

Aloanticuerpos contra células sanguíneas en embarazadas nulíparas antes y después de abortos provocados

Alloantibodies against blood cells in nuliparous pregnant women before and after induced abortions

Dra. María Elena Alfonso Valdés ¹; Dr. Eduardo Muñiz ¹¹; DrC. Antonio Bencomo Hernández ¹; Dra. María del Rosario López de Roux ¹; Dr. Fernando Cruz Tamayo ¹; Lic. Luz M. Morera Barrios ¹; Dra. Rosa María Lam Díaz ¹; Téc. Lissette Orbeal Aldama ¹; Téc. Gladys Graña Ayllón ¹

¹ Instituto de Hematología e Inmunología.

¹¹ Hospital Sant Pau, Barcelona, España.

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo para conocer la prevalencia de aloinmunización contra células sanguíneas en 80 mujeres jóvenes nulíparas sin antecedentes de transfusiones sanguíneas ni abortos espontáneos, sometidas a un aborto provocado antes de las 12 semanas de gestación. Se determinó la presencia de aloanticuerpos contra antígenos eritrocitarios, leucocitarios y plaquetarios, antes y 6 meses después del aborto. No se detectaron anticuerpos eritrocitarios en ninguno de los casos. Se detectaron anticuerpos contra leucocitos y/o plaquetas en el 30 % de los casos en el estudio inicial y el 38,75 % 6 meses después del aborto. Al caracterizar los anticuerpos de la muestra inicial se determinó que el 79,16 % eran anti HLA y el 20,83 % específicos de granulocitos; en la muestra final el 38,70 % eran anti HLA, el 54,83 % específicos de granulocitos y el 6,45 % específicos de plaquetas. No se encontró relación entre el número de embarazos y la presencia de aloanticuerpos.

Palabras clave: aloinmunización, anticuerpos, aborto, embarazo, HLA, antiplaquetario, antigranulocitario.

ABSTRACT

A prospective study was undertaken to know the prevalence of alloimmunization against blood cells in 80 young nulliparous females with neither history of blood transfusion nor miscarriages that were subjected to induced abortion before the 12 weeks of gestation. The presence of alloantibodies against erythrocytary, leukocitary and platelet antigens was determined before and 6 months after abortion. No erythrocytary antibodies were detected in any of the cases. Antibodies against leukocytes and/or platelets were found in 30 % of the cases in the initial study, and in 38.75 % 6 months after abortion. On characterizing the antibodies of the initial sample, it was observed that 79.16 % were anti-HLA and 20.83 % were granulocyte-specific. In the final sample, 38.70 % were anti-HLA, 54.83 % granulocyte-specific and 6.45 % platelet-specific. No relation was found between the number of pregnancies and the presence of alloantibodies.

Key words: alloimmunization, antibodies, abortion, pregnancy, HLA, antiplatelet, antigranulocyte.

INTRODUCCIÓN

El feto es un trasplante semialogénico y por lo tanto, sigue las leyes de aceptación y rechazo inmunológico. La placenta actúa como una barrera inmunológica activa, que permite que 2 organismos antigénicamente diferentes se toleren el uno al otro. La tolerancia hacia el feto se lleva a cabo por la interacción de las células NK, las moléculas HLA G, el balance de citocinas Th1 y Th2, mecanismos de apoptosis y la síntesis de factores reguladores como citocinas y hormonas.¹

En el embarazo normal existe una desviación hacia la respuesta Th2 que puede favorecer la producción de anticuerpos (Acs) contra antígenos fetales heredados del padre que en algunos casos pueden tener un efecto protector del embarazo (Acs anti HLA) y en otros, conducir a citopenias fetales o neonatales o la pérdida del embarazo (Acs específicos contra células sanguíneas, Acs antifosfolipídicos).²⁻⁴

La mayor parte de la información sobre la aloimmunización contra antígenos eritrocitarios proviene del estudio de la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) y de individuos politransfundidos. Los individuos pueden desarrollar anticuerpos únicos o múltiples, y en ambos casos, la especificidad para el sistema Rh es la más frecuente.⁵⁻⁸

Se han detectado aloanticuerpos antileucocitarios en el suero de mujeres multíparas, de pacientes politransfundidos y de pacientes con neutropenia inmune o con reacciones postransfusionales febriles.^{2,3,9} Los aloantígenos de granulocitos se agrupan en 2 grandes categorías: los específicos de estas células, entre los que se encuentran HNA-1, HNA-2, HNB-1, LAN, SAR y SH, que están localizados en la molécula RfC ã IIIb; y los compartidos con otros tejidos, como los antígenos eritrocitarios I y P y las moléculas de HLA clase I.¹⁰⁻¹² Los aloantígenos de plaquetas se agrupan también en 2 grandes categorías: los específicos de estas células, entre los que se encuentran HPA-1, HPA-2 HPA-3, HPA-4, HPA-5, HPA-6, HPA-7, HPA-8 y HPA-10w, que están localizados en las glicoproteínas de membrana IIb IIIa y Ia IIa; y los compartidos con otros tejidos, como los antígenos eritrocitarios ABH y las moléculas de HLA clase I. Los anticuerpos específicos de

plaquetas son los responsables de la trombocitopenia fetal y neonatal aloinmune, la púrpura postransfusional, la trombocitopenia aloinmune pasiva y la trombocitopenia asociada con los trasplantes, y pueden contribuir a la refractariedad a la transfusión de plaquetas, conjuntamente con los anti-HLA.^{12,13}

Para la detección e identificación de anticuerpos contra células sanguíneas se emplean baterías de pruebas que permiten discriminar las diferentes especificidades. Entre las técnicas más utilizadas para la detección e identificación de los antieritrocitarios se encuentran las de salina, polibrene, enzimas y prueba de antiglobulina indirecta (PAI). Para la detección de anticuerpos contra leucocitos y plaquetas se emplean las técnicas de linfocitotoxicidad (LCT), importantes para la detección de los anticuerpos dirigidos contra los antígenos HLA presentes tanto en leucocitos como en plaquetas; las de aglutinación de granulocitos (GAG) e inmunofluorescencia indirecta en granulocitos (GIF), para la detección de anticuerpos antigranulocitarios; la inmunofluorescencia en plaquetas (PIF) y la técnica de antígenos plaquetarios inmovilizados por anticuerpos monoclonales (MAIPA) para la detección de los antiplaquetarios. La técnica de MAIPA permite determinar si las inmunoglobulinas están dirigidas contra antígenos HLA u otros específicos de plaquetas.¹⁴

En nuestro medio, la interrupción de los embarazos con el empleo del aborto provocado es una práctica relativamente frecuente, fundamentalmente en mujeres jóvenes, con los consiguientes riesgos para su salud, entre ellos, la posibilidad de inmunización contra antígenos de células sanguíneas fetales, por lo que consideramos de interés determinar la presencia de estos antes y 6 meses después de la práctica de dicho proceder.

MÉTODOS

Se seleccionaron para el estudio 80 mujeres embarazadas, con menos de 12 semanas de gestación, en el momento previo a un aborto provocado y 6 meses después de este, provenientes de la consulta de interrupción de embarazos en adolescentes del Hospital Docente "Julio Trigo".

Se adoptaron como criterios de exclusión en el estudio inicial (preaborto) la existencia de antecedentes de partos, abortos espontáneos o transfusiones de sangre y/o sus componentes. No se consideró criterio de exclusión el antecedente de abortos quirúrgicos provocados.

Se realizaron entrevistas a las embarazadas, para obtener sus datos personales, antecedentes obstétricos y patológicos personales, a través de una encuesta creada al efecto.

A las mujeres seleccionadas, se les extrajeron 20mL de sangre, por punción venosa periférica, 15mL de los cuales se depositaron en un tubo seco para la obtención de suero y 5mL en un tubo de cristal con anticoagulante (EDTA al 5 %), para la obtención de hematíes y plasma. Los hematíes se conservaron a 4 °C hasta su uso dentro de las 48 horas de obtenidos. Los sueros se conservaron en alícuotas a -30 °C. Se les realizaron las siguientes determinaciones:

En la muestra inicial (previo al aborto):

1. Grupos sanguíneos ABO y Rh D por el método en tubo.¹⁵
2. Prueba de antiglobulina directa (PAD).¹⁶

3. Detección de anticuerpos antieritrocitarios por los métodos de: salina, polibrene y la prueba de antiglobulina indirecta (PAI).¹⁵
4. Detección de anticuerpos anti HLA por el método de LCT, empleando un panel compuesto por linfocitos de 20 donantes sanos, seleccionados al azar.^{17,18}
5. Detección de anticuerpos antiplaquetarios por la técnica de PIF.¹⁹
6. Detección de anticuerpos antileucocitarios por GIF y GAG.²⁰
7. Los sueros positivos en PIF, se estudiaron por la técnica de MAIPA.¹⁹

Seis meses después del aborto:

Se repitieron los estudios del 2 al 7. Se determinaron las medias y modas de las variables edad, semana gestacional y los porcentajes de casos positivos en las muestras iniciales y las obtenidas 6 meses después, de manera absoluta y de acuerdo con las técnicas empleadas. Se caracterizaron los anticuerpos, teniendo en cuenta el patrón de reacción del suero con las diferentes técnicas empleadas. Los resultados pareados (en la muestra inicial, previo al aborto, y 6 meses después del aborto) se analizaron empleando el *test* de Mc Nemar.

Se analizó si existía relación entre la presencia de anticuerpos y los antecedentes obstétricos, el número de parejas y los antecedentes transfusionales, estos últimos solo en las muestras extraídas a los 6 meses, empleando el *test* de correlación de Pearson (X^2).

Cada una de las mujeres firmó su consentimiento informado y se les ofreció la opción de retirarse del estudio si así lo deseaban, así como tener acceso a los resultados.

RESULTADOS

El rango de edad de las mujeres estudiadas fue de 12 y 19 años, con una media de 15,90 y una moda de 16. De ellas 31 eran de la raza blanca, 30 mestizas y 19 de la raza negra.

En cuanto al grupo sanguíneo eritrocitario, 48 eran de grupo O, 20 de grupo A, 10 de grupo B y 2 de grupo AB, 75 Rh D positivas y 5 Rh D negativas.

Las semanas de embarazo de las mujeres en el estudio inicial se encontraban en un rango de 7-11, con una media de 9,46 y una moda de 10.

En el estudio inicial, 14 de las mujeres tenía al menos un aborto anterior, mientras que a los 6 meses, 19 presentaban 2 o más abortos. Todos los abortos previos fueron quirúrgicos.

Ninguno de los casos estudiados, antes del aborto o 6 meses después, presentó anticuerpos eritrocitarios en las técnicas de salina, polibrene o PAI. La PAD fue negativa en todos los casos.

En el estudio inicial, 24 mujeres (30 %) presentaron anticuerpos capaces de reaccionar contra leucocitos y/o plaquetas ([tabla 1](#)). En 8 de estos casos los anticuerpos habían desaparecido a los 6 meses. Ninguna de estas mujeres presentó abortos previos.

En el estudio realizado 6 meses después del aborto, 31 mujeres (38,75 %) presentaron anticuerpos ([tabla 2](#)). Dieciséis de ellas ya presentaban anticuerpos en la muestra inicial.

No se observaron diferencias significativas en la presencia de anticuerpos entre ambos grupos (antes y después del aborto).

En 5 de los 16 casos que presentaron anticuerpos en ambas muestras, estos disminuyeron su expresión o desaparecieron en la muestra extraída a los 6 meses, en 9 casos mantuvieron la misma intensidad de reacción y en 1 aumentó la reactividad. En 4 de estos casos se detectaron anticuerpos en la segunda muestra que no estaban presentes en la primera, reactivos en GIF y PIF.

Las técnicas que detectaron un mayor número de anticuerpos en las muestras iniciales y finales fueron las de GAG y LCT ([fig. 1](#)).

Caracterización de los anticuerpos

De los anticuerpos hallados en las muestras iniciales, 16 reaccionaron en la técnica de LCT sola o combinada con GIF o GAG (especificidad anti-HLA), 5 reaccionaron en GAG solo o combinado con GIF (especificidad contra antígenos específicos de granulocitos), y 3 reaccionaron solo en PIF, por lo que parecían corresponder con anticuerpos dirigidos contra antígenos específicos de plaquetas (tabla 1). Cuando estos últimos se estudiaron por la técnica de MAIPA, se determinó que tenían especificidad anti-HLA.

De los anticuerpos hallados en las muestras obtenidas 6 meses después, 9 reaccionaron en la técnica de LCT sola o combinada con GIF o PIF (especificidad HLA), 17 reaccionaron en las técnicas de GAG o GIF solas o combinadas (dirigidos contra antígenos específicos de granulocitos) y 5 solo reaccionaron en PIF, por lo que parecían estar dirigidos contra antígenos específicos de plaquetas (tabla 2). Cuando los 3 últimos sueros se estudiaron por la técnica de MAIPA, 3 de ellos mostró especificidad anti-HLA y 2, antiplaquetaria.

En la [figura 2](#) se observan los porcentajes de anticuerpos detectados en ambas muestras, de acuerdo con su especificidad.

Seis meses después del aborto, 1 de las mujeres había recibido una transfusión de sangre (concentrado de eritrocitos). Este caso no presentó anticuerpos reactivos con leucocitos o plaquetas.

DISCUSIÓN

Debido a la alta inmunogenicidad del Ag eritrocitario RhD, la incidencia de la EHRN por esta incompatibilidad podía alcanzar cifras entre el 9 y 10 %; con el progreso en la prevención, en la actualidad esta cifra ha descendido a valores entre 1 y 2 % en países desarrollados. Otros anticuerpos como los anti-*kell*, anti-S, anti-s y anti-Tja (PP1 Pk), pueden producir EHRN severa, pero con menor frecuencia que el anti Rh D.^{7,2,21,22}

En nuestro estudio no se detectaron anticuerpos antieritrocitarios en el suero de las embarazadas, ni antes ni después del aborto. En el caso de los anticuerpos anti Rh D, hay que señalar que el número de mujeres Rh D negativas en la muestra estudiada era pequeño (5/80) y todas recibieron profilaxis con gammaglobulina anti D para evitar la aloinmunización posaborto contra este antígeno. La

aloimmunización contra otros grupos sanguíneos eritrocitarios es, en general, poco frecuente, aún en embarazos a término, por lo que era de esperarse que estuvieran ausentes en los casos estudiados.^{7,21}

Los pacientes transfundidos con productos de la sangre no filtrados pueden presentar aloanticuerpos contra antígenos específicos de granulocitos y antígenos HLA clase I.²³ Una de las embarazadas estudiadas recibió una transfusión de 2 concentrados de eritrocitos y no presentó aloanticuerpos, lo que puede explicarse por el número reducido de exposición antigénica.

Las frecuencias de anticuerpos reactivos contra leucocitos y/o plaquetas encontradas en las muestras iniciales y a los 6 meses, 30 % y 38,75 %, respectivamente, pueden considerarse altas, si se tiene en cuenta que se detectaron durante el primer trimestre de un primer o segundo embarazo, en mujeres sin antecedentes de partos o transfusiones, y es similar a la encontrada por otros estudios en segundos o terceros embarazos a término (38,77 %, 34,69 %, respectivamente).^{24,25} En otros estudios se han reportado prevalencias menores.^{26,27} *Cunningham* y colaboradores²⁶ detectaron anticuerpos contra antígenos de superficie de linfocitos en 19 de 37 primigrávidas y *Overweg*²⁸ encontró anticuerpos linfocitotóxicos en 15 de 116 mujeres en igual estado. En otros estudios no se han detectado anticuerpos en primigrávidas.²⁹ En un estudio preliminar realizado por nuestro grupo en 30 embarazadas nulíparas, se encontraron frecuencias similares a las del actual estudio.³⁰

En nuestro estudio, los anticuerpos se detectaron en un período temprano del primer trimestre del primer embarazo (9-10 semanas de gestación), lo cual no ha sido reportado por otros autores. En el estudio de *Overweg*²⁸ se hallaron los primeros anticuerpos a las 24 semanas de gestación, pero encontraron un caso con reinmunización por antígeno leucocitario a las 15 semanas de un segundo embarazo, por lo que el autor plantea que la aloimmunización podría ocurrir en semanas anteriores, lo que justifica por la hematopoyesis en la etapa embrionaria, como y la posible aloimmunización con antígenos leucocitarios expresados en la placenta. Este análisis es válido en nuestro caso.

En la muestra inicial de nuestro estudio, el 23,75 % y el 6,25 % de las mujeres presentaron anticuerpos anti-HLA y antigranulocitarios, respectivamente; en la muestra tomada a los 6 meses, los porcentajes fueron del 15 % de anti-HLA, 21,25 % antigranulocitarios y 2,5 % contra antígenos específicos de plaquetas, por lo que se observa una tendencia a la aparición de anticuerpos específicos contra leucocitos y plaquetas secundarios al aborto. *Skacel*²⁴ en un estudio en mujeres en un segundo o tercer embarazo, detectó anticuerpos anti-HLA en el 38,77 % de los casos y en el 19,72 %, anticuerpos específicos contra granulocitos.

En 19 de las 31 mujeres aloimmunizadas a los 6 meses después del aborto, aparecieron anticuerpos no detectados en el estudio inicial, lo que señala a la hemorragia feto-materna secundaria al aborto como el factor productor de la aloimmunización.

La importancia de la presencia de aloanticuerpos contra leucocitos en el embarazo es objeto de controversia. Algunos autores plantean que los anticuerpos antileucocitarios dirigidos contra antígenos fetales pueden desempeñar un papel importante en la fisiopatología de algunos casos de desprendimiento prematuro de placenta, además de producir de leucopenia aloimmune neonatal.³¹⁻³³ Otros plantean que pueden actuar como Acs antiidiotipos que evitan la respuesta inmune mediada por células, que sería dañina para el feto, enmascarando los antígenos trofoblásticos o cubriendo los receptores de los linfocitos T maternos.¹ Además

existen evidencias de que las mujeres compatibles con su pareja en los alelos HLA DQA1 fallan en la producción de aloanticuerpos y experimentan abortos recurrentes.^{34,35}

Algunos estudios reportan una mayor frecuencia en la producción de anticuerpos bloqueadores en embarazos normales, lo que sugiere que estos pueden proteger al feto del aborto.^{29,36}

En general, en las investigaciones sobre aloinmunización plaquetaria secundaria a embarazos, se ha encontrado una baja prevalencia de anticuerpos específicos contra plaquetas (0,1,92 %) y un predominio de los que tienen especificidad anti-HLA.^{37,38} *Taaning* y colaboradores³⁷ en un estudio en embarazadas, encontraron anticuerpos antiplaquetarios, determinados por ELISA y/o LCT, en el 14 % de los casos, y solo en uno de ellos se determinó especificidad anti-HPA 1a por ELISA; los restantes, tenían especificidad anti-HLA. *Uhrynowska*,³⁹ en un estudio en puérperas, encontró anticuerpos anti-HLA en el 17,8 % de los casos. Estos resultados son similares a los hallados en nuestro trabajo, en el que el 23,75 % y el 0 %, en la muestra inicial, y el 15 % y el 2,5 %, en la muestra a los 6 meses, presentaron anti-HLA y específicos contra plaquetas, respectivamente.

En el estudio no se encontró asociación entre la presencia de anticuerpos y el número de abortos, parejas o antecedentes transfusionales, aunque no se puede descartar que en ello influyera el reducido tamaño de la muestra.

La alta frecuencia de aloanticuerpos contra leucocitos y plaquetas detectados y la práctica común del aborto en mujeres jóvenes en nuestro medio, alertan sobre la necesidad de intensificar el trabajo educativo, para evitar futuros problemas de salud en las embarazadas o en sus infantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iglesia M, Guzmán R, Martínez O, Restrepo JF, Iglesias A. Inmunología de la reproducción. *Acta Med Colomb* 2002; 27: 170-80.
2. Alfonso ME. Citopenias secundarias a aloinmunización materna. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2006; vol.22: no.3 [citado 20 Noviembre 2007]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000300001&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0864-0289.
3. Husebekk A, Skogen B. Significance of maternal alloantibodies for neonatal thrombocytopenia. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121: 3160-2.
4. Hadley AG, Turner C. Pathophysiology of the alloimmune cytopenias. En: Hadley A, Sorthill P, eds. *Alloimmune disorders of pregnancy*. Cambridge: University Press; 2004. p.1-20.
5. Marco D, Mauricio M. Isoinmunización RH: experiencia institucional. [documento en línea]. Lugar? Asociación Bogotana de Perinatología. Medicina materno fetal; 1999. Disponible en: <http://www.pabloprada.com/ABPMMF/Paginas/isoiminizacionrh.htm> (consulta: 3 sept 2004).
6. Pavia CS, Stites DP. Inmunología de la reproducción. En: Stites DP, Stobo JD, Fudenberg H, Wells JV, eds. *Inmunología básica y clínica*. 5 ed. La Habana: Edición Revolucionaria; 1987. p. 690-700.

7. Simonovits I, Temar I, Bajtai G. Rate of Rh immunization after induced abortion. *Vox Sang* 1980;38:161-4.
8. Cid J, Ortin X, Elies E, Castella D, Panades M, Martin-Vega C. Absence of anti-D alloimmunization in hematologic patients after D-incompatible platelet transfusions. *Transfusion* 2002;42:173-6.
9. Lalezari P, Nussbaum M, Gelman S, Spaet T. Neonatal neutropenia due to maternal isoimmunization. *Blood* 1960;15:236-43.
10. López MR, Cortina L, Muñiz E, Bencomo A. Aloantígenos de granulocitos. Importancia clínica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2003;19:1-8.
11. Huizinga TWJ, Claas M de, Kleijer M. Soluble Fc gamma receptor III in human plasma originates from release by neutrophils. *J Clin Invest* 1990;86:416-23.
12. Antígenos y anticuerpos plaquetarios y leucocitarios. En: Manual Técnico, 13 ed. Buenos Aires: American Association of Blood Banks y Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología; 2001. p.349-66.
13. Kroll H, Kiefel V, Santoso S. Clinical aspects and typing of platelet alloantigens. *Vox Sang* 1998;74(Suppl 2):345-54.
14. Wautier JL. Revisión sobre técnicas de detección de anticuerpos antiplaquetarios. (Immunologic platelet tests). *Transfus Clin Biol* 2000;7(Suppl 1):69s-71s.
15. Métodos para la tipificación de los glóbulos rojos. En: Manual Técnico. 13 ed. Buenos Aires: American Association of Blood Banks y Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología; 2001. p.665-762.
16. Técnicas en Inmunohematología. En: Procederes de Bancos de Sangre y Servicios de Transfusiones. La Habana: MINSAP; 2004.
17. Böyum A. Isolation of mononuclear cell and granulocytes from human blood and bone marrow. *Scand J Clin Lab Invest* 1968;21:77-89.
18. Terasaki L. Microdotlet testing for HLA A-B-C and antigens. *J Clin Pathol* 1978;60:105.
19. Allen DL, Chapman J, Phillips PK, Ouwehand WE. Sensitivity of the platelet immunofluorescence test (PIFT) and the MAIPA assay for the detection of platelet-reactive alloantibodies: A report on two U. K. National Platelet Workshop exercises. *Transfus Med* 1994;4:157-64.
20. Bux J, Chapman J. Report on the second international granulocyte serology workshop. *Transfusion* 1997;37:977-83.
21. Moise KJ. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:75-81.
22. Vaughan JI, Manning M, Warwick R, Letsky E, Murray N, Roberts I. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med* 1998;338:798-803.

23. Zhang X, Araki N, Ito K. Post-transfusion alloimmunization to granulocytes and platelets in Japanese patients as determined by the MAIPA method. *Transfus Apheresis Sci* 2001;25:163-7.
24. Skacel PO, Stacey TE, Tidmarsh CE, Contreras M. Maternal alloimmunization to HLA, platelet and granulocyte-specific antigens during pregnancy: Its influence on cord blood granulocyte and platelet counts. *Br J Haematol* 1989;71:119-23.
25. Bux J, Jung KD, Mueller-Eckhardt G, Mueller-Eckhardt C. Granulocyte-specific and HLA antibodies in pregnancy: incidence and clinical value (Immunology of the fetal-maternal relationship). *Beitr Infusionsther* 1992;30:446-9.
26. Cunningham C, Power DA, Innes A, Lind T, Catto GR. Maternal alloantibody responses during early pregnancy detected by a cellular enzyme-linked immunospecific assay. *Hum Immunol* 1987;19:7-16.
27. Marshall LR, Brogden FE, Roper TS, Barr AL. Antenatal platelet antibody testing by flow cytometry-results of a pilot study. *Transfusion* 1994;34:961-5.
28. Overweg J, Engelfried CP. Cytotoxic leucocyte isoantibodies formed during the first pregnancy. *Vox Sang* 1969;16:97-104.
29. Power DA, Mather AJ, MacLeod AM, Lind T, Catto GR. Maternal antibodies to paternal B-lymphocytes in normal and abnormal pregnancy. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1986;10:10-3.
30. Alfonso ME, Muñiz E, Bencomo A, López de Roux R, Cruz F, Lam RM, Orbeal L, Graña G. Aloimmunización contra células sanguíneas en el primer trimestre del embarazo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [online]. Mayo-ago. 2006, vol.22, no.2. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000200006&lng=es&nrm=iso. ISSN 0864-0289.
31. Puig N, Haas M de, Kleijer M, Montoro JA, Pérez A, Villalba JV, et al. Isoimmune neonatal neutropenia caused by FcgRIIIb antibodies in a Spanish child. *Transfusion* 1995;3:683-7.
32. Muñiz E. Citopenias neonatales aloinmunes: trombocitopenia y neutropenia. *Biol Clín Hematol* 1994;16:119-24.
33. Steinborn A, Seidl C, Sayehli C, Sohn C, Seifried E, Kaufmann M, et al. Anti-fetal immune response mechanisms may be involved in the pathogenesis of placental abruption. *Clin Immunol* 2004;110:45-54.
34. Beer AE, Kwak JYH, Beaman KD, Gilman-Sachs A. Immunology of normal pregnancy. *Immunol Allerg Clin N Amer* 1998;18:249-270.
35. Scott R, Branch W. Potential alloimmune Factors and Immunotherapy in Recurrent Miscarriage. *Clin Obstet and Gynecol* 1994;37:761-7.
36. Matsubayashi H, Maruyama T, Ozawa N, Izumi SI, Sugi T, Yoshikata K, et al. Anti-paternal antibodies by flow cytometry in the management of alloimmunization on recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol* 2000;44:284-8.

37. Taaning E, Skibsted L. The frequency of platelet alloantibodies in pregnant women and the occurrence and management of neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 521-5.

38. Panzer S, Auerbach L, Cechova E, Fischer G, Hostensteiner A, Kitl EM. Maternal alloimmunization against fetal platelet antigens: A prospective study. *Br J Haematol* 1995; 90: 655-60.

39. Uhrynowska M, Niznikowska-Marks M, Zupanska B. Neonatal and maternal thrombocytopenia: incidence and immune background. *Eur J Haematol* 2000; 64: 42-6.

Dra. María Elena Alfonso Valdés. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 6438268, 6438695, Fax (537) 6442334. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu Sitio Web: www.sld.cu/sitios/ih

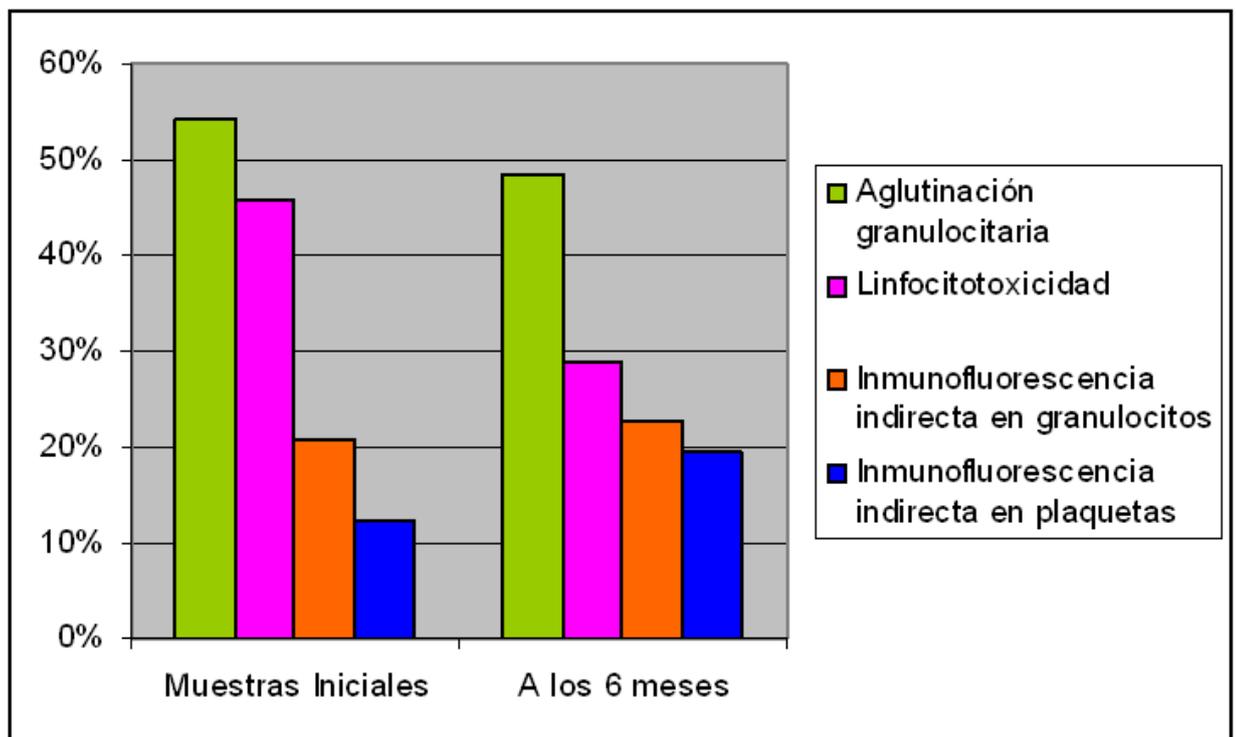


Fig. 1. Detección de anticuerpos por las diferentes técnicas.

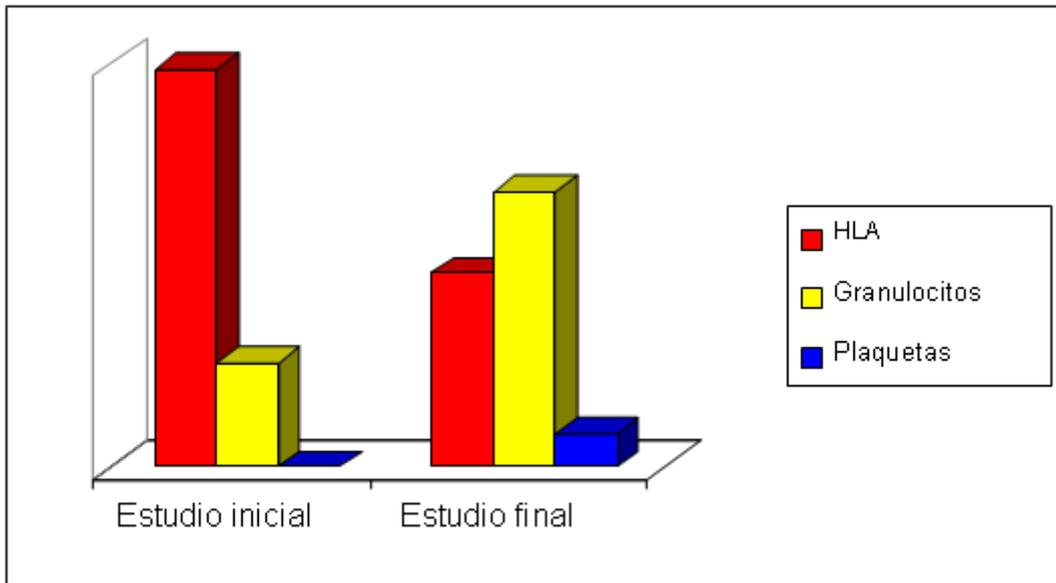


Fig. 2. Especificidad de los anticuerpos.