

Revisión de la literatura

Eritroblastosis fetal como modelo de interacción inmunohematológica materno-fetal: Una revisión desde las ciencias básicas.

Fetal erythroblastosis as a model of maternal-fetal immunohematological interaction: A review from the basic sciences.

Ana Sofía Lascarro-Sánchez^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Ana Sofía Lascarro Sánchez

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6826-0779>

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

E-mail: ana.lascarro@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

La autora del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RESUMEN

La eritroblastosis fetal, también conocida como enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (EHRN), constituye un ejemplo representativo de las interacciones entre los sistemas inmunológicos materno y feto-placentario. Esta condición se presenta cuando los anticuerpos maternos de tipo IgG atraviesan la barrera placentaria e inducen la destrucción de los eritrocitos fetales, lo cual puede desencadenar anemia, hidropesía fetal e incluso la muerte intrauterina en los casos de mayor gravedad. Si la hemólisis persiste tras el parto, puede derivar en hiperbilirrubinemia severa y kernicterus, lo que resalta la relevancia de un diagnóstico oportuno. Herramientas como el genotipado fetal mediante ADN libre circulante y la prueba de Coombs indirecta permiten una detección temprana y no invasiva, contribuyendo a minimizar los riesgos asociados a los procedimientos invasivos tradicionales. En cuanto al manejo, la inmunoglobulina anti-D continúa siendo la estrategia preventiva más eficaz, mientras que terapias emergentes como el nupocalmab ofrecen alternativas al bloquear la transferencia placentaria de anticuerpos previamente formados. Con una mortalidad perinatal que aún puede alcanzar el 25%, esta patología no solo pone de manifiesto la fragilidad del equilibrio inmunológico durante la gestación, sino que subraya la necesidad de implementar estos avances científicos en entornos clínicos con recursos limitados.

Palabras clave: Eritroblastosis fetal, hemólisis, inmunoglobulina G, hiperbilirrubinemia, intercambio materno-fetal.

ABSTRACT

Fetal erythroblastosis, also known as hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN), constitutes a representative example of the interactions between the maternal and fetoplacental immune systems. This condition occurs when maternal IgG antibodies cross the placental barrier and induce the destruction of fetal erythrocytes, which can trigger anemia, hydrops fetalis, and even intrauterine death in the most severe cases. If hemolysis persists after delivery, it can lead to severe hyperbilirubinemia and kernicterus, highlighting the relevance of timely diagnosis. Tools such as fetal genotyping using cell-free circulating DNA and the indirect Coombs test allow for early and non-invasive detection, contributing to minimizing the risks associated with traditional invasive procedures. Regarding management, anti-D immunoglobulin remains the most effective preventive strategy, while emerging therapies such as nupocalmab offer alternatives by blocking the placental transfer of previously formed antibodies. With a perinatal mortality that can still reach 25%, this pathology not only demonstrates the fragility of the immunological balance during pregnancy, but also underscores the need to implement these scientific advances in resource-limited clinical settings.

Key words: Fetal erythroblastosis, hemolysis, immunoglobulin G, hyperbilirubinemia, maternal-fetal exchange.

RECIBIDO: 23 de septiembre de 2025.

ACEPTADO: 06 de junio de 2026.

Lascarro-Sánchez AS. Eritroblastosis fetal como modelo de interacción inmunohematológica materno-fetal: una revisión desde las ciencias básicas. *Salutem Scientia Spiritus* 2026; 12(3):92-98.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar.

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

LA ERITROBLASTOSIS FETAL COMO PUNTO DE CONVERGENCIA DISCIPLINAR

La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (EHRN), o eritroblastosis fetal, se origina cuando los anticuerpos maternos de tipo inmunoglobulina G (IgG) destruyen los glóbulos rojos del feto o del recién nacido.¹ Este proceso inmunológico implica la hemólisis de los glóbulos rojos fetales y neonatales por aloanticuerpos maternos dirigidos contra antígenos específicos de dichas células.² Como consecuencia, estos pueden interferir con la eritropoyesis, provocando anemia precoz en el feto.² Si esta anemia no recibe tratamiento, puede evolucionar hacia cardiomegalia, hidropesía fetal e incluso la muerte.² Tras el parto, la hemólisis persistente puede generar hiperbilirrubinemia severa durante las primeras semanas de vida, la cual se maneja con fototerapia intensiva o, en casos más críticos, con exanguinotransfusiones.³ Además, hasta tres meses después del nacimiento, el recién nacido puede presentar anemia persistente causada por hemólisis continua o supresión de la eritropoyesis, lo que podría requerir transfusiones adicionales de glóbulos rojos.⁴

La eritroblastosis fetal constituye un modelo paradigmático de interacción inmunohematológica materno-fetal, en el que convergen múltiples disciplinas de las ciencias biomédicas;⁵ esta patología resulta especialmente útil para el estudio integrado de la inmunología y la hematología durante el embarazo, una etapa fisiológica compleja en la que el organismo materno debe equilibrar la tolerancia inmunológica con la presencia de tejidos genéticamente distintos, como los del feto en desarrollo.⁵ La ruptura de esta tolerancia, particularmente frente a antígenos eritrocitarios fetales, refleja el delicado balance entre adaptación inmunológica y protección materna, y proporciona un escenario idóneo para el análisis de los mecanismos implicados en la respuesta inmune humoral.⁵ La severidad de la enfermedad en el feto está determinada por múltiples factores, como la concentración y afinidad de los anticuerpos maternos, la edad gestacional al momento de la exposición y la habilidad fetal para regenerar los glóbulos rojos destruidos y metabolizar la bilirrubina acumulada.⁶

En cuanto a la epidemiología de esta enfermedad, el 2% de la población general y una de cada 80 personas embarazadas son portadoras de anticuerpos clínicamente significativos.^{7,8} La EHRN presenta una mortalidad perinatal de entre el 20% y el 25%, lo que implica que aproximadamente uno de cada cinco embarazos con aloinmunización eritrocitaria puede terminar en la muerte del feto o del recién nacido;⁹ no obstante, la información sobre la epidemiología y el tratamiento de la EHRN en países latinoamericanos es limitada; sin embargo, se conoce que, en esta región, la tasa de mortalidad perinatal por EHRN es de aproximadamente 1,3 a 1,6 por 100.000 nacidos vivos, y la mortalidad fetal puede alcanzar el 30% en pacientes tratadas con transfusiones intrauterinas.¹⁰ En términos globales, uno de cada 362 nacidos vivos padece EHRN,

De los 134 millones de nacidos vivos en todo el mundo, se estima que 373.300 padecen EHRN, lo que provoca 114.100 muertes y secuelas neurológicas en el 83% de los supervivientes.^{7,11}

Aunque en las últimas décadas se logran avances importantes en la prevención de la sensibilización eritrocitaria durante el embarazo, aún existen vacíos sobre los parámetros para el diagnóstico de esta enfermedad, puesto que esto implica algo más que simplemente evidenciar discrepancias en el grupo sanguíneo entre la madre y el recién nacido.¹² En cuanto al manejo y tratamiento de los casos afectados por la EHRN, esta condición continúa representando un riesgo considerable en los embarazos complicados;¹³ dado que no existe una cura definitiva para esta, las estrategias clínicas se enfocan principalmente en su prevención y en la reducción de las consecuencias adversas derivadas de sus complicaciones.^{3,14,15}

INMUNOLOGÍA MATERNO-FETAL: TOLERANCIA, ALOINMUNIZACIÓN Y CONFLICTO

La tolerancia materno-fetal es un proceso inmunológico fundamental que evita que el sistema inmune de la madre ataque al feto, aun cuando este presenta antígenos de origen paterno que le resultan parcialmente ajenos.¹⁶ Esta tolerancia se mantiene gracias a diversos mecanismos inmunológicos que actúan tanto a nivel general en el organismo como de manera localizada en el entorno uterino.¹⁷ Hay varios factores que contribuyen a un embarazo exitoso, y la implantación del embrión es probablemente uno de los procesos más complicados, debido a la intrincada regulación de mediadores combinados, como citocinas, lípidos, moléculas de adhesión y factores de crecimiento.¹⁸ Durante un embarazo típico, después de la implantación, debido al transporte celular bidireccional a través de la interfaz materno-fetal, los antígenos fetales y las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) fetales, que son una combinación tanto de la madre (propias) como del padre (extrañas), están constantemente expuestos a la circulación materna, sin embargo, no se desencadena ninguna respuesta inmune materna contra el feto.¹⁸

En los embarazos aloinmunes, el sistema inmunológico materno produce anticuerpos contra antígenos presentes en los glóbulos rojos fetales, especialmente cuando existe una incompatibilidad Rh.¹⁹ Esto ocurre, por ejemplo, cuando una madre RhD-negativa entra en contacto con eritrocitos RhD-positivos del feto.²⁰ Como resultado, el sistema inmune reconoce estos antígenos como extraños y genera una respuesta inmunitaria que incluye la formación de anticuerpos específicos y el desarrollo de una memoria inmunológica, incluso con exposiciones mínimas.¹⁹ Esta sensibilización puede no limitarse al antígeno RhD, sino también involucrar otros antígenos del sistema Rh, como c, C, E y e.²¹ El desarrollo de un sistema inmunológico eficaz constituye un aspecto esencial para la supervivencia del feto y del recién nacido.²² En este contexto, un sistema inmunológico fetal funcional debe actuar de forma

complementaria al materno,²³ regulando, por ejemplo, su respuesta para evitar reacciones adversas frente a antígenos no propios que puedan comprometer la estabilidad de la interfaz materno-fetal²³ (Tabla 1 y 2).

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LOS ANTÍGENOS ERI-TROCITARIOS Y LA RESPUESTA INMUNE

La biología molecular transforma la comprensión y el abordaje de diversas patologías al permitir la identificación precisa de sus bases genéticas y mecanismos celulares.²⁶ Cuando esta disciplina se aplica al estudio de los antígenos eritrocitarios, especialmente del antígeno RhD, posibilita la identificación temprana de incompatibilidades materno-fetales y la predicción del riesgo de eritroblastosis fetal mediante técnicas no invasivas, como el genotipado fetal a partir de ADN libre de células circulante en plasma materno, la prueba de Coombs indirecto, el ensayo de microcolumna de gel, métodos enzimáticos automatizados o la prueba de Kleihauer-Betke.²⁷

En la Tabla 3 se muestran los objetivos e indicaciones de algunas de estas pruebas con relación a la EHRN.

Debido a que esta condición puede causar complicaciones serias pero prevenibles, es muy importante hacer la prueba del tipo Rh y buscar anticuerpos en la primera visita del embarazo, y repetirla cerca de la semana 28 de gestación.³⁰ Omitir este tipo de pruebas puede aumentar la probabilidad de presentar diversas complicaciones, entre ellas la hiperbilirrubinemia que requiere ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), cuyo riesgo es más de 60 veces mayor en neonatos con antígenos negativos nacidos de madres RhD positivas.³¹ La mayor desventaja del diagnóstico prenatal es que a menudo se utilizan métodos invasivos para obtener muestras del feto,³² y aunque el riesgo de pérdida del embarazo con estas técnicas es bajo, no deja de existir, por lo que en los últimos 20 años ha crecido cada vez más el interés y la demanda por métodos no invasivos.³²

FISIOPATOLOGÍA DE LA HEMÓLISIS FETAL Y LA ERI-TROPOYESIS COMPENSATORIA

La eritroblastosis fetal es causada por la hemólisis fetal o neonatal, un fenómeno fisiopatológico en el que hay una incompatibilidad del grupo sanguíneo materno-fetal generada por anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) maternos; estos anticuerpos maternos se producen mediante un proceso denominado aloinmunización.³³ La aloinmunización es la reacción inmunológica frente a antígenos de eritrocitos ajenos, la cual se presenta con mayor frecuencia tras una transfusión sanguínea;³⁴ o, en el contexto del embarazo, generalmente ocurre cuando los antígenos Rh positivos heredados del padre están presentes en la sangre fetal y son reconocidos como ajenos por el sistema inmunológico de una

Tabla 1. Combinaciones Rh en el embarazo y riesgo de aloinmunización.²⁴

Madre	Padre	Feto	Riesgo de aloinmunización Rh
Rh -	Rh +	Rh+ / Rh -	Alto (si el feto es Rh +)
Rh -	Rh -	Rh -	Nulo
Rh +	Rh + / Rh -	Rh+ / Rh -	Nulo

Tabla 2. Combinaciones ABO en el embarazo y riesgo de aloinmunización.²⁵

Madre	Padre	Feto	Riesgo de aloinmunización ABO
O	A	A u O	Moderado (Anti-A)
O	B	B u O	Moderado (Anti-B)
O	AB	A, B o AB	Moderado a alto
A	B	A, B o AB	Bajo
B	A	A, B o AB	Bajo
AB	O	A o B	Muy bajo
O	O	O	Nulo

madre Rh negativa que, en una primera exposición, genera la producción de anticuerpos de tipo IgM, los cuales no pueden cruzar la placenta.³⁵ No obstante, en embarazos posteriores, al volver a entrar en contacto con el antígeno RhD, el sistema inmunitario materno genera rápidamente anticuerpos IgG, que sí atraviesan la barrera placentaria y provocan la destrucción de los glóbulos rojos fetales, dando lugar a la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (EHRN).³⁶ Esta exposición puede deberse a una hemorragia fetomaterna (de hecho, entre el 15% y el 50% de las gestaciones presentan suficiente hemorragia fetomaterna para causar aloinmunización, y solo entre el 1% y el 2% de todas las aloinmunizaciones Rh se deben a hemorragias preparto) o a una transfusión sanguínea incompatible, y basta una cantidad muy pequeña (tan solo 0,1 mL de sangre fetal) para iniciar la producción de anticuerpos específicos (en particular anticuerpos anti-D).^{33,37} Los sistemas antigénicos más frecuentemente involucrados en este proceso son el sistema Rh (especialmente el antígeno D) y el sistema ABO.^{33,37-39}

Una vez se produce el proceso de aloinmunización, los anticuerpos tipo inmunoglobulina G que se generan pueden cruzar activamente la placenta y provocar la destrucción de los glóbulos rojos del feto, lo que lleva al desarrollo de anemia.⁴⁰ Si esta condición no se trata, la anemia fetal puede empeorar progresivamente y desencadenar hidropesía fetal, e incluso la muerte intrauterina.⁴¹ En caso de que

Tabla 3. Aplicación clínica de pruebas inmunohematológicas en la detección de la enfermedad hemolítica perinatal.

Técnica	Objetivo	Indicación
Genotipado fetal a partir de ADN libre de células circulante en plasma materno	Determinar el genotipo fetal RhD sin recurrir a métodos invasivos, específicamente en embarazadas con fenotipo RhD negativo. ²⁷	Gestantes RhD negativas no sensibilizadas. ²⁷ Gestantes RhD negativas ya sensibilizadas o con anticuerpos anti-D. ²⁷
Coombs indirecto	Identificar si hay anticuerpos en el cuerpo que atacan a los glóbulos rojos, provocando hemólisis. ²⁸	Todas las mujeres embarazadas en su primera cita médica, sin importar si son RhD positivas o negativas, para detectar lo antes posible si su cuerpo ha desarrollado anticuerpos contra los glóbulos rojos del bebé. ²⁸
Prueba Kleihauer-Betke	Detectar y cuantificar la hemorragia fetomaterna a través de la diferencia de resistencia entre la hemoglobina fetal y la hemoglobina adulta, basada en que la hemoglobina fetal es más resistente que la hemoglobina adulta en una solución ácida. ²⁹	Mujeres embarazadas para la prevención de la aloinmunización materno-fetal con adaptación de la dosis de inmunoglobulinas anti-D. ²⁹ Adicionales: un golpe directo en el abdomen de la madre, una muerte fetal intrauterina en mujeres Rh negativas o cuando se hace una amniocentesis atravesando la placenta, también en mujeres Rh negativas. ²⁹

el feto sobreviva, la hemólisis continua tras el nacimiento puede causar anemia en el recién nacido e hiperbilirrubinemia, lo cual, si no se corrige a tiempo, puede resultar en una encefalopatía grave conocida como ictericia nuclear o kernicterus.⁴²

FARMACOLOGÍA DE LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO

A pesar de que la EHRN es una de las principales causas de mortalidad fetal en la actualidad, puede evitarse mediante la administración de la inmunoglobulina anti-D policlonal.⁴³ Su efecto se basa en un mecanismo denominado inmunosupresión mediada por anticuerpos, en el cual los glóbulos rojos fetales son recubiertos por la inmunoglobulina y se eliminan antes de que sean reconocidos como extraños, evitando así que la madre desarrolle anticuerpos propios que podrían dañar al feto en ese embarazo o en los siguientes.⁴⁴ De acuerdo con las recomendaciones actuales, se indica la aplicación de una dosis única intramuscular de inmunoglobulina anti-D (RhIg) a todas las gestantes RhD negativas no sensibilizadas, de manera rutinaria, durante el control prenatal correspondiente a las semanas 28 a 30 de gestación (la posología específica debe consultarse en guías clínicas).⁴⁵

Complementariamente, la detección temprana y la vigilancia adecuada de los embarazos con riesgo resultan esenciales para identificar de manera precoz la anemia fetal y la hiperbilirrubinemia, lo que permite aplicar intervenciones oportunas como las transfusiones intrauterinas, cuyo objetivo es evitar la aparición de hidropesía y reducir el riesgo de muerte fetal.⁴⁶ Cuando las complicaciones postnatales se hacen evidentes, el enfoque mé-

dico debe orientarse a la prevención de posibles consecuencias permanentes. En este escenario, la fototerapia intensiva constituye la primera línea, ya que disminuye la necesidad de recurrir a exanguinotransfusiones;³ no obstante, puede generar efectos adversos a corto y largo plazo, como diarrea y un aumento en el riesgo de convulsiones.⁴⁷

En los casos en los que la hiperbilirrubinemia progresa rápidamente a pesar de la fototerapia, puede recurrirse a la inmunoglobulina intravenosa (IgIV), la cual bloquea los receptores Fc en el sistema reticuloendotelial del recién nacido para así reducir la destrucción de eritrocitos opsonizados por anticuerpos maternos.^{47,48}

Luego de valorar la relación riesgo-beneficio, la administración de IgIV se recomienda de manera selectiva en neonatos de alto riesgo que presentan hemólisis e hiperbilirrubinemia importantes pese a recibir fototerapia intensiva y que se encuentran próximos al umbral de exanguinotransfusión, no obstante, aún no se comprende con claridad por qué algunos recién nacidos muestran una buena respuesta a la IgIV mientras que otros no lo hacen.⁴⁸

Finalmente, dentro de las terapias farmacológicas emergentes destaca el nipocalimab, un bloqueador del receptor Fc antineonatal, que inhibe la transferencia transplacentaria de IgG y reduce los niveles de IgG materna.⁴⁹ En el contexto de la eritroblastosis fetal, este fármaco representa una estrategia innovadora: en lugar de prevenir la sensibilización (como la inmunoglobulina anti-D clásica), bloquea el paso de anticuerpos maternos ya formados hacia el feto, previniendo la anemia fetal y las transfusiones intrauterinas.⁵⁰

CONCLUSIONES

La eritroblastosis fetal es un modelo paradigmático para comprender la interacción inmunológica materno-fetal, cuya fisiopatología se centra en la hemólisis mediada por IgG y la eritropoyesis compensatoria. Los avances en biología molecular, como el diagnóstico prenatal no invasivo mediante ADN fetal libre, revolucionan la detección temprana y reducen la necesidad de pruebas invasivas, aunque su implementación aún es desigual entre países desarrollados y en desarrollo. Desde el enfoque farmacológico, la inmunoglobulina anti-D continúa siendo la estrategia preventiva más eficaz, mientras que terapias emergentes como el nipocalimab ofrecen alternativas prometedoras para bloquear la transferencia de anticuerpos. Así, la integración de biología, fisiología y farmacología constituye la base para optimizar el diagnóstico y manejo de esta enfermedad, al tiempo que resalta la necesidad de trasladar dichos avances a contextos con mayores limitaciones clínicas y tecnológicas.

DECLARACIÓN DE USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL GENERATIVA (IAG)

La autora declara que no se utilizaron herramientas de Inteligencia Artificial Generativa (IAG), Modelos de Lenguaje a Gran Escala (LLM) ni tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial (IA) en ninguna de las etapas de conceptualización, redacción, procesamiento de datos o creación de imágenes de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Zapata-Cardona LM, Sanchez LMM, Jaramillo-Jaramillo LI. Incompatibilidad rh e isoimmunización en la gestante. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2020; 46(1):1-13. e600.
2. van 't Oever RM, Zwiers C, de Winter D, de Haas M, Oepkes D, Lopriore E, *et al.* Identification and management of fetal anemia due to hemolytic disease. *Expert Rev Hematol*. 2022; 15(11):987-98. DOI: 10.1080/17474086.2022.2138853.
3. de Winter DP, Kaminski A, Tjoa ML, Oepkes D, Lopriore E. Hemolytic disease of the fetus and newborn: rapid review of postnatal care and outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023; 23(1):738. DOI: 10.1186/s12884-023-06061-y.
4. De Winter DP, Hulzebos C, Van 't Oever RM, De Haas M, Verweij EJ, Lopriore E. History and current standard of postnatal management in hemolytic disease of the fetus and newborn. *Eur J Pediatr*. 2023; 182(2):489-500. DOI: 10.1186/s12884-023-06061-y.
5. Wang J, Han T, Zhu X. Role of maternal-fetal immune tolerance in the establishment and maintenance of pregnancy. *Chin Med J (Engl)*. 2024; 137(12):1399-406. DOI: 10.1097/CM9.00000000000003114.
6. Nassar GN, Vadakekut ES, Wehbe C. Erythroblastosis fetalis(archived). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
7. Voto L, Gonzalez CA, Gonzalez S. Hemolytic disease of the fetus and newborn: pregnant person's and fetal immune systems interaction. *J Perinat Med*. 2025; 53(6):702-5. DOI: 10.1515/jpm-2024-0438.
8. Evers D, Middelburg RA, De Haas M, Zalpuri S, De Vooght KM, Van de Kerkhof D, *et al.* Red-blood-cell alloimmunisation in relation to antigens' exposure and their immunogenicity: a cohort study. *Lancet Haematol* 2016; 3:284-92. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30019-9.
9. Mustafa HJ, Sambatur EV, Shamshirsaz AA, Johnson S, Moise KJ Jr, Baschat AA, *et al.* Monitoring and management of hemolytic disease of the fetus and newborn based on an international expert Delphi consensus. *Am J Obstet Gynecol*. 2025; 232(3):280-300. DOI: 10.1016/j.ajog.2024.11.003.
10. Júnior MDC, Sosa SEY, Fernandes M, do Carmo L, de Oliveira RW, Kanevsky G. Hemolytic disease of the fetus and newborn and Rhesus alloimmunization in Latin American countries: a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024; 24(1):830. DOI: 10.1186/s12884-024-07044-3.
11. Markham KB, Rossi KQ, Nagaraja HN, O'Shaughnessy RW. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to multiple maternal antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:68.1-5. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.01.049.
12. Watchko JF. ABO hemolytic disease of the newborn: a need for clarity and consistency in diagnosis. *J Perinatol*. 2023; 43(2):242-7. DOI: 10.1038/s41372-022-01556-6.
13. Christensen RD, Bahr TM, Ilstrup SJ, Dizon-Townson DS. Alloimmune hemolytic disease of the fetus and newborn: genetics, structure, and function of the commonly involved erythrocyte antigens. *J Perinatol*. 2023; 43(12):1459-67. DOI: 10.1038/s41372-023-01785-3.
14. Jackson ME, Baker JM. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Historical and current state. *Clin Lab Med*. 2021; 41(1):133-51. DOI: 10.1016/j.cll.2020.10.009.
15. Raguz MJ, Prce Z, Bjelanovic V, Bjelanovic I, Dzida S, Mabic M. 20 years of follow-up alloimmunization and hemolytic disease in newborn: Has anything changed in the field over the years? *Klin Padiatr*. 2020; 232(6):314-20. DOI: 10.1055/a-1248-2329.
16. Yao Y, Ye Y, Chen J, Zhang M, Cai X, Zheng C. Maternal-fetal immunity and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*. 2024; 91(5):e13859. DOI: 10.1111/aji.13859.
17. Yousefzadeh Y, Soltani-Zangbar MS, Hemmatzadeh M, Shomali N, Mahmoodpoor A, Ahmadian Heris J, Yousefi M. Fetomaternal Immune Tolerance: Crucial Mechanisms of Tolerance for Successful Pregnancy in Humans. *Immunol Invest*. 2022; 51(4):1108-25. DOI: 10.1080/08820139.2021.1909061.
18. Inversetti A, Zambella E, Guarano A, Dell'Avanzo M, Di Simone N. Endometrial Microbiota and immune tolerance in pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(3). DOI: 10.3390/ijms24032995.
19. Sarwar A, Citla Sridhar D. Rh Hemolytic Disease(Archived). 2024 May 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
20. Justiz Vaillant AA, Vashisht R, Zito PM. Immediate hypersensitivity

- reactions (archived). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
21. Kebamo TE, Kombe AT, Eticha T, Arkew M, Nigusie Bolado G, Ayalew TL, *et al.* Magnitude of red blood cell alloimmunization among pregnant women attending antenatal care at Wolaita Sodo University Comprehensive Specialized Hospital, southwest Ethiopia. *J Blood Med.* 2023; 14:663-9. DOI: 10.2147/JBM.S440952
22. Koren O, Konnikova L, Brodin P, Mysorekar IU, Collado MC. The maternal gut microbiome in pregnancy: implications for the developing immune system. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024 ;21(1):35-45. DOI: 10.1038/s41575-023-00864-2.
23. Jardine L, Schim van der Loeff I, Haq IJ, Sproat TDR. Gestational development of the human immune system. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023; 43(1):1-15. DOI: 10.1016/j.iac.2022.05.009.
24. Costumbrado J, Mansour T, Ghassemzadeh S. Rh incompatibility(archived). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
25. Jiménez-Ochoa MA, Contreras-Serratos MM, González-Bautista ML, López-Macías C, Torres-Fierro A, Urbina-Escalante E. ABO incompatibility and complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023; 61(Suppl 1):12-8.
26. Benítez-Arvizu G, Campos-Aguirre E. Molecular biology in a blood bank. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023; 61(Suppl 1):46-51.
27. Gandhi MH, Gupta V. Physiology, maternal blood. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
28. Theis SR, Hashmi MF. Coombs Test. 2022 Sep 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
29. Athiel Y, Maurice P, Mailloux A, Huguët-Jacquot S, Franchinard L, Toly-Ndour C, *et al.* Current role of the Kleihauer-Betke test in monitoring pregnant women. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2025; 53(4):212-7.DOI: 10.1016/j.gofs.2025.01.006.
30. Gandhi MH, Gupta V. Physiology, maternal blood. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
31. Bahr TM, Tweddell SM, Zalla JM, Dizon-Townson D, Ohls RK, Henry E, *et al.* Neonatal and obstetrical outcomes of pregnancies complicated by alloimmunization. *Pediatrics.* 2024; 153(6). DOI: 10.1542/peds.2023-064604.
32. Sánchez-González MJ, Núñez-Arcas P, Sánchez-Sánchez PJ. Resultados perinatales tras prueba diagnóstica invasiva en el embarazo. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia.* 2023; 50(1):100823.
33. Hall V, Vadakekut ES, Avulakunta ID. Hemolytic disease of the fetus and newborn. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
34. Adani SN, Mohd Ashari NS, Johan MF, Edinur HA, Mohd Noor NH, Hassan MN. Red blood cell alloimmunization in pregnancy: A review of the pathophysiology, prevalence, and risk factors. *Cureus.* 2024; 16(5):e60158. DOI: 10.7759/cureus.60158.
35. MacGregor SN. Alloimmunization in pregnancy: Implications for the fetus and neonate. *Neoreviews.* 2024; 25(11):e742-6. DOI: 10.1542/neo.25-11-e742.
36. Hage D, Pyra K, McCudden C, Padmore R. Rh(D) immune globulin administration in pregnancy: Retrospective audit of patient safety events followed by targeted educational intervention with Bayesian analysis. *Transfus Med.* 2023; 33(3):244-53. DOI: 10.1111/tme.12961
37. ACOG Practice Bulletin No. 192: Management of Alloimmunization During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018; 131(3):e82-e90. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002528.
38. Myle AK, Al-Khattabi GH. Hemolytic Disease of the Newborn: A Review of Current Trends and Prospects. *Pediatric Health Med Ther.* 2021. DOI: 10.2147/PHMT.S327032.
39. Practice Bulletin No. 181: Prevention of Rh D Alloimmunization. *Obstet Gynecol.* 2017; 130(2):e57-e70. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002232.
40. Ares SM, Nardoza LMM, Araujo Júnior E, Santana EFM. Non-RhD alloimmunization in pregnancy: an updated review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2024; 46. DOI: 10.61622/rbgo/2024AO22.
41. Moise KJ. Considerations and approaches for early onset fetal anemia due to red cell alloimmunization. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2025; 100(102602):102602. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2025.102602.
42. Lee B, Piersante T, Calkins KL. Neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Ann.* 2022;51(6):e219-27. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2025.102602.
43. Júnior MDC, Sosa SEY, Fernandes M, do Carmo L, de Oliveira RW, Kanevsky G. Hemolytic disease of the fetus and newborn and Rhesus alloimmunization in Latin American countries: a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024; 24(1):830. DOI: 10.1186/s12884-024-07044-3.
44. Cruz-Leal Y, Norris PAA, Gil Gonzalez L, Marjoram D, Wabnitz H, Shan Y, *et al.* Trophoblasts drives red blood cell antigen loss in association with antibody-mediated immune suppression. *Blood.* 2024; 143(9):807-21. DOI: 10.1182/blood.2023020860.
45. Elgun T, Musteri Oltulu Y, Gok Yurttas A, Agyuz U, Ozkal Molla F, Kilic U. Determination of Rh type and gender using circulating cell-free fetal DNA in early pregnancy of Rh negative women in turkey. *Transfus Clin Biol.* 2023; 30(3):324-8. DOI: 10.1016/j.tracbi.2023.04.004.
46. de Winter DP, Lopriore E, Thorup E, Petersen OB, Dziegiel MH, Sundberg K, *et al.* Variations in antenatal management and outcomes in haemolytic disease of the fetus and newborn: an international, retrospective, observational cohort study. *Lancet Haematol.* 2024; 11(12):e927-37. DOI: 10.1016/S2352-3026(24)00314-4.
47. Par EJ, Hughes CA, DeRico P. Neonatal hyperbilirubinemia: Evaluation and treatment. *Am Fam Physician.* 2023;107(5):525-34.
48. Vardar G, Okan MA, Karadag N, Topcuoglu S, Ozalkaya E, Karatepe HO, *et al.* Intravenous immunoglobulin in hemolytic disease of the newborn: A moving target in time. *Niger J Clin Pract.* 2022; 25(8):1262-8. DOI: 10.4103/njcp.njcp_1_22
49. Komatsu Y, Verweij EJTJ, Tiblad E, Lopriore E, Oepkes D, Agarwal P, *et al.* Design of a phase 3, global, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of nipocalimab in

- pregnancies at risk for severe hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Perinatol.* 2025; 42(7):842-53. DOI: 10.1055/a-24048089.
50. Moise KJ Jr, Ling LE, Oepkes D, Tiblad E, Verweij EJTJ, Lopriore E, *et al.* Nipocalimab in early-onset severe hemolytic disease of the fetus and newborn. *N Engl J Med.* 2024; 391(6):526-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2314