



## LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO

### *The disease of the blood of the newborn*

**Autores:** Roxana Peña Figueredo<sup>1</sup>, Roger Alejandro Gámez Cutiño<sup>2</sup>, Osmani Alexander Álvarez Silveira<sup>3</sup>

Tutor: Yordanis Rafael Figueredo Torres<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de la Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo de la carrera de Medicina. 2do año. Ayudantía: en Terapia Intensiva. #: 56199740. Correo: [iraidaleonorft@nauta.cu](mailto:iraidaleonorft@nauta.cu). Autor Principal. <https://orcid.org/0000-0002-4389-0408>.

<sup>2</sup> Estudiante de la Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo de la carrera de Estomatología. 1 er año. # 51134533. correo: [rogergamez@nauta.cu](mailto:rogergamez@nauta.cu). <https://orcid.org/0000-0001-7211-4179>.

<sup>3</sup>.Estudiante de 1er año de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo "Celia Sánchez Manduley". # 58583764, email [osmanialvare3101@gmail.com](mailto:osmanialvare3101@gmail.com) . <https://orcid.org/0000-0003-0921-4163>

<sup>4</sup> Yordanis Rafael Figueredo Torres. Profesor Informática, Facultad de Ciencias Médicas. "Celia Sánchez Manduley". Máster en Ciencia de la Educación, Investigador agregado. Profesor Auxiliar. Email: [yordanis79@infomed.sld.cu](mailto:yordanis79@infomed.sld.cu). <https://www.orcid.org/0000-0001-7113-1035>

Provincia: Granma. Municipio: Manzanillo.

### **Resumen**

La enfermedad hemolítica perinatal (EHPN) es una afección inmunológica aloimmune contra antígenos de origen paterno presentes en los hematíes fetales y del recién nacido. Se han reportado numerosos aloanticuerpos dirigidos contra antígenos eritrocitarios como causa de la EHPN, más frecuentemente los del sistema ABO y Rh. La EHPN por el sistema Rh (EHPN-Rh) suele ser severa, en particular por el antígeno D. Es muy común encontrar el anti-D asociado con otros anticuerpos Rh (C, E, de título menor). El anticuerpo anti-c por sí solo puede producir EHPN severa. Los avances en la prevención de la inmunización por el antígeno D han disminuido la incidencia de esta enfermedad. La EHPN por ABO (EHPN-ABO) ha sido siempre más frecuente, pero su relación con muerte fetal o neonatal es menor que la de la EHPN-Rh. En este tipo de EHPN los anticuerpos están preformados.

Las subclases de IgG, predominantes en esta enfermedad son las IgG1 y las IgG3. A la luz de los conocimientos actuales, el diagnóstico de esta enfermedad puede efectuarse precozmente, es posible incluso hacerlo antes del nacimiento e indicar la transfusión fetal intrauterina como método de salvamento de los fetos con hematocritos (Hto) menores o iguales al 30 %. En los recién nacidos se emplean la fototerapia y la exanguinotransfusión para disminuir los niveles séricos de bilirrubina producida por la hemólisis y evitar el kerníctero. Siempre que se sospeche la enfermedad deberá actuarse con rapidez y precisar los anticuerpos involucrados, para de esta forma disminuir su incidencia y morbimortalidad.

**Palabras clave:** Inmunidad, embarazo, citocinas, linfocitos, anticuerpos.

### **Summary:**

Perinatal hemolytic disease (PND) is an alloimmune immunological condition against antigens of paternal origin present in fetal and newborn red blood cells. Numerous alloantibodies directed against erythrocyte antigens have been reported as a cause of EHPN, most frequently those of the ABO and Rh system. EHPN due to the Rh system (EHPN-Rh) is usually severe, particularly due to the D antigen. It is very common to find anti-D associated with other Rh antibodies (C, E, lower titer). The anti-c antibody alone can produce severe EHPN. Advances in preventing D antigen immunization have decreased the incidence of this disease. EHPN due to ABO (EHPN-ABO) has always been more frequent, but its relationship with fetal or neonatal death is less than that of EHPN-Rh. In this type of EHPN the antibodies are preformed. The predominant subclasses of IgG in this disease are IgG1 and IgG3. In the light of current knowledge, the diagnosis of this disease can be made early, it is even possible to do it before birth and indicate intrauterine fetal transfusion as a salvage method for fetuses with hematocrit (Ht) less than or equal to 30%. In newborns, phototherapy and exchange transfusion are used to lower the serum levels of bilirubin produced by hemolysis and avoid kernicter. Whenever the disease is suspected, act quickly and specify the antibodies involved, in order to reduce its incidence and morbidity and mortality.

Key words: Immunity, pregnancy, cytokines, lymphocytes, antibodies.

## **INTRODUCCIÓN**

En 1609, la partera Louyse Bourgeois, describió en la prensa laica francesa el nacimiento de gemelos. El primero, fue una niña hidrópica que murió a las pocas horas del nacimiento. El segundo gemelo fue un niño, que nació bien, pero en las primeras horas de vida presentó un íctero intenso y en posición de opistótonos falleció.<sup>1, 2</sup>

En 1932, Diamond, Blackfan y Batty unificaron todos estos síndromes en una entidad que llamaron Erythroblastosis foetalis.<sup>2</sup> En 1939, Levine y Stetson reportaron una reacción postransfusional en una mujer después del parto de un niño hidrópico. La madre presentó una hemorragia posparto y fue transfundida con sangre de su esposo. Levine demostró que la paciente tenía un anticuerpo que aglutinaba las células del esposo y postuló que se había inmunizado contra un antígeno fetal heredado del padre.<sup>3, 4</sup>

En 1940, Landsteiner y Wiener determinaron el antígeno responsable y realizaron experimentos donde reportaron que el suero procedente de conejos previamente inmunizados con células rojas de monos rhesus contenía un anticuerpo que aglutinaba el 85 % de los hematíes de sujetos caucasianos. Tales sujetos fueron llamados rhesus positivos (Rh positivos). El 15 % restante presentaba células que no aglutinaban con este suero y a estas se les llamó rhesus negativos (Rh negativo).<sup>5</sup>

Desde entonces hasta la fecha han ocurrido grandes progresos en el conocimiento de los grupos sanguíneos que han permitido precisar que la EHPN no sólo se debe a anticuerpos contra el antígeno D, sino que también están involucrados otros antígenos del sistema Rh, el sistema ABO y de otros sistemas antigénicos; con los avances científicos en el diagnóstico, profilaxis y tratamiento de esta entidad se ha logrado disminuir su incidencia y morbimortalidad.

En el mundo la eritroblastosis fetal afecta entre 80/100.000 individuos por año, esto se debe a la generación de anticuerpos maternos ante una incompatibilidad sanguínea, lo que ocasiona una destrucción de los glóbulos rojos fetales.

En el año 2020, se realizó un estudio en Cuba sobre la hiperbilirrubinemia neonatal agravada. En este estudio, determinaron que la incidencia de esta patología era del 3,67% con un predominio en los recién nacidos con hermanos con antecedentes de ictericia. El tiempo de aparición fue de 48 a 72 horas en el 76,87% de los recién nacidos, las causas

no fueron determinadas y solo se relacionó la hiperbilirrubinemia con el nacimiento pretérmino y el bajo peso al nacer.

En el periodo comprendido entre 2019-2020 el Hospital Ginecobstétrico Materno-Infantil "Fe del Valle Ramos" refleja una incidencia de aproximadamente 118 casos de eritroblastosis fetal en la provincia de Granma; sin embargo en Manzanillo dicha tasa se comporta con una incidencia alta con un valor de alrededor de 53 casos en el periodo estudiado, lo que responde a un 45% del total de casos en la provincia Granma.

### **Caso problémico:**

En tu consultorio atiendes un lactante con el antecedente de haber realizado una eritroblastosis fetal. Sospechas que su madre se sensibilizó a los antígenos D del feto por insuficiencias en su seguimiento profiláctico durante el embarazo o en los embarazos o abortos anteriores.

### **Problema práctico.**

Las insuficiencias en los conocimientos teórico prácticos sobre la eritroblastosis fetal, impiden la correcta comprensión de este contenido en los estudiantes de Medicina.

### **Problema científico.**

¿Cómo potenciar los conocimientos teóricos y prácticos de la eritroblastosis fetal, de forma tal, que capacite, a los estudiantes de Medicina, para que puedan comprender correctamente este contenido?

**Idea a defender.** La implementación de una revisión bibliográfica sobre la eritroblastosis fetal, permitirá capacitar a los estudiantes de Medicina para la correcta comprensión de este contenido.

**Objetivo General** Describir la Eritroblastosis fetal con el Sistema Inmunológico así como su Inmunopatogenia.

## **DESARROLLO**

La eritroblastosis o Enfermedad hemolítica del Recién Nacido (EHRN) es una anemia hemolítica del feto o del recién nacido, causada por transmisión transplacentaria de anticuerpos específicos de la madre contra la membrana eritrocitaria fetal generalmente secundaria a una incompatibilidad entre el grupo sanguíneo de la madre y el del feto. <sup>1-6</sup> Esta enfermedad llamaba poderosamente la atención a Coombs, Race y Mourant, quienes no se explicaban la muerte fetal intrauterina o la muerte neonatal de pacientes quienes compartían con sus madres el mismo grupo sanguíneo. Al descubrirse el sistema Rh el panorama se les fue aclarando pues las madres carecían del antígeno, que lo poseían el padre y el recién nacido muerto.

### **Síntomas**

Lo más preocupante de este trastorno es que los anticuerpos de la madre atacan y destruyen los glóbulos rojos del feto (hemólisis), y esto da por resultado que se vuelva anémico. Como consecuencia el cuerpo del feto intenta producir más glóbulos rojos de forma más rápida, para compensar la deficiencia producida por la hemólisis inmune, esto hace que sus órganos se agranden, siendo perjudicial para su desarrollo. Los nuevos glóbulos rojos llamados eritroblastos, que no dejan de ser tan solo precursores de eritrocitos, generalmente son inmaduros e incapaces de cumplir la función de los glóbulos rojos maduros.<sup>6</sup>

Además de esto, la destrucción de tantos glóbulos rojos produce una sustancia llamada bilirrubina que es difícil eliminar para los fetos. Es posible que la bilirrubina se acumule en su sangre, tejidos y fluidos corporales, trastorno que se denomina hiperbilirrubinemia. La hiperbilirrubinemia torna la piel, los ojos, y los tejidos del bebé amarillentos, produciendo un estado llamado ictericia. En casos severos, la bilirrubina también puede acumularse en el cerebro y provocar una enfermedad neurológica grave que se llama kernicterus. En casos extremos, cuando la cantidad de glóbulos rojos eliminados es muy alta, puede causar la muerte del feto.<sup>7</sup>

### **Incompatibilidad Rh**

¿Qué es?

La sangre se clasifica según las diferentes combinaciones de las proteínas que se encuentran en la superficie de los glóbulos rojos, dando como resultado 4 grupos diferentes de sangre; A, B, AB y O. También se debe de tomar en cuenta la presencia o ausencia de otra proteína conocida como Rh.<sup>8</sup>

### **Causas**

Esto sucede cuando una mujer con sangre Rh negativa y un hombre Rh positivo, conciben un hijo, que hereda el factor de su padre. En este caso, es posible que algunos de los glóbulos rojos de la sangre (Rh Positiva) del bebé, penetren en el flujo sanguíneo de la madre durante el embarazo y, principalmente, durante el parto. Cuando los glóbulos rojos del bebé se mezclan con los de la madre, pueden ser detectados como sustancias extrañas, lo que puede desencadenar una respuesta inmunológica de la madre en contra del bebé, produciendo anticuerpos para destruir los glóbulos rojos diferentes (Rh Positivos), este proceso también es conocido como sensibilización.<sup>9</sup>

### **Linfocitos T**

Los linfocitos T más estudiados en el embarazo son los linfocitos T reguladores, se les ha propuesto como moduladores de la respuesta inmunológica de la madre. Durante el primer trimestre de embarazo existe un incremento de células T reguladoras CD4+CD25+, se ha propuesto que la función de estas células es la regulación del proceso de implantación. En abortos espontáneos se ha observado una disminución en el número de las células T reguladoras en la decidua comparada con los niveles observados en los embarazos normales.<sup>28</sup> En mujeres con preeclampsia se ha demostrado que existe una disminución en los niveles de células T reguladoras.<sup>10</sup>

### **NKu.**

Las células inmunológicas más abundantes en la interfase materno-fetal son las NK uterinas, que constituyen aproximadamente el 70 % de todas las células inmunológicas presentes en éste tejido,<sup>5</sup> una de sus funciones es cooperar con el trofoblasto extravascular, así como el inicio del remodelado vascular para formar las arterias espirales, además son las encargadas de destruir mediante mecanismos citotóxicos las células infectadas por virus o las células malignas, asimismo liberan citocinas como el IFN y la IL-4. Sin embargo la población decidual de células NK disminuye durante la segunda mitad del embarazo.<sup>10</sup>

Durante el embarazo, el sistema inmune de la madre debe ser regulado para que el bebé no sea rechazado y para que el bebé pueda crecer dentro de ella. Lo interesante es que el bebé también desarrolla, a lo largo del embarazo, su propio sistema inmune.

Entonces, tenemos dos sistemas de defensa, de dos individuos diferentes, cohabitando en el cuerpo de la madre. Para que esto pueda ser posible, y no haya rechazo entre el sistema inmune de la madre y el del bebé, el sistema inmune de la madre es regulado, y el sistema inmune del bebé tarda en madurar. Por esto, cuando nace un bebé, su sistema inmune no está en las mejores condiciones. De hecho, el sistema inmune del bebé no alcanza todo su potencial hasta los dos años de vida.<sup>10 y 11</sup>

### **El sistema inmune del recién nacido**

El sistema inmune del recién nacido podría considerarse como inmaduro porque sus órganos, como los ganglios y el bazo, no están aún bien organizados al nacimiento. Además, algunas de sus células no tienen todos los receptores que se necesitan para montar adecuadas respuestas contra los microorganismos patógenos.

Al nacimiento, los recién nacidos no tienen un adecuado funcionamiento de las células que conocemos como "natural killers" (células asesinas naturales), ni de los linfocitos que llamamos "cooperadores" (son las células coordinadoras de las respuestas inmunitarias), los cuales nos protegen contra infecciones virales y bacterianas.<sup>12</sup>

### **Etiopatogenia de la ehpn**

La etiopatogenia de esta enfermedad está basada en la incompatibilidad de grupo sanguíneo materno-fetal, cuando los eritrocitos fetales poseen antígenos de origen paterno carentes en los glóbulos rojos de la madre. Esto origina el desarrollo de una respuesta inmunitaria en la madre, y paso de anticuerpos (del tipo IgG) a través de la placenta. Estos anticuerpos se unen a la membrana del hematíe fetal y facilitan su hemólisis (excepto en la EHPN por ABO (EHPN-ABO), donde los anticuerpos están preformados).<sup>13</sup>

En síntesis, para que la enfermedad se produzca es necesario:

1. Incompatibilidad de grupo sanguíneo materno-fetal.
2. Aloinmunización materna específica contra un determinado antígeno fetal.
3. Paso de anticuerpos maternos al organismo fetal.

4. Acciones derivadas de la unión de los anticuerpos maternos sobre los hematíes fetales.

### **Incompatibilidad de grupo sanguíneo materno-fetal**

La incompatibilidad de grupo sanguíneo materno-fetal se establece cuando un hijo hereda del padre un gen ausente en la dotación genética de la madre. Para que se produzca la EHPN es necesario que el antígeno codificado por el gen paterno sea capaz de poseer fuerza en su expresión y ocupar un gran número de sitios antigénicos sobre la membrana del hematíe. Estimular la formación de un anticuerpo de clase IgG, excepto en la EHPN-ABO. Los anticuerpos que con mayor frecuencia producen EHPN son los del sistema ABO y Rh.<sup>11, 12, 14, 16</sup>

### **EHPN-RH**

El estímulo antigénico puede producirse por:

Gestación: la placenta es una membrana activa y selectiva, cuyo carácter dinámico condiciona el tránsito en los 2 sentidos. El punto de contacto directo entre las circulaciones útero-feto-placentarias es el trofoblasto, unidad funcional compuesta del lado materno por la sangre del espacio intervelloso y del lado fetal por la de los capilares vellosos.

La isoimmunización o aloimmunización Rh se presenta cuando una mujer Rh negativa entra en contacto con un antígeno de la superficie de los eritrocitos Rh positivos del producto de la gestación, hasta ahora desconocidos. Es decir presenta incompatibilidad al factor Rh.<sup>(14)</sup>

### **Diagnóstico**

A la luz de los conocimientos actuales, el diagnóstico de esta enfermedad puede efectuarse con precisión, seguridad y precozmente; es posible incluso hacerlo antes del nacimiento, por lo tanto, existen 2 tipos de diagnósticos: el prenatal y el postnatal.<sup>15</sup>

### **Diagnóstico prenatal**

Es importante que se realice lo más pronto posible, para seguir la evolución del caso. Se debe proceder a:

Recogida del historial precedente.<sup>13,14,15</sup>



a) Obstétrico: historias de partos previos con recién nacidos hidrópicos,<sup>1</sup> ictericia en las primeras 24 horas después del parto, así como abortos en el primer trimestre del embarazo.

b) Hemoterápico: se debe recoger si la gestante ha sido transfundida con anterioridad y si se conocía su condición de Rh negativo, así como si presentó reacción a la transfusión.

### **Evidencias de incompatibilidad sanguínea entre los padres.**<sup>16</sup>

Investigar los sistemas ABO y Rh de los progenitores.

a) Sistema ABO: cuando la gestante es del grupo O y la pareja A ó B, existen posibilidades de EHPN.

b) Sistema Rh: las posibilidades son:

- La mujer Rh negativa y esposo Rh positivo. Es la condición clásica de Levine y la causa más frecuente de EHPN.

- La mujer es Rh positiva y esposo Rh negativo.

- Los padres son Rh positivos.

- Los padres son Rh negativos. Las mismas consideraciones hechas para el caso anterior son válidas aquí.

### **3. Evidencias de aloinmunización.**<sup>16,17</sup>

Es fundamental para el diagnóstico. A toda gestante Rh negativa o positiva se le deben investigar los anticuerpos irregulares; inicialmente a través de pruebas de pesquisaje (prueba de antiglobulina indirecta, PAI) y cuando el resultado sea positivo, se deberá investigar la especificidad y el título.

Cuando el título de anti-D sea inferior a 1/16 hasta el final de la gestación, hay pocas posibilidades de muerte fetal o neonatal. La EHPN será, por lo regular, leve o moderada. Pueden existir diferencias en cuanto al valor crítico del título, por lo que cada laboratorio deberá determinar el valor crítico de esta prueba, ajustándolo a sus condiciones de trabajo.

### **Diagnóstico posnatal**<sup>18</sup>

Se puede efectuar:

Clínicamente: a partir del aspecto físico del recién nacido. Se puede encontrar palidez, taquicardia y taquipnea debido a la anemia. La taquipnea puede deberse también a derrames pleurales o hipoplasia pulmonar; la hepatoesplenomegalia secundaria al fallo cardíaco o debido a la hemólisis extravascular y a la hematopoyesis extramedular; petequias y púrpuras pueden estar presentes por la trombocitopenia, íctero y además pueden constatarse signos neurológicos de la encefalopatía bilirrubínica (letargo, hipotonía). Otros signos incluyen vómitos, llanto de tono alto, fiebre, hipertonia y opistótonos.<sup>18</sup>

Inmunoematológicamente: es muy completo porque confirma el diagnóstico, evalúa la gravedad y establece la conducta a seguir.<sup>2</sup>

Existen pruebas de confirmación y pruebas de valoración de la gravedad de la EHPN para la madre y el recién nacido.

**Pruebas de confirmación:** se emplean en la madre y en el niño. En la madre se realiza el tipaje ABO y Rh,<sup>2</sup> que incluye prueba de determinación de variantes débiles del antígeno D(DU) pues pacientes DU pueden ser considerados Rh positivos y tratados como tal; En el niño se realiza el tipaje ABO y Rh;<sup>2</sup> la PAD para demostrar anticuerpos sobre el eritrocito; Hb y hematócrito de cordón,<sup>3,18</sup> bilirrubina indirecta de cordón,<sup>3</sup> conteo de reticulocitos,<sup>18</sup> en la EHPN puede ser superior al 6 % y tan alto como del 30 al 40 %; gasometría de sangre arterial,<sup>18</sup> que puede mostrar acidosis metabólica y elución de anticuerpos de los hematíes del recién nacido.<sup>16</sup>

**Pruebas para la valoración de la gravedad:<sup>18</sup>**

1. Determinación de albúmina sérica y la relación albúmina/bilirrubina.
2. Determinación de carboxihemoglobina (COHb). Los niveles de COHb están aumentados en neonatos con hemólisis.

**Manejo de la aloinmunización <sup>19,20</sup>**

Muchos han sido los intentos para suprimir la aloinmunización. Dos medidas que son beneficiosas en la reducción de los niveles de anticuerpos maternos y que disminuyen la severidad de la EHPN son:

Plasmaféresis intensiva.

La administración de gammaglobulina intravenosa (IGIV).

#### Transfusión fetal intrauterina

Es el método a elegir si se hace necesario tratar al feto antes de la semana 32 de la gestación. Tiene como objetivo combatir la anemia. Están indicadas si el hematócrito fetal es menor o igual al 30 % y el feto es demasiado inmaduro para el nacimiento.<sup>13</sup>

Volumen a transfundir = (No. de semanas de gestación - 20) x 10 mL

Este tipo de transfusión tiene las ventajas siguientes: <sup>20</sup>

1. Puede confirmarse el grupo fetal.
2. Puede medirse el hematócrito pre y postransfusional.
3. Los niveles de Hb aumentan inmediatamente.

Puede efectuarse con éxito antes de las 20 semanas. En Alemania, Dieter y otros en un estudio durante 6 años, efectuaron la primera transfusión intrauterina a las 18 semanas.

## **CONCLUSIONES**

La eritroblastosis fetal es una anemia hemolítica del feto o del recién nacido, causada por transmisión transplacentaria de anticuerpos específicos de la madre contra la membrana eritrocitaria fetal generalmente secundaria a una incompatibilidad entre el grupo sanguíneo de la madre y el del feto.

Para que tenga lugar la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido se involucran varios aspectos inmunológicos tales como: Incompatibilidad de grupo sanguíneo materno-fetal, aloinmunización materna específica contra un determinado antígeno fetal, paso de anticuerpos maternos al organismo fetal y las acciones derivadas de la unión de los anticuerpos maternos sobre los hematíes fetales.

Para la prevención y control de la Eritroblastosis fetal tiene vital importancia el Programa Materno Infantil.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodriguez de la Rúa A, Hernandez D, Gracia J. Enfermedad hemolítica del recién nacido, Haematologica; 2004 [ 9 Dic 2020]. Volumen (89) Disponible en : [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-0289200000300002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-0289200000300002)
2. Moise KJ Jr. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia, Am J Obstet Gynecol; 2008 [ 9 Dic 2020]. Volumen(198:) [aprox.1 -161 p.] Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18226612/>
3. De Boer IP, Zeestraten ECM, Lopriore E, et al. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion, Am J Obstet Gynecol ; 2008 [ 9 Dic 2020]. Volumen (198)[ aprox. 1 - 54 p.] Disponible en: [https://scholar.google.com/cu/scholar?q=Pediatric+outcome+in+Rhesus+hemolytic+disease+treated+with+and+without+intrauterine+transfusion&hl=es&as\\_sdt=0&as\\_vis=1&oi=scholart](https://scholar.google.com/cu/scholar?q=Pediatric+outcome+in+Rhesus+hemolytic+disease+treated+with+and+without+intrauterine+transfusion&hl=es&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart)
4. Gleason C, Juul S. Avery's diseases of the newborn. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
5. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009; 73-79.
6. Zuñiga M, Varela J, Valero M, Novik V, Peña C. Ictericia e Incompatibilidad por grupo Kell: caso clínico. CIMEL. 2009; 14 (2): 116-119.
7. Denomme GA. Kell and Kx blood group systems. Inmunohematology. 2015; 31 (1): 14-19.
8. Karagol BS, Zenciroglu A, Okumus N, Karadag N, Dursun A, Hakan N. Hemolytic disease of the newborn caused by irregular blood subgroup (Kell, C, c, E, and e) incompatibilities: report of 106 cases at a tertiary-care centre. Am J Perinatol. 2012; 29 (6): 449-454.
9. Ubrbaniak SJ, Greiss MA. RhD hemolytic disease of the fetus and the newborn, Blood Reviews; 2000 [8 Dic 2020 ] Volumen (43) [aprox.33-35p.] Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/cgibin/new/resumenI.cgi?IDREVISTA=46&IDARTICULO=5109&IDPUBLICACION=635>

10. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood transfusion in clinical practice. Tenth edition, Oxford, UK: Blackwell Scientific Publication; 1997[9 Dic 2020] Volumen(43) [aprox 33- 35 p6. Judd WJ, Scientific Section Coordinating Committee of the AABB. Practice Guidelines for prenatal and perinatal immunohematology, revised. Transfusion 2001. [ 12 Dic 2020] Volumen(30)[aprox83-175p.] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2154871>
11. Vásquez Rojas M, Castillo Espinosa D, Pavez Espinoza Y, Maldonado Rojas M, Mena Leiva A. Frecuencia de antígenos del sistema sanguíneo Rh y del sistema Kell en donantes de sangre. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2015; 31 (2): 160-171.
12. Scharberg EA, Wieckhusen C, Luz B, et al. Fatal hemolytic disease of the newborn caused by an antibody to KEAL, a new low-prevalence Kell blood group antigen. Transfusion. 2017; 57 (1): 217-218.
13. Aristizábal JM, Torres JD. Transfusiones en pacientes con pruebas de compatibilidad positivas y en aquellos con anemia hemolítica autoinmune. IATREIA. 2007; 2 (4): 379-387.
14. Romero D, Hernández J. Enfermedad Hemolítica del recién nacido. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2005; 4 3(S1): 33-36.
15. Slootweg YM, Lindenburg IT, Koelewijn JM, Van Kamp IL, Oepkes D, De Haas M. Predicting anti-Kell-mediated hemolytic disease of the fetus and newborn: diagnostic accuracy of laboratory management. Am J Obstet Gynecol. 2018; 219 (4): 393.e1-393.e8.
16. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hemolítica por isoimmunización a Rh en el recién nacido. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2018.
17. Mattaloni SM, Amoni C, Céspedes R, Nonaka C, Trucco Boggione C, Luján Brajovich ME et al. Clinical significance of an alloantibody against the Kell blood group glycoprotein. Transfus Med Hemother. 2017; 44 (1): 53-57.
18. Creasy RK, Resnik R, Iams JD. Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Saunders;2004[ 7 Dic2020].Volmunen(8)[aprox.1408p.] Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/creasy-and-resniks-maternal-fetal-medicine-principles-andpractice/resnik/978-0-323-47910-3>

19. Rennie JM, Robertson NRC. Textbook of Neonatology, Elsevier Churchill Livingstone; 2005 [ 5 Dic 2020]. Volumen (8) [aprox. 1372 p.] Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2672781>

20. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Neonatos ¿pretérmino tardíos?: una población en riesgo, Saunders ; 2006 [ 7 Dic 2020] Volumen (64) [aprox. 357-366 p.] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-pediatrics-10-articulo-neonatos-pretermino-tardios-unapoblacion-13114059>

## Anexos

Tabla 1: Anticuerpos relacionados con la enfermedad hemolítica perinatal

Sistemas	Anticuerpos
ABO	Anti-A, -B, -AB
Rh	Anti-D, -c, -C, -Cw, -Cx, -e, -E, Ew, -ce, -Ces, -Rh32, -Goa, -Bea, -Evans, -LW
Otros	Anti-K, -k, -Ku, -Kpa, -Kpb, -Jsa, -Jsb, -Fya, -Fy3, -Jka, -Jkb, -M, -N, -S, -s, -U, -Vw, -Far, -Mv, -Mit, -Mta, -Mur, -Hil, -Hut, -Ena, -PP1Pk, -Lua, -Lub, -Lu9, -Dia, -Dib, -Yta, -Ytb, -Doa, -Coa, -Wra
Antígenos de baja incidencia	Anti-Bi, -By, -Fra, -Good, Rd, -Rea, -Zd
Antígenos de alta incidencia	Anti-Ata, -Jra, -Lan, -Ge

