión sistemática de 2009⁵ que incluyó nueve estudios observacionales proporcionó evidencia convincente de que la evaluación Doppler de la MCA-PSV funciona bien como herramienta de detección para la anemia fetal grave de cualquier etiología. Anemia grave fue definida como hemoglobina fetal <0.55 múltiplos de la mediana (MoM) para la edad gestacional, con una sensibilidad y especificidad del 75.5 y 90.8%, respectivamente. En el estudio incluido en esta revisión, tanto el nivel de hemoglobina en sangre obtenido por cordocentesis como MCA-PSV se midieron en 111 fetos con riesgo de anemia por aloinmunización materna de glóbulos rojos y se compararon con los valores en 265 fetos normales.² La sensibilidad del aumento de MCA-PSV (por encima de 1.5 MoM) para la predicción de anemia moderada o grave fue del 100 por ciento (IC 95% 86-100), ya sea en presencia o en ausencia de hidrops, con una tasa de falsos positivos del 12 por ciento. Los mismos autores realizaron un estudio prospectivo de seguimiento de 125 fetos con riesgo de anemia aloinmune y reportaron el rendimiento general de MCA-PSV para la anemia moderada a grave (nivel de hemoglobina por debajo de 0.65 MoM) con sensibilidad del 88 por ciento, especificidad del 87 por ciento, predictivo positivo valor 53 por ciento, y valor predictivo negativo 98 por ciento.¹



ANTECEDENTES

1. ISOINMUNIZACIÓN

La isoinmunización consiste en la producción materna de anticuerpos hacia un antígeno de membrana de los hematíes fetales (p. ej.: C, c, D, d, E, e, Fya, Jka, K, Fyb, Jkb, Lea, Leb, P1, M, N y S), ausente en la madre -y por tanto de origen paterno-, como respuesta a una sensibilización previa generando anticuerpos contra los GR, que posteriormente pueden llegar al feto mediante el transporte a través de la placenta. Si los glóbulos rojos del feto expresan este antígeno de GR, la unión del anticuerpo dará lugar a una hemólisis. Si la hematopoyesis fetal no logra mantenerse al día con esta degradación de los glóbulos rojos, se producirá anemia fetal. La anemia fetal o neonatal secundaria a una hemólisis de origen inmunológico se ha llamado también Enfermedad Hemolítica Perinatal (EHP) o antiguamente Eritroblatosis Fetal.⁷

1.1 Grupos sanguíneos implicados

El grupo antigénico principalmente implicado en la generación de anticuerpos maternos es el Rhesus (Rh), que comprende D, Cc y Ee, además de otros grupos potencialmente generadores de isoimmunización materna como Kell, Duffy y Kidd. Pero, el principal anticuerpo implicado en la mayoría de casos de isoinmunización es el anti-RhD, seguido del anti-RhC y el anti-Kell, mientras que el resto de antígenos son causa muy infrecuente de isoinmunización.⁸

De acuerdo a información sueca entre 1982 y 2002, un total de 8,141 nacimientos (0.88% de todos los nacimientos en todo el país con información de detección) de 6,428 mujeres (1.1%) se asociaron con al menos un anticuerpo materno para glóbulos rojos. Los anticuerpos del sistema Rhesus fueron los más comunes (33,3 por 10.000 nacimientos), seguidos del sistema de Lewis (17.6 / 10.000), el sistema MNS (9.4/10.000) y los anticuerpos del sistema Kell (7.0/10.000). De los 8,141 nacimientos que fueron anticuerpos positivos, 15.9% fueron positivos para anti-D. Los anticuerpos no anti-D más frecuentes fueron anti-Lea (13.9/10,000), anti-E (13.0/10,000), anti-M (8.0 / 10,000) y anti-K (5.8 / 10,000). Se detectaron múltiples anticuerpos en 877 nacimientos (10.8% de todos los nacimientos con anticuerpos positivos) de 732 mujeres. Las combinaciones de anticuerpos encontradas con mayor frecuencia fueron anti-C y anti-Cw fue la más frecuente (1,4% de nacimientos con anticuerpos positivos), seguida de anti-c y anti-E (1,3 %), anti-Lea y anti-Leb (1.1%), y anti-D y anti-C (1.0%). Guardando estrecha relación con el desarrollo de enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido.⁴



1.2 Causas de isoinmunización

La isoinmunización siempre se produce por un episodio de sensibilización previo, como: ⁸⁻⁹

- Hemorragia feto-materna durante el parto o pre-parto (se considera que se produciría isoinmunización en el 17% de las gestantes RhD(-) con feto RhD(+) en ausencia de administración de gammaglobulina
- Transfusión de sangre y hemoderivados
- Intercambio de agujas o productos contaminados por sangre (principalmente, se observa en personas con adicción a drogas)
- Trasplante de órganos

2. PREVENCIÓN DE ISOINMUNIZACIÓN MATERNA ANTI-RhD

2.1 Prevención ante un evento sensibilizante

Se consideran evento de sensibilización materna⁹:

- Parto o cesárea de un feto RhD(+)
- Aborto
- Embarazo ectópico
- Procedimientos invasivos (Biopsia Corial, Amniocentesis, Cordocentesis, Cerclaje, Fetoscopia, etc)
- Muerte de un feto “*in utero*”
- Versión cefálica externa
- Traumatismo abdominal materno
- Hemorragia ante-parto.

En gestantes RhD(-) no sensibilizadas⁹:

- Debe administrarse una dosis intramuscular de 300 µg de Gammaglobulina anti-D en las primeras 72 horas del proceso sensibilizante.
- Si no se ha administrado en las primeras 72 horas, todavía es útil hasta 4 semanas
- La dosis es capaz de proteger hemorragias feto-materna hasta de 30 mL y el efecto protector dura como mínimo 3 semanas

En episodios de hemorragias feto-maternas graves (como: muerte “*in útero*”, desprendimiento de placenta, extracción manual de placenta, traumatismo materno, anemia fetal no filiada), se debe ajustar la dosis de acuerdo con el grado de



hemorragia feto-materna estimada mediante test de Kleihauer con la finalidad de medir la cantidad de hemoglobina fetal transferida de un feto al torrente sanguíneo de la madre. Se administrarán 20 µg/ml de gammaglobulina anti-D de hemorragia feto-materna.⁹

2.2. Prevención de rutina anteparto en embarazadas RhD(-)¹⁰

En la semana 28 de gestación se aplicará una dosis de 300 µg de gammaglobulina anti-D a todas las gestantes RhD(-), independientemente del RhD de la pareja, sin embargo no será necesario, si se ha determinado el genotipo fetal en sangre materna o en líquido amniótico y ha resultado RhD(-).

3. SEGUIMIENTO DE LA GESTANTE NO ISOINMUNIZADA¹¹

A todas las pacientes embarazadas se les determinara el grupo sanguíneo, RhD y anticuerpos irregulares por medio de una prueba de Coombs indirecto. En los casos positivos se determinará antígeno contra el que va dirigido el anticuerpo y solo se titulará sí es el RhD. En las gestantes RhD negativas se determinarán los anticuerpos irregulares cada trimestre (10 semanas, 24 semanas y entre las 34 a 36 semanas), nunca en el periodo de un mes post-administración de gammaglobulina, ya que aumenta la tasa de falsos positivos.

4. ISOINMUNIZACION MATERNA¹⁰⁻¹²

La paciente que presente titulaciones positivas ($\geq 1:32$) de anticuerpos irregulares, independientemente de su titulación, será considerada como isoimmunizada, aunque no todas requerirán control en una unidad especializada.^{6,12-14}

En caso de isoimmunización anti-Kell o anti-RhC comprobada, las definiciones y actitud son las mismas, a excepción de la titulación de anticuerpos que habitualmente no se realiza (p. ej.: C, c, D, d, E, e, Fya, Jka, K, Fyb, Jkb, Lea, Leb, P1, M, N y S).

4.1 Paciente de bajo riesgo^{6,12-14}:

- Títulos bajos ($<1:16$) de anticuerpos irregulares: no están asociados con enfermedad hemolítica fetal o neonatal.



4.2 Paciente de alto riesgo^{6,12-14}:

- Títulos altos ($\geq 1:16$) de anticuerpos irregulares
- Presencia de antecedentes de alto riesgo, independientemente de los anticuerpos irregulares.
 - Muerte fetal debida a isoinmunización.
 - Hidrops fetal (presencia anormal de líquido seroso en al menos dos compartimentos fetales) en embarazos anteriores.
 - Antecedente de anemia fetal/neonatal grave (transfusión *in útero* o exanguinotransfusión).
- Isoinmunización anti-Kell (cualquier título de anticuerpos se considerará de alto riesgo, $\geq 1:8$)
- Isoinmunización anti-RhC (cualquier título de anticuerpos se considerará de alto riesgo, $\geq 1:8$)

5. CARACTERIZACIÓN EN LA GESTANTE ISOINMUNIZADA¹⁵

5.1 Bajo riesgo: la gestación se seguirá en la consulta obstétrica general¹⁵.

- Genotipado fetal RHD: en sangre materna es fiable a partir del segundo trimestre. En caso de amniocentesis por otros motivos (evitándose el paso transplacentario) puede determinarse en líquido amniótico.

- Fenotipo paterno RhD: útil para consejo en futuras gestaciones: si es heterocigoto hay un 50% de riesgo de feto RhD(+), si es homocigoto es del 100%. - Sí fuera RhD(-) no hay posibilidad de feto RhD(+); los padres Kell(+) deben considerarse heterocigotos.

- Medición de anticuerpos irregulares seriados a las 10, 17, 24, 29 y 34 semanas de gestación (sí la titulación es $\geq 1:16$ se considera de alto riesgo).

- Valorar estudio Doppler arteria cerebral media seriado (mensual o bimestral)

- Conducta obstétrica habitual.

5.2 Alto riesgo¹⁵:

La gestación se seguirá en la consulta especializada de Hematología Fetal, el principal objetivo del control es identificar lo más precozmente la instauración de una anemia fetal moderada o grave.



5.2.1. Genotipado fetal¹⁵: en isoimmunización anti-RhD si el feto es RhD (-) no tiene sentido continuar control estricto, por lo que se solicitará el genotipo fetal RhD en sangre materna a partir del segundo trimestre. En caso de amniocentesis por otros motivos -fetal RHC o KELL en sangre materna- no está disponible en la actualidad en nuestro país; aunque el estudio del fenotipo paterno RhD será útil sólo en el consejo para futuras gestaciones.

5.2.2. Titulación de anticuerpos irregulares¹⁵: Tienen una función fundamentalmente diagnóstica en la isoimmunización anti-RhD, una vez que se han superado el nivel crítico (1:16), los títulos siguientes no se utilizarán para las decisiones clínicas. En la isoimmunización anti-Kell no es necesario realizar la titulación, ya que no hay correlación con el grado de anemia fetal.

5.2.3. Doppler y Ecografía¹⁵: El estudio Doppler es el método principal de control y seguimiento fetal en la gestante isoimmunizada catalogada como de “alto riesgo”.

Periodicidad semanal de la realización de la ecografía (a partir de las 16 semanas), determinando:

- VSM-ACM
- Presencia de cualquier signo de hidrops (derrame pericárdico, derrame pleural, ascitis, edema subcutáneo) o hidrops (presencia anormal de líquido seroso en dos compartimentos) ya establecido.
- Índice de Líquido Amniótico (ILA)¹⁵

Una vez el feto presente elevación de la VS-ACM o presente signos hidrópicos, se considera que existe una alta probabilidad de anemia moderada o grave y que es tributario de cordocentesis para realizarse una eventual transfusión intrauterina. El ILA es un signo orientativo (puede utilizarse para extremar control) pero no condiciona la conducta.

6. FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN EN GESTANTE ISOINMUNIZADA DE ALTO RIESGO¹⁶.

a) Indicación

- Fetos transfundidos: 36-38 semanas, que es el momento exacto de finalización del embarazo, periodo en el cual se tendrá en cuenta el intervalo de transfusión -con base al comportamiento previo en transfusiones anteriores- y las pruebas de bienestar fetal.



- Fetos no transfundidos:

- En general a las 38 semanas
- Si existe riesgo de anemia moderada o grave -VS-ACM > 1.5 MoM o hidrops- a partir de las 36 semanas -en edades gestacionales previas: cordocentesis y eventual transfusión-

b) Vía del parto

-Sospecha de anemia moderada o leve -con o sin transfusión previa-, no existe contraindicación para el parto vaginal, pero se tendrán en cuenta:

- condiciones obstétricas
- requiere vigilancia con monitorización continua y control bioquímico fetal.

- Sospecha de anemia fetal grave –Prueba sin estrés no reactiva persistente o patrón sinusoidal o presencia de hidrops-: se considera la cesárea como vía de elección.

7. ISOINMUNIZACIONES NO ANTI-RHD¹⁷

El manejo de las isoinmunizaciones anti-K y anti-RhC es el mismo que en la isoinmunización anti-RhD, sin tener en cuenta la titulación de los anticuerpos y, por lo tanto, todas se consideran de alto riesgo de anemia fetal. Las isoinmunizaciones anti-RhE tienen un riesgo intermedio de anemia fetal, y por tanto sería recomendable un control mensual de VSM-ACM. Las isoinmunizaciones por otros anticuerpos son, en principio, siempre de bajo riesgo de anemia fetal, aunque es recomendable realizar una consulta con la Unidad de Hematología Fetal para valorar el riesgo.

Debido a lo anterior es importante determinar la asociación de los títulos de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios fetales (C, c, D, d, E, e, Fya, Jka, K, Fyb, Jkb, Lea, Leb, P1, M, N y S), con la severidad de anemia fetal y del recién nacido en nuestras pacientes.¹⁷



JUSTIFICACIÓN

El cribado universal de los anticuerpos glóbulos rojos en el primer trimestre no se encuentra implementada aún en México, mientras que las pruebas de detección repetidas en las semanas 28 y 36 de gestación son rutinarias solo para las mujeres anti D negativas.

De acuerdo a información sueca entre 1982 y 2002, un total de 8,141 nacimientos (0.88% de todos los nacimientos en todo el país con información de detección) de 6,428 mujeres (1.1%) se asociaron con al menos un anticuerpo materno para glóbulos rojos. Los anticuerpos del sistema Rhesus fueron los más comunes (33,3 por 10.000 nacimientos), seguidos del sistema de Lewis (17.6 / 10.000), el sistema MNS (9.4/10.000) y los anticuerpos del sistema Kell (7.0/10.000). De los 8,141 nacimientos que fueron anticuerpos positivos, 15.9% fueron positivos para anti-D. Los anticuerpos no anti-D más frecuentes fueron anti-Lea (13.9/10,000), anti-E (13.0/10,000), anti-M (8.0 / 10,000) y anti-K (5.8 / 10,000). Se detectaron múltiples anticuerpos en 877 nacimientos (10.8% de todos los nacimientos con anticuerpos positivos) de 732 mujeres. Guardando estrecha relación con el desarrollo de enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido.

Desde la práctica de profilaxis con gammaglobulina anti-D a todas las mujeres D negativas que tienen posibles eventos de sensibilización durante el embarazo (por ejemplo, amniocentesis, desprendimiento de placenta, trauma materno, muerte fetal) y dentro de las 72 horas del nacimiento a mujeres que dan a luz neonatos D-positivos ha sido un tratamiento estándar.

Los anticuerpos anti-C, Kell y E pueden estar asociados con una enfermedad hemolítica tan grave como la que se encuentra en embarazos sensibilizados a Rh.

La enfermedad hemolítica fetal significativa es menos probable, pero posible, con varios de los otros anticuerpos de globulos rojos atípicos (C, c, D, d, E, e, Fya, Jka, K, Fyb, Jkb, Lea, Leb, P1, M, N y S), razón por la que es necesario buscar su asociación con la severidad de la anemia fetal.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los aloanticuerpos tipo inmunoglobulina G (IgG) de globulos rojos producidos por la madre se transportan activamente a través de la placenta hasta la circulación fetal. Una vez en la circulación fetal, los anticuerpos se unen a los glóbulos rojos fetales, lo que lleva a su destrucción y causa anemia del feto e ictericia neonatal.

Las formas graves de la enfermedad hemolítica del recién nacido (por sus siglas, EHFRN) se han vuelto menos comunes en los países desarrollados gracias a la detección universal de anticuerpos v.s. antígenos en globulos rojos fetales, la mejor atención prenatal de los embarazos aloinmunizados, la profilaxis de Ab α Rh prenatal y postnatal, así como los avances en el tratamiento de recién nacidos afectados, incluida la fototerapia, las transfusiones intrauterinas y las transfusiones de intercambio. Sin embargo, el EHFRN sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad perinatal en los países menos desarrollados.

Aproximadamente 43 de los 300 antígenos de globulos rojos enumerados por la Sociedad Internacional de Transfusión de Sanguínea causan EHFRN, pero algunos tienen más probabilidades de estar asociados con la hemólisis que otros. Se sabe desde hace tiempo que los anticuerpos anti-D son los aloanticuerpos de globulos rojos más probables para causar EHFRN grave. Estudios han demostrado que la combinación de anti-D con otro anticuerpo puede tener un efecto sinérgico y causar una forma más grave de EHFRN. Desde la implementación de la profilaxis con gammaglobulina anti-D, ha habido un cambio hacia otras especificidades de aloanticuerpos, que incluyen anticuerpos contra Kell (K) y otros antígenos de Rhesus, especialmente C.

Los anticuerpos contra el antígeno K difieren de aquellos contra otras especificidades, porque el anti-K no solo se dirige a los glóbulos rojos maduros, sino que también se une a las células precursoras de glóbulos rojos en el feto, suprimiendo la hematopoyesis fetal. Por lo tanto, la anemia en fetos/recién nacidos afectados puede ser desproporcionada a la magnitud –mejor dicho al título- del anticuerpo K en el plasma materno.

Surgiendo la siguiente interrogante: ¿Cuál es la asociación de los títulos de los anticuerpos irregulares (C, c, D, d, E, e, Fya, Jka, K, Fyb, Jkb, Lea, Leb, P1, M, N y S) con la severidad de la anemia fetal?



HIPÓTESIS

Sí los títulos de los anticuerpos C, c, D, d, E, e, Fya, Jka, K, Fyb, Jkb, Lea, Leb, P1, M, N y S son de riesgo, entonces la asociación con la severidad de anemia fetal y del recién nacido será mayor.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la asociación de los títulos de anticuerpos contra los antígenos eritrocitarios fetales (C, c, D, d, E, e, Fya, Jka, K, Fyb, Jkb, Lea, Leb, P1, M, N y S), con la severidad de anemia fetal y del recién nacido, en pacientes embarazadas tratadas en el servicio de Medicina Materno Fetal del C.M.N. 20 de Noviembre.

ESPECÍFICOS

- Identificar los títulos de los anticuerpos irregulares (C, c, D, d, E, e, Fya, Jka, K, Fyb, Jkb, Lea, Leb, P1, M, N y S).
- Determinar las condiciones perinatales de pacientes con isoimmunización por anticuerpos irregulares.
- Asociar los títulos de los anticuerpos irregulares con el desarrollo de anemia fetal y EHFRN



MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Transversal

ESTRATEGIA DE TRABAJO

Toda vez que la paciente aceptó participar en el estudio y cumplió con los criterios de inclusión establecidos se procedió de la siguiente manera:

a) Procesamiento de Muestras sanguíneas

Se realizó a la madre la determinación sanguínea en la semana 28 y 36 de gestación, por QBP capacitado para realizar venopunciones periféricas bajo el siguiente procedimiento:

Previa asepsia y antisepsia de la zona de venopunción con torundas impregnadas con alcohol isopropílico del 96^o, se tomaron muestras sanguíneas por venopunción por vacío con equipo desechable por sistema Vacutainer BD®, con la seguridad necesaria para la manipulación de material biológico potencialmente infeccioso como lo son guantes de latex esteriles y lentes de protección de plástico, un tubo con anticoagulante con EDTA de 4ml y dos tubos sin anticoagulante de 6ml cada uno; todos los procedimientos de obtención y manejo de muestras sanguíneas se realizaron bajo los procedimientos descritos en la NOM-253-SSA1-2012, para disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Se realizó separación del suero de los tubos sin anticoagulante por medio de centrifugación y se trasladará el suero a tubo de plástico. Las muestras fueron conservadas a 4°C y posteriormente trasladadas al laboratorio de Inmunohematología del Banco de Sangre del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en red fría con anticongelantes para mantener una temperatura promedio de 4°C en bolsa isotérmica con envasado triple y etiquetado de sustancias, bajo las recomendaciones WHO/HSE/EPR/2008 Guía sobre la reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2009-2010, NOM-007-SCT2-2002 para el marcado de envases y embalajes destinados al transporte de sustancias, materiales y residuos peligrosos.

Determinación de grupo ABO y Rh por técnica en tubo, con dilución de eritrocitos entre 2 y 5% de una muestra de sangre con anticoagulante EDTA para la realización de grupo directo y determinación de Rh y con suero del paciente para el grupo inverso como descrito en la NOM-253-SSA1-2012 para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Posteriormente se realizó escrutinio de anticuerpos irregulares de manera automatizada (IH-1000 BioRad®)



en tarjeta de columnas de gel (ID-Card LISS/Coombs BioRad®) usando panel de tres células (ID-DiaCell I, ID-DiaCell II, ID-DiaCell Dia). En caso de escrutinio de anticuerpos irregulares positivos, se realizará la determinación de especificidad del anticuerpo por medio de rastreo de anticuerpos irregulares en columnas de gel usando el “Panel de Identificación de 10 células de anticuerpos irregulares del CMN SXXI”.

Los residuos generados durante el protocolo fueron dispuestos bajo la serie de actividades descritas en la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002 para la protección ambiental, salud ambiental, residuos peligrosos biológico-infecciosos, clasificación y especificaciones de manejo.

DEFINICION DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN

Todas las pacientes embarazadas atendidas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre para seguimiento y resolución obstétrica durante el periodo comprendido entre el mayo de 2019 y noviembre de 2019.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes embarazadas de 28 semanas, independientemente de su historia obstétrica.
- Que se encuentren en edad fértil.
- Mayores de 18 años.
- Sin importar el número de gestas previas, con o sin abortos anteriores.
- Hemotipo y Rh indistinto.
- Anti D positivas.
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.
- Pacientes derechohabientes del ISSSTE, atendidas por el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el periodo señalado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Embarazo gemelar.
- Pacientes con prueba de antiglobulina humana directa positiva.
- Antecedente de aplicación de inmunoglobulina anti D.



- Pacientes con enfermedades autoinmunes independientemente del estado actual de la enfermedad.
- Pacientes receptoras de cualquier organo.
- Pacientes con Cáncer.
- Pacientes con resultados positivos para VIH, VHC y VHB.
- Pacientes con expediente clínico incompleto.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes con muestras sanguíneas inadecuadas para su analisis (volumen insuficiente, coagulado, icterico, hemolizado).
- Pacientes con alguna malformación fetal sospechada por ultrasonido.
- Pacientes que decidan abandonar el estudio en cualquier momento.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestreo no probabilístico por conveniencia, serie de casos consecutivos de pacientes derechohabientes del ISSSTE, atendidas por el servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de mayo de 2019 a noviembre de 2019

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Edad Materna	Cuantitativa nominal	Años	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Peso pregestacional	Cuantitativa nominal	Kilogramos	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Talla	Cuantitativa nominal	Metros	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney



IMC	Cuantitativa nominal	Kg/m ²	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Determinación de grupo sanguíneo	Cualitativa ordinal	ABO y Rh	Frecuencias y porcentajes; Ch^2 , test exacto de Fisher
Determinación de Anticuerpo C	Cuantitativa nominal	Titulos de riesgo $\geq 1:8$	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Determinación de Anticuerpo c	Cuantitativa nominal	Titulos de riesgo $\geq 1:8$	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Determinación de Anticuerpo D	Cuantitativa nominal	Titulos de riesgo $\geq 1:16$	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Determinación de Anticuerpo d	Cuantitativa nominal	Titulos de riesgo $\geq 1:32$	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Determinación de Anticuerpo E	Cuantitativa nominal	Titulos de riesgo $\geq 1:32$	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Determinación de Anticuerpo e	Cuantitativa nominal	Titulos de riesgo $\geq 1:32$	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Determinación de Anticuerpo Fya	Cuantitativa nominal	Titulos de riesgo $\geq 1:32$	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Determinación de Anticuerpo Jka	Cuantitativa nominal	Titulos de riesgo $\geq 1:32$	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Determinación de Anticuerpo K	Cuantitativa nominal	Titulos de riesgo $\geq 1:32$	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Determinación de Anticuerpo Fyb	Cuantitativa nominal	Titulos de riesgo $\geq 1:32$	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Determinación de Anticuerpo Jkb	Cuantitativa nominal	Titulos de riesgo $\geq 1:32$	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Determinación de Anticuerpo Lea	Cuantitativa nominal	Titulos de riesgo $\geq 1:32$	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney



Determinación de Anticuerpo Leb	Cuantitativa nominal	Titulos de riesgo $\geq 1:32$	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Determinación de Anticuerpo P1	Cuantitativa nominal	Titulos de riesgo $\geq 1:32$	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Determinación de Anticuerpo M	Cuantitativa nominal	Titulos de riesgo $\geq 1:32$	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Determinación de Anticuerpo N	Cuantitativa nominal	Titulos de riesgo $\geq 1:32$	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Determinación de Anticuerpo S	Cuantitativa nominal	Titulos de riesgo $\geq 1:32$	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
VSM-ACM	Cuantitativa	MoM	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Patologías maternas agregadas	Cualitativa	Descripción de comorbilidades maternas	Frecuencias y porcentajes; <i>Ch²</i> , test exacto de Fisher
Vía de resolución obstétrica	Cualitativa	Parto / Cesarea	Frecuencias y porcentajes; <i>Ch²</i> , test exacto de Fisher
Peso al nacer	Cuantitativa	Gramos	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Apgar	Cuantitativa	De acuerdo a la escala	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Capurro	Cuantitativa	De acuerdo a la evaluación	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Hb al nacimiento	Cuantitativa	mg/dL	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Bilirrubina total al nacimiento	Cuantitativa	U/L	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
Bilirrubina directa al nacimiento	Cuantitativa	U/L	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney



Bilirrubina indirecta al nacimiento	Cuantitativa	U/L	Media y desviación estándar; Prueba <i>t</i> de Student, <i>U</i> de Mann-Whitney
-------------------------------------	--------------	-----	---

ANÁLISIS DE DATOS

De acuerdo a los hallazgos se analizaron las características de las pacientes con respecto a los títulos de anticuerpos para la isoimmunización por anticuerpos irregulares.

Estadística descriptiva: mediante el cálculo de promedios y desviaciones estándar para las variables cuantitativas; frecuencias y proporciones en las variables cualitativas

Estadística inferencial: para las variables cuantitativas pruebas paramétricas *T* de student y pruebas no paramétricas Wilcoxon, ANOVA de medidas repetidas con prueba PostHoc Scheffe, prueba no paramétrica Friedman. Para las variables cualitativas se emplea prueba chi cuadrada o exacta de Fisher en aquellos casos en que los valores esperados fueron menor de cinco.

Todos los valores de *p* para comparaciones fueron calculados a dos colas y considerados como significativos cuando $p < 0.05$. Se usó el paquete estadístico SPSS v22.0 en todos los cálculos.

CONSIDERACIONES ETICAS

Apegado a los principios emanados de la 18ª asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la 29ª asamblea en Tokio, Japón en 1975 y la 59ª en Seúl Corea 2008 en donde se contempla la investigación médica (Investigación Clínica).

De acuerdo a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en su Artículo 17, establece que este estudio es categoría II de los procesos de investigación, por lo que se plantea una investigación "con riesgo mínimo" ya que se realizará extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de una vez a la semana y volumen máximo de 20 ml. Motivo por el cual todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio firmaron la Carta de Consentimiento Informado en la cual se describieron los aspectos básicos sobre su participación en el estudio.



El protocolo fue sometido al Comité Local de Investigación en Salud del Centro Médico 20 de Noviembre del ISSSTE, obteniendo el numero de registro 341.2019.

La información fue manejada por grupos con el fin de garantizar la confidencialidad de los pacientes. Se omitió el empleo de nombres propios. La información fue utilizada solo con el propósito de la investigación. La salud y seguridad de los pacientes fue prioritaria al interés de la investigación.



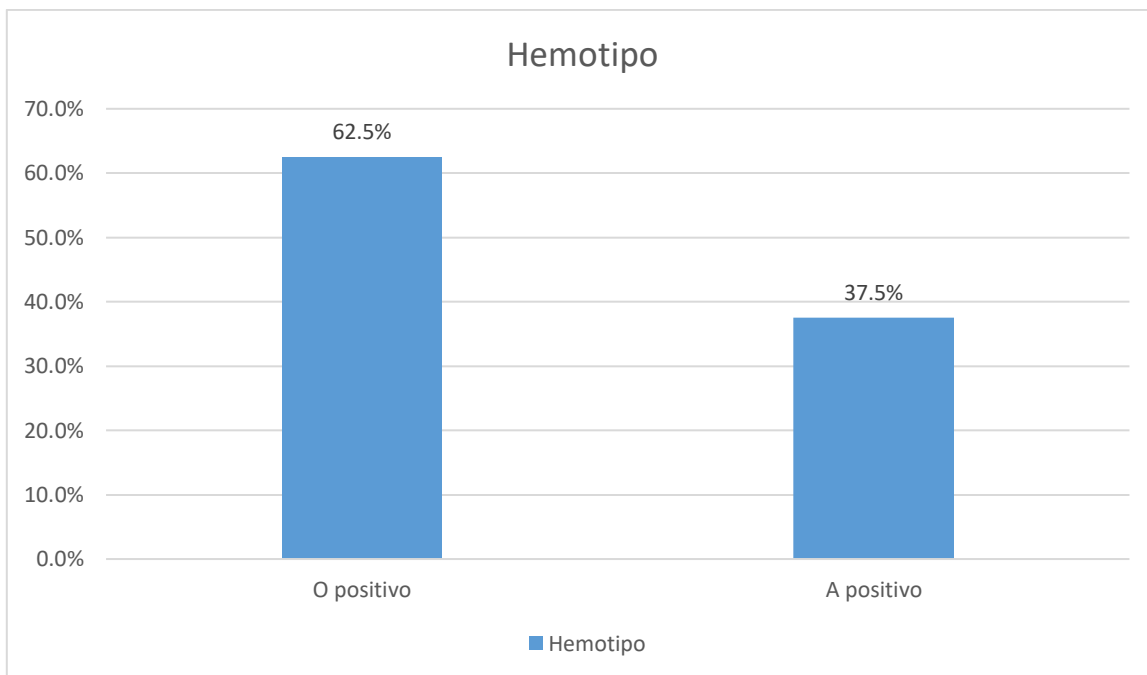
RESULTADOS

Hasta el momento se han incluido 8 pacientes de las cuales se obtuvieron las siguientes condiciones sociodemográficas. (Cuadro 1)

Variable	Promedio
Edad (años)	30.25 ± 5.84
Peso (kg)	72.50 ± 11.26
Talla (m)	1.67 ± 0.09
IMC (kg/m ²)	25.84 ± 3.87
Edad Gestacional (semanas)	27.4 ± 0.4

Cuadro 1. Características sociodemográficas del grupo estudiado.

El hemotipo con mayor prevaencia es el O positivo, con una descripción en porcentaje como se describe a continuación. (Grafica 1)



Hasta el momento no se ha encontrado ningún anticuerpo irregular en las pacientes estudiadas, así como también no se cuenta con resultados perinatales; el estudio continúa en proceso.



DISCUSIÓN

Este es el primer informe mexicano de un estudio de cohorte prospectivo sobre la epidemiología de los aloanticuerpos, distintos del anti-D, en el embarazo y sobre la efectividad de un único programa general de detección en el primer trimestre para dichos anticuerpos. No encontramos prevalencia de anticuerpos positivos.

La comparación de nuestros resultados con otros estudios se ve obstaculizada por el hecho de que los protocolos de detección son heterogéneos o inexistentes o que faltan las definiciones de un aloanticuerpo clínicamente relevante y, lo más importante, por el uso de poblaciones de estudio de alto riesgo preseleccionadas con un relación desconocida con la prevalencia en el nivel de población general¹⁹⁻²⁴.

Nuestro estudio no se puede comparar con dos estudios suecos regionales^{25,26} en poblaciones no seleccionadas, en las que se aplicaron protocolos de detección ligeramente diferentes. Las prevalencias de aloanticuerpos clínicamente relevantes distintos de anti-D en estos estudios fueron 0.24 por ciento (188 / 778,300) y 0.15 por ciento (171 / 111,939), respectivamente; no está claro si solo se incluyeron embarazos en riesgo, pero suponemos que este es el caso, teniendo en cuenta la proporción de niños con antígeno negativo y la prevalencia de aloanticuerpos de las diferentes especificidades. Las prevalencias de EHFRN severa, debido a anticuerpos distintos de anti-D, fueron 0.03 y 0.02 por ciento, respectivamente.

La sensibilidad observada del programa de cribado holandés para detectar EHFRN grave, causada por anticuerpos distintos de anti-D, con un cribado único en el primer trimestre fue aproximadamente del 75 por ciento, para lo cual no pudimos encontrar estimaciones comparables. Para aumentar la sensibilidad, se podría considerar una segunda evaluación en el embarazo. Sin embargo, en la literatura no se detectaron casos de EHFRN grave en un segundo examen de mujeres D +, probablemente debido al pequeño número de mujeres incluidas.²⁷⁻²⁹

En el 7 por ciento de los embarazos, más tarde en el embarazo se detectaron "nuevos" anticuerpos adicionales, de los cuales el 70 por ciento probablemente se desarrolló debido a la exposición a las células fetales con antígeno positivo durante el embarazo actual. Esto confirma una alta tasa de aloinmunización adicional en pacientes que ya están inmunizados, es decir, después de una transfusión de sangre³⁰ e IUT³¹.



CONCLUSIONES

Concluimos que un solo examen de aloanticuerpos eritrocíticos del primer trimestre detecta el importante problema de salud de EHFRN grave, asociado con anticuerpos distintos de anti-D (en particular por anti-K y anti-c), con una sensibilidad de 75 por ciento. Asumiendo la aceptabilidad profesional y organizacional, este programa parece justificado como parte de la atención prenatal de rutina. El rendimiento podría incluso aumentar al introducir pruebas repetidas de mujeres embarazadas con c.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zimmermann R, Durig P, Carpenter R, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunization: A prospective, multicenter trial with intention to treat. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:746-52.
2. Mari G, for the collaborative group for doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses. Noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
3. Abdel-Fattah S, Soothill P Carroll S, Kyle P. Noninvasive diagnosis of anemia in hydrops fetalis with the use of middle cerebral artery Doppler velocity *Am J. Obstet Gynecol* 2001 Dic. 185(6): 1411-15.
4. Picklesimer AH, Oepkes D, Moise KJ Jr, Kush ML, Weiner CP, Harman CR, Baschat AA. Determinants of the middle cerebral artery peak systolic velocity in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(5):526.e1.
5. Pretlove SJ, Fox CE, Khan KS, Kilby MD. Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2009;116(12):1558.
6. McEwan A, *Fetal anaemia, Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine,*
7. Acevedo S., Guzmán M, Gallardo J, Velásquez V, Benavides J. Ultrasonido doppler para detección Rh: una revisión sistemática *Rev Mexicana de Ginecología y Obstetricia* 2005 May; 73(5): 234-44.
8. Borreal A. Pereira A., Fortuny A. Martínez J. Puerto B. Borobio V, Cararach V. Transfusión intravascular fetal en el tratamiento de la isoimmunización *Prog. Obstet Ginecol* 2005, 48(4) 179-85.
9. DeCherney A. Nathan L. Complicaciones tardías en el embarazo. Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos. Editorial Manual Moderno, 2003; 8 Edición: 327-31.
10. Gable S, Niebyl J, Leigh J. Aloimmunización en el embarazo. *Obstetricia de bolsillo.* Editorial Marbán, 2006; 4 Edición: 893-915.
11. Hernández E., Ahued J. Sangrado transvaginal durante el embarazo, como factor de riesgo para isoimmunización al antígeno Rhesus-D. *Salud pública de México* 2003 Nov, 45(6) 492-96.
12. Kirham C. Harris S, Grzybowski S. Evidence-Based Prenatal Care; Part I. General prenatal care and counselling issues. *American family physician* 2005 Abr; 71(7): 1307-16. 8.



13. Kumar S, Regan E Management of pregnancies with RhD alloimmunization. *BMJ* 2005 May; 330(28) 1255-58.
14. Moise Kenneth. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *American College of obstetrician and gynecologists* 2002 Set, 100(3): 600-10.
15. Moise Kenneth. Red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Seminars in haematology* 2005 Jul; 42(3): 169-178.
15. Oepkes D. Seaward G. Vandebussche F, Windrim R. Kingdom J, Beyene J, Kanhai H, Ohlsson A. Ryan G. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *The New England Journal of Medicine* 2006 Jul, 355(2) 156-64.
16. Omeñaca E, Mendizábal C. Enfermedad hemolítica del recién nacido. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría: 91-95. www.aeped.es/protocolos/neonatologia/hemolitica-m.pdf
17. Rodríguez A Hernández D. Caldefornas J. Enfermedad Hemolítica del recién nacido. *Revista hematológica de España* 2004 Oct. 89(1): 31-6.



ANEXOS

ANEXO I. CARTA DE CONCENTIMIENTO

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

NOMBRE DEL ESTUDIO: Escrutinio de anemia intrauterina secundaria a isoimmunización por anticuerpos irregulares maternos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Ciudad de México a ___ de _____ de 2019

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimada Señora: _____, se le invita a participar en el estudio **“Escrutinio de anemia intrauterina secundaria a isoimmunización por anticuerpos irregulares maternos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre”**, que se desarrollará en el C.M.N. “20 de Noviembre”, cuyo objetivo será detectar los niveles de anticuerpos en la sangre de la madre y su asociación con la presencia de anemia del bebe.

Su médico evaluará si usted cumple con los criterios necesarios para ingresar en este estudio, de acuerdo a su historia clínica y examen físico, recibirá información frecuente sobre la evolución de su embarazo hasta que termine; sí usted reúne los requisitos necesarios su participación en el estudio consistirá en que se le realizarán estudios de laboratorio tales como la detección de anticuerpos irregulares en la semana 28 y 36 de embarazo; esto mediante una muestra sanguínea por punción de uno de sus brazos, se obtendrá una muestra de 20 ml en ambas ocasiones y se evaluará con la correlación ultrasonográfica del desarrollo de anemia fetal durante su seguimiento por el servicio de Medicina Materno Fetal

BENEFICIOS: Mediante la determinación del método más fiable, podemos lograr un diagnóstico expedito de anemia fetal por isoimmunización para lograr un tratamiento temprano y evitar las complicaciones que el padecimiento representa.



RIESGOS: Puede que usted presente dolor y/o moretones en el sitio de punción. Sin embargo, el objetivo del estudio no implica ningún riesgo para su bebé.

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MEDICO: Debido a los riesgos que este estudio pudiera implicar, los investigadores y el CMN “20 de Noviembre” nos comprometemos a proporcionar el tratamiento a cualquiera de los efectos adversos que pudieran presentarse en su caso en particular.

PARTICIPACIÓN: Su participación es **VOLUNTARIA**, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el C.M.N. “20 de Noviembre”, si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

MANEJO DE LA INFORMACIÓN: En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley como licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, las muestras biológicas obtenidas, cuestionarios, etc., no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad.

Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE. Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Domicilio.

TESTIGOS: _____



(1) Nombre y firma

(2) Nombre y firma

Parentesco: _____

Parentesco: _____

Domicilio. _____

Domicilio. _____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: Dr. Michel Dassaejv Macías Amezcua le he explicado a la Sra _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Yo Dr. Michel Dassaejv Macías Amezcua, acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Dr. Fernando Escobedo Aguirre. Jefe del Servicio de Medicina Materno Fetal.

Teléfono de contacto: 52005003 Ext. 14304

Ccp. Participante

Ccp. Archivo

ANEXO II. AVISO DE PRIVACIDAD

AVISO DE PRIVACIDAD

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Escrutinio de anemia intrauterina secundaria a isoimmunización por anticuerpos irregulares maternos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.



Número de registro:

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles sobre el tratamiento que se le dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección:

Nombre: Dr. Fernando Escobedo Aguirre. Jefe del Servicio de Medicina Materno Fetal.

Domicilio: Av. Félix Cuevas No. 540, Colonia Del Valle, C.P. 03100. Delegación Benito Juárez. Ciudad de México.

Teléfono: 52005003 Ext. 14304 Correo electrónico: mmf20nov@hotmail.com

Su información personal será utilizada con la finalidad de mantener contacto con usted para informarle cambios de fecha, horarios, consultas médicas, proporcionar información sobre exámenes practicados, información sobre su padecimiento, evaluar la calidad del servicio brindado etc. para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: nombre de usted, fecha de nacimiento, estado civil, domicilio, correo electrónico, número de teléfono particular, de trabajo o celular, estos datos son considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomarán para ello serán: utilización de códigos y número de expedientes y se almacenarán en: archivo electrónico a cargo del investigador principal.

Los datos que usted nos proporcione no serán compartidos con otras instancias o instituciones y únicamente serán usados por el equipo de investigadores para este proyecto.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el/ la investigador responsable el Dr. Fernando Escobedo Aguirre, o con la Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN "20 de Noviembre", Mtra. Erika Graciela Meza Dávalos. Tel. 52003544.



ESCRUTINIO DE ISOINMUNIZACION POR ANTICUERPOS IRREGULARES MATERNOS EN EL
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

DECLARACION DE CONFORMIDAD: Manifiesto estar de acuerdo con el
tratamiento que se dará a mis datos personales

Nombre y firma del paciente: _____

Fecha: _____