

ARTÍCULO ORIGINAL

Utilidad de la prueba directa de Coombs en el tamiz neonatal

Usefulness of direct antiglobulin test in neonatal screening

Hector Baptista-González^{1,2}, José Alberto Hernández-Martínez², Patricia Galindo-Delgado², Carmen Santamaría-Hernández², Fany Rosenfeld-Mann¹

Resumen

Introducción. La ictericia es un evento clínico frecuente que se presenta en los recién nacidos; las causas más frecuentes involucradas en la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) continúan siendo la incompatibilidad al sistema ABO y la isoimmunización a RhD. La prueba directa de Coombs (PDC) permite identificar la presencia de anticuerpos antieritrocitarios del isotipo IgG, provenientes del suero materno en la superficie de los eritrocitos del feto o neonato. Objetivo: presentar los resultados y especificidad de la prueba directa de Coombs (PDC) como prueba en el tamiz neonatal.

Métodos. Consecutivamente se incluyeron a recién nacidos no seleccionados. En las primeras horas de vida se determinó el grupo sanguíneo ABO/RhD y la PDC con suero poliespecífico y mono-específicos (anti-IgG y C3b/C3d).

Resultados. Se incluyeron 5 007 recién nacidos, la PDC positiva se documentó en 181 neonatos (3.6%). Los casos del grupo sanguíneo A, B o AB, mostraron mayor riesgo de tener PDC positiva que los del grupo O (razón de momios 2.3, intervalo de confianza 95% 1.7-3.1). La PDC positiva se presentó en 3.5% de los neonatos RhD positivo y en 1.9% de los RhD negativo;

Abstract

Background. Neonatal jaundice is a clinical event frequently present in newborns. The causes most frequently involved in hemolytic disease of newborn (HDN) are still the incompatibilities to the ABO/Rh blood system. Direct Coombs test (or direct antiglobulin test, DAT) allows identification of the presence of red blood cell antibodies (IgG isotype) coming from the maternal serum on the surface of the fetus erythrocytes. The purpose of this study is to show the results and specificity of DAT as screening in newborn infants.

Methods. We studied unselected neonates in a cross-sectional design. During the early hours of life, we determined ABO/Rh and DAT with poly- and monospecific reagents (anti-IgG and C3b/C3d).

Results. We included 5 007 newborns; 181 cases (3.6%) were DAT positive. Newborns with A, B or AB blood groups showed an increased association of being DAT positive than group O (OR 2.3, 95% CI 1.7-3.1). DAT was positive in 3.5% of RhD-positive infants and 1.9% of RhD-negative infants. In six DAT-positive cases, 117 cases (64.6%) had anti-IgG bound to red cell membrane, complement in six cases (3.3%), and 52 newborns

¹Hematología Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología, Secretaría de Salud; ²Servicio de Neonatología, Medicina Transfusional y Banco de Sangre, Fundación Clínica Médica Sur, México, D.F., México.

Este trabajo fue presentado como cartel (PP0743) en el 25th International Congress of Pediatrics en Atenas, Grecia, el mes de agosto de 2007.

Fecha de recepción: 14-02-09

Fecha de aceptación: 04-06-09

72.9% de los neonatos con PDC positiva tuvieron titulaciones de 1:2, 1:4 y 1:8, con el 33.1, 19.9 y 19.9%, respectivamente. En los neonatos con PDC positiva se pudo establecer el isotipo anti-IgG en 117 casos (64.6%), complemento sólo en 6 casos (3.3%), la combinación de ambas en 6 casos (3.3%) y en 52 neonatos (28.8%), con PDC poliespecífico positivo, no se pudo identificar la especificidad de la reacción.

Conclusión. La prevalencia elevada (3.6 %) de PDC positiva en la detección neonatal rutinaria, apoya la indicación de incorporar dicha prueba al tamiz neonatal, independientemente del grupo ABO y Rh materno. Queda por establecer su beneficio en la detección temprana de la ictericia neonatal.

Palabras clave. Coombs directo, prueba directa de la antiglobulina humana, enfermedad hemolítica del recién nacido, hiperbilirrubinemia neonatal, grupo sanguíneo ABO/Rh, tamiz neonatal.

(28.8%) were polyspecific DAT positive and monospecific DAT negative.

Conclusions. The high prevalence (3.6%) of DAT-positive cases in routine neonatal detection supports the indication to incorporate DAT into neonatal screening, regardless of the mother's blood group. The benefit of early intervention in neonatal jaundice remains to be established.

Key words: direct antiglobulin test, direct Coomb's test, hemolytic disease of newborn, neonatal hyperbilirubinaemia, ABO/Rh blood group, neonatal screening.

Introducción

La ictericia es un evento clínico frecuente que afecta con intensidad variable aproximadamente a 15% de la población de recién nacidos.¹ La incompatibilidad a grupos sanguíneos y la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) por anticuerpos anti-eritrocitarios, presentan cifras de 4 hasta 50% de todos los recién nacidos evaluados por hiperbilirrubinemia.^{2,3} Las causas más frecuentes involucradas en la EHRN continúan siendo la incompatibilidad al sistema ABO⁴ y la isoimmunización a RhD.⁵⁻⁷ Paulatinamente se ha hecho evidente la participación de anticuerpos dirigidos contra otros antígenos del sistema Rh, como son Rhc, RhC⁸ o RhE,⁹ u otros sistemas eritrocitarios como el Kell,¹⁰ Diego o Duffy.⁷ En nuestro medio, el anti-D es el anticuerpo anti-eritrocitario más frecuentemente involucrado en la EHRN, pero los otros anticuerpos ocupan de 5 a 15% de los casos.⁵

Para el caso del sistema ABO, más de 50 % de las madres del grupo sanguíneo O presentan concentraciones clínicamente significativas de anticuerpos anti-A y anti-B del isotipo IgG. Alrededor de 15-18% de los embarazos son incompatibles al sistema ABO y corren riesgo de enfermedad hemolítica potencial.¹¹ En el caso del antígeno RhD, desde

menos de uno y hasta 5% de la población obstétrica es RhD negativo, con tasa de isoimmunización hasta de 15% en hospitales obstétricos.¹² En la estrategia global del estudio de la EHRN, se incluye la determinación de la prueba directa de la antiglobulina humana o prueba directa de Coombs (PDC), ya sea con la técnica clásica de aglutinación en tubo¹³ o en gel.¹⁴ Esta prueba permite identificar la presencia de anticuerpos anti-eritrocitarios del isotipo IgG, provenientes del suero materno en la superficie de los eritrocitos del feto o neonato.^{15,16} En los casos de incompatibilidad ABO más de 80% la PDC es negativa, pero al efectuar la técnica de lavado o eluido, la reactividad en los resultados de la prueba aumenta en la misma proporción.⁴

En algunos centros obstétricos se recomienda la determinación del grupo sanguíneo ABO y Rh, así como la PDC en sangre de cordón umbilical o en las primeras horas de vida.^{16,17} Las variantes de esta práctica incluyen la detección rutinaria a todo neonato, a aquellos con antecedentes familiares o maternos relacionados con EHRN, únicamente en mujeres Rh negativo, cuando la madre es del grupo sanguíneo O o en aquellos casos con ictericia en las primeras horas de vida.¹⁸ Esto conduce a que la prevalencia de la PDC positiva en la población

neonatal varíe ampliamente de 1 a 9%.^{18,19} Las autoridades sanitarias en México²⁰ recomiendan investigar rutinariamente el grupo ABO/RhD y la PDC en el recién nacido de madre Rh negativo que se sospeche riesgo de isoimmunización. Sin embargo, el tamiz neonatal universal para la realización del grupo ABO/Rh y PDC no es una recomendación adoptada universalmente por obstetras y neonatólogos, aduciendo diversas razones como la falta de estudios clínicos sobre su frecuencia e impacto clínico o la evaluación costo-beneficio.

Con este marco de referencia, el objetivo de la presente publicación es reportar la ocurrencia de la reactividad de la PDC incluida en la práctica del tamizaje neonatal, así como la información adicional sobre la presencia de IgG o fracción 3 del complemento asociado a la membrana eritrocitaria.

Métodos

Se incluyeron consecutivamente a todos los recién nacidos vivos de 2005 a 2007, independientemente de su edad gestacional, peso al nacer o morbilidad neonatal, atendidos para su nacimiento en el Hospital Médica Sur, donde es una práctica institucional la determinación de grupo sanguíneo ABO y Rh. Los resultados de la determinación de la PDC fueron remitidos a su médico tratante para su evaluación y seguimiento. La realización de la PDC se efectuó a partir de muestras de sangre total obtenidas mediante la punción de los vasos umbilicales en su extremo placentario, o bien, simultáneamente a la recolección de muestras de sangre para el tamiz neonatal. Se recolectaron 200 μ L de sangre total en un tubo para muestras neonatales con EDTAK3 como anticoagulante. Se determinó el grupo sanguíneo ABO mediante la técnica de hemaglutinación en tubo; para la fase directa se emplearon reactivos comerciales que contienen anticuerpos de origen monoclonal con la especificidad anti-A, anti-B y anti-AB (Gamma Biologicals, Licón). Debido a que los eritrocitos fetales contienen menor cantidad de sitios antigénicos en la superficie eritrocitaria, no se efectuó la identificación del gru-

po A2.²¹ En la misma muestra de sangre se efectuó la identificación del antígeno RhD mediante la técnica de hemaglutinación en tubo, empleando la mezcla de anticuerpos policlonales y monoclonales anti-D (Gamma-clone Gamma Biologicals, Licon), con el control del Rh (Control Rh Gamma, Gamma Biologicals, Licon). Cuando en la fase de salina rápida se documentó la presencia de aglutinación, se definió al neonato como RhD positivo. En caso de ausencia de aglutinación, la mezcla de los eritrocitos problema con el anti-D se incubó a 37 °C, y si la aglutinación fue ausente o menor a 2+, se llevó hasta la fase de antiglobulina humana con mezcla de anticuerpos murino monoclonal anti-IgG-C3d (Gamma-clone Gamma Biologicals, Immucore Gamma, Houston, Texas, USA). Los resultados positivos se evaluaron posteriormente mediante los reactivos murino monoclonal de antiglobulina humana anti-IgG (Gamma-clone Gamma Biologicals, Immucore Gamma, Houston, Texas, USA) y antiglobulina humana anti-C3b+C3d (Gamma-clone Gamma Biologicals, Immucore Gamma, Houston, Texas, USA). La ausencia de aglutinación definió la condición de RhD negativo, la presencia de aglutinación en cualquiera de las etapas definió la condición de RhD positivo. Ante la ausencia de reactividad en la fase de la antiglobulina se efectuó el consumo del suero de Coombs con células sensibilizadas (Células Control de Coombs Fuerte. Check cells. Immucor Gamma). En los casos de la PDC positiva, se efectuaron titulaciones con diluciones geométricas progresivas (1:2, 1:4, 1:8, sucesivamente) del suero de Coombs con solución salina isotónica, enfrentados a los eritrocitos del neonato previamente lavados, contando con sus respectivos controles positivo y negativo. El título de la PDC se definió hasta el último tubo, donde se observó la reacción de aglutinación.²¹ Un resultado positivo de la prueba de Coombs poliespecífico significa que los eritrocitos del neonato están sensibilizados contra algún anticuerpo antieritrocitario, contra la fracción 3 del complemento, o ambos, sin especificar de cual se trata. La intensidad de la aglutinación se definió de 4+ cuando el botón celular se observó sólido, único y con sobrenadante claro; de 3+, con

aglutinación en un botón grande y varios pequeños; de 2+, con aglutinación de varios grumos medianos y sobrenadante ligeramente rojo; de 1+, cuando se observaron grumos pequeños, eritrocitos libres y sobrenadante rojo; de más menos (\pm) o graniento, cuando se observó suspensión granulosa muy fina de eritrocitos con sobrenadante rojo y, finalmente negativo, cuando no se observó aglutinación macroscópica ni hemólisis en el sobrenadante.

Los resultados de cada grupo sanguíneo y reacción en la PDC se presentan como frecuencias y proporciones. La intensidad de la asociación entre la PDC positiva y los grupos ABO/RhD se estableció mediante la razón de momios (RM) con intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

Se evaluaron los grupos sanguíneos ABO/Rh y la PDC en 5 007 recién nacidos. La distribución de frecuencias, de acuerdo a su condición de RhD positivo y Rh negativo, fue de 4 642 (92.7%) y 365 neonatos (7.3%), respectivamente. La distribución de frecuencias en la determinación del grupo sanguíneo ABO fue para el grupo O de 55.2% (2 767 casos), así como de 32.1% (1 605 casos), 10.4% (521 casos) y de 2.3% (114 casos) para los grupos sanguíneos A, B y AB, respectivamente (Cuadro 1). Se identificó la presencia de reactividad serológica para la prueba directa de la antiglobulina o PDC en 181 neonatos (frecuencia de 3.6%).

Al considerar los resultados de la PDC respecto al grupo sanguíneo ABO y el grupo RhD (Cuadro 2),

se puede observar que la ocurrencia de los 181 neonatos con Coombs directo positivo por orden de frecuencia fue de 80 casos (44.2%) para recién nacidos con grupo sanguíneo A, 64 casos para el grupo sanguíneo O (35.4%), seguido de los neonatos con grupo sanguíneo B con 36 casos (19.9%) y, finalmente, los casos del grupo AB con un caso (0.5%).

Al ser comparados con los recién nacidos del grupo sanguíneo O, la posibilidad de tener PDC positiva fue mayor en los neonatos del grupo sanguíneo B (RM 3.1, IC 95% 2.0-4.8); seguido de los casos del grupo sanguíneo A (RM 2.2, IC 95% 1.6-3.0). Al considerar a los neonatos con grupo sanguíneo A, B o AB, la asociación con la PDC resultó similar (RM 2.3, IC 95% 1.7-3.1).

El 3.5% de los neonatos con grupo sanguíneo RhD positivo y 1.9% de los recién nacidos Rh negativo tuvieron PDC positiva sin asociación estadística (RM 2.0, IC 95% 0.9-4.2).

En los neonatos con PDC positiva se pudo establecer el isotipo anti-IgG con el reactivo monoespecífico en 117 casos (64.6%), complemento C3b y C3d sólo en seis casos (3.3%), la combinación de ambas circunstancias en seis casos (3.3%), y en 52 casos (28.8%), con PDC poliespecífico positivo, no se pudo identificar la especificidad de la reacción.

La ocurrencia de anti-IgG únicamente se presentó en 54.7, 70 y 72.2% de los neonatos con grupo sanguíneo O, A y B, respectivamente. La no identificación de la especificidad ocurrió en 35.9, 27.6 y 19.4% para los mismos grupos sanguíneos. No se demostró asociación estadística significativa (datos

Cuadro 1. Distribución de resultados de acuerdo al grupo ABO y condición de RhD.

| Grupo RhD | Grupo sanguíneo ABO | | | |
|-----------------|---------------------|---------------|-------------|------------|
| | O | A | B | AB |
| 5 007 | 2 767 (55.2%) | 1 605 (32.1%) | 521 (10.4%) | 114 (2.3%) |
| Positivo | 2 577 | 1 460 | 498 | 107 |
| 4 642 (92.7%) | (55.5%) | (31.5%) | (10.7%) | (2.3%) |
| Negativo | 190 | 145 | 23 | 7 |
| 365 (7.3%) | (52.1%) | (39.7%) | (6.3%) | (1.9%) |

Los datos representan el número de casos y entre paréntesis el porcentaje.

no presentados). La frecuencia de la fracción 3 del complemento, sola o en combinación, se presentó en dos casos, de manera similar por cada grupo sanguíneo. La anti-IgG fue la especificidad más frecuente en los neonatos Rh positivo (66.1%), pero con distribución similar a las observadas en los recién nacidos de acuerdo con su grupo ABO.

Los neonatos con titulaciones de la PDC positiva igual o mayor a 1:16 mostraron mayor ocurrencia en los neonatos del grupo sanguíneo O, seguidos del grupo B y grupo A, 32.8, 16.87 y 7.5%, respec-

tivamente (Cuadro 3). Esta asociación resultó estadísticamente significativa al comparar a los neonatos del grupo sanguíneo O contra aquellos del grupo sanguíneo A o B, con RM de 3.4 (IC 95% 1.5-7.8). Los neonatos con titulaciones de la PDC positiva igual o mayor a 1:16, mostraron ocurrencia similar en los neonatos del grupo sanguíneo Rh positivo a diferencia de los Rh negativo, con 18.4 y 14.0, sin diferencia estadísticamente significativa, con RM 1.6 (IC 95% 0.6-11.6); 72.9% de los neonatos con PDC positiva se ubicó dentro de las titulaciones de 1:2, 1:4 y 1:8, con 33.1, 19.9 y 19.9%, respectivamente (Fig. 1).

Cuadro 2. Especificidad de la reactividad en la prueba directa de Coombs de acuerdo al grupo ABO/Rh.

| Resultado positivo de la PDC | Grupo sanguíneo ABO | | | | Grupo Sanguíneo RhD | |
|---|---------------------|------------|------------|----------|---------------------|-----------|
| | O | A | B | AB | Positivo | Negativo |
| Poliespecífico 181 (3.6%) | 64 (35.4%) | 80 (44.2%) | 36 (19.9%) | 1 (0.5%) | 174 (96.1%) | 7 (3.9%) |
| Monoespecífico: | | | | | | |
| Anti-IgG únicamente 117 (64.6%) | 35 (54.7%) | 56 (70.0%) | 26 (72.2%) | — | 115 (66.1%) | 3 (42.9%) |
| Anti-C3b/C3d únicamente 6 (3.3%) | 3 (4.7%) | 1 (1.2%) | 1 (2.8%) | 1 | 5 (2.9%) | — |
| Anti-IgG y Anti-C3b/C3d combinados 6 (3.3%) | 3 (4.7%) | 1 (1.2%) | 2 (5.6%) | — | 6 (3.4%) | — |
| No identificado 52 (28.8%)* | 23 (35.9%) | 22 (27.6%) | 7 (19.4%) | — | 48 (27.6%) | 4 (57.1%) |

Riesgo de tener PDC positiva en neonatos A vs grupo O, con razón de momios (RM) 2.2, intervalo de confianza (IC) 95% 1.6-3.0

Riesgo de tener PDC positiva en neonatos B vs grupo O, con RM 3.1, IC 95% 2.0-4.8

Riesgo de tener PDC positiva en neonatos A, B o AB vs grupo O, con RM 2.3, IC 95% 1.7-3.1

Riesgo de tener PDC positiva en neonatos Rh positivo vs negativo, RM 2.0, IC 95% 0.9-4.2

Riesgo de tener PDC no identificada contra mono específica positiva en neonatos de grupo sanguíneo A, B y AB vs grupo sanguíneo O, RM 0.6, IC 95% 0.3-1.1

Riesgo de tener PDC no identificada contra mono específica positiva en neonatos de Rh positivo vs Rh negativo, RM 0.3, IC 95% 0.1-1.3

Los datos representan el número de casos y entre paréntesis el porcentaje

*Reacción positiva del PDC poliespecífico, pero sin reactividad con anti-IgG o anti-C3b/C3d.

Cuadro 3. Resultado en las titulaciones de la prueba directa de Coombs por grupo sanguíneo ABO y por Rh.

| Dilución (n =180) [†] | Grupo sanguíneo ABO neonatal* | | |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|------------|
| | A (n =80) | B (n =36) | O (n =64) |
| ≥ 1:16 (33/18.2%) | 6 (7.5%) | 4 (16.7%) | 21 (32.8%) |
| ≤ 1:8 (148/81.8%) | 74 (92.5%) | 30 (83.3%) | 43 (67.2%) |
| Dilución (n =181) | Grupo sanguíneo RhD neonatal** | | |
| | Negativo (n =7) | Positivo (n =164) | |
| ≥ 1:16 (33/18.2%) | 1 (14.0%) | 32 (18.4%) | |
| ≤ 1:8 (148/81.8%) | 6 (86.0%) | 142 (81.6%) | |

* Grupo O vs grupo A o grupo B, razón de momios (RM) 3.4, intervalo de confianza (IC) 95% 1.5-7.8

** Grupo RhD positivo vs RhD negativo, RM 1.6, IC 95% 0.6-11.6

[†]No se incluye un caso con grupo AB

Los datos representan el número de casos y entre paréntesis el porcentaje.

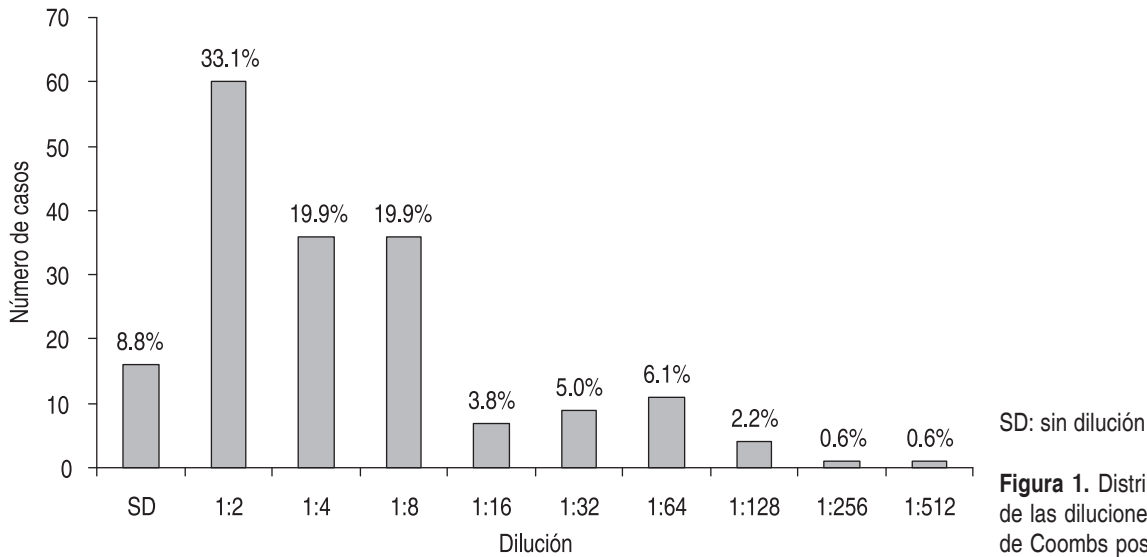


Figura 1. Distribución de frecuencias de las diluciones en la prueba directa de Coombs positiva.

Discusión

De los 30 sistemas eritrocitarios identificados,²² aproximadamente 60 antígenos son capaces de inducir la enfermedad hemolítica del feto y recién nacido (Cuadro 4). Este trastorno se relaciona principalmente con el antígeno D del sistema Rh y con la incompatibilidad al sistema ABO. En la población indígena de mesoamérica, el grupo sanguíneo O y Rh positivo se observa en más de 95% de los sujetos estudiados.²³ En términos generales, para la población mexicana el grupo sanguíneo O se encuentra en frecuencias mayores a 55%, seguido del grupo A (20-35%), el grupo B con 10-15% y el AB en menos de 5%. El RhD está presente en más de 97% de la población, mientras que el RhD negativo se encuentra entre 0 a 3%.¹¹ En nuestro medio, la frecuencia de incompatibilidad entre el binomio madre-hijo es de 0.302 y 0.168 para ABO, de 0.044 y 0.036 para RhD, así como de 0.013 y 0.006 para la doble incompatibilidad, con probabilidad de isoimmunización materna estimada en 0.0309.¹¹ En el presente reporte, se documentó que el grupo ABO más frecuente en nuestra población fue O positivo seguido del A y el B positivo, con el mismo orden de frecuencia que el reportado en la literatura.^{4,18}

La positividad de la PDC también se observó en recién nacidos RhD negativo; esto es relevante ya

que se ha discutido en algunos centros que este grupo de neonatos debería ser excluido de esta determinación, debido a que el resultado de la PDC suele ser negativa.^{4,15} Las posibles causas de que un neonato RhD negativo pueda tener PDC positiva incluye la incompatibilidad ABO (por ejemplo, neonato A RhD negativo, hijo de madre O RhD negativo no isoimmunizada o de madre Rh positivo), que la madre esté isoimmunizada, y que tenga uno o más anticuerpos IgG diferentes al anti-D.^{7,12}

La presencia de C3b y C3d en el eritrocito de los casos con PDC positiva refleja, por un lado, el origen neonatal del complemento y, por otro, la activación incompleta del sistema del complemento sin generar lisis celular, secundaria a la interacción antígeno-anticuerpo antieritrocitario. En 52 neonatos que inicialmente tuvieron positiva la PDC, no se pudo identificar la especificidad de la reacción. Las causas posibles involucran la elevada sensibilidad del suero poliespecífico, con baja especificidad al identificar otras inmunoglobulinas (IgM o IgA), o proteínas que no son inmunoglobulinas, como la gelatina de Wharton, fármacos o las limitaciones inherentes a la técnica.²¹

La prevalencia de la PDC positiva en la población neonatal varía ampliamente de 1 a 9%,^{18,19} y depende de la intención de la evaluación. La incompatibilidad ABO ocurre entre 6.9 a 11% de to-

dos los nacidos vivos, y cerca de 13% presentan la PDC positiva. Los neonatos con incompatibilidad ABO y PDC positiva tienen cinco veces más probabilidad de presentar enfermedad hemolítica. Los neonatos con PDC positiva, independientemente de la titulación, tienen valores de hemoglobina o hematocrito más bajo al nacimiento, así como mayor ocurrencia de hiperbilirrubinemia comparados con los que tienen PDC negativa.¹⁸

La PDC es útil en la predicción temprana de ictericia o hiperbilirrubinemia, especialmente al compararse con los neonatos con PDC negativa, aun en presencia de incompatibilidad ABO.²⁴ Hasta 23% de los neonatos con PDC positiva requerirán fototerapia.²⁵ De los neonatos que reciben fototerapia, 15.1% muestran PDC positiva.²⁶

En los programas de puerperio de bajo riesgo, la PDC también es útil para identificar a los neo-

natos con mayor riesgo de reingreso temprano al hospital por ictericia;¹⁷ el 4% de los casos se relaciona con problemas de incompatibilidad a grupos sanguíneos.³ La meta es que los neonatos con riesgo de ictericia clínicamente relevante se vean beneficiados, al igual que en otras condiciones, por las medidas o programas de identificación de riesgo o detección temprana de diversas situaciones clínicas adversas, como encefalopatía hiperbilirrubinémica, hospitalización prolongada, anemia hemolítica intensa u otras más. La inclusión de la PDC en el tamiz neonatal permite la intervención temprana con fototerapia profiláctica^{2,19} o la predicción del rebote de la hiperbilirrubinemia posterior a la suspensión de la fototerapia.^{1,3} El establecimiento de este tipo de programas constituye intervenciones recomendables por su beneficio y protección al recién nacido, a la familia y al sistema de salud.

Cuadro 4. Características de los anticuerpos anti-eritrocitarios asociados a enfermedad hemolítica del recién nacido

| Sistema eritrocitario | Anticuerpo producido | Isotipo presente | Enfermedad hemolítica |
|-----------------------|---------------------------|--|---|
| ABO | Anti-A Anti-B | Ambos, principalmente IgM Frecuente IgG | Frecuente, leve a intensa |
| MNS | MN SsU | Principalmente IgM. Raro IgG Principalmente IgG. Raro IgM | Muy raro Rara, pero severa |
| P1 | P1 | Principalmente IgM. Raro IgG | No reportada |
| Rh | Anti-D Anti-C, c, E, e | Todos principalmente IgG, raro IgM | Muy frecuente Intensa |
| Lutheran | Lua Lub | Principalmente IgG, ocasionalmente IgM Principalmente IgG, raro IgM | Moderada, rara Moderada, rara |
| Kell | Kell | Principalmente IgG, raro IgM | Moderada a severa, frecuente |
| Duffy | Fya Fyb | Ambos principalmente IgG Raro IgM | Ambos anemia moderada a severa, ocasional |
| Kidd | Kidd | Principalmente IgG, raro IgM | Moderada, poco frecuente |
| Diego | Diego | Principalmente IgG, raro IgM | Moderada, poco frecuente |
| Cartwright | Yt | Principalmente IgG, raro IgM | No reportada |
| Scianna | Scianna | Principalmente IgG, raro IgM | Muy rara |
| Dombrock | Dombrock | Principalmente IgG, raro IgM | Muy rara |
| Colton | Colton | Principalmente IgG, raro IgM | Moderada a severa |
| LW | LW | Principalmente IgG, raro IgM | Ninguna a moderada |
| RhAg | Anti-Rh | Principalmente IgG, raro IgM | Ninguna a moderada (Rh nulo) |

Sin reporte actual de estar asociados a enfermedad hemolítica del recién nacido en los siguientes sistemas: Lewis (Lea, Leb), Xg (Xg), Ch/Rg (Chido-Rodgers), Hh (Hh), Kx, Gerbich, Cromer, Knops, Indian, OK, Raph, John Milton Hagen, I (I, i), Globósido (P, Pk)^{5-8,13,23}

Para recién nacidos cercanos al término de la gestación, la Academia Americana de Pediatría (AAP)¹⁷ recomienda, como medida de prevención secundaria, la determinación del grupo ABO y Rh en todas las embarazadas. En los casos que se desconozca el grupo ABO/Rh materno, o si bien la madre es RhD negativo o es O RhD positivo, la AAP establece la necesidad de efectuar la determinación del grupo ABO y RhD, así como la PDC en todo recién nacido.

En conclusión, la prevalencia de Coombs directo es elevada en la población neonatal abierta (3.6%),

empleada como una prueba de tamiz neonatal, mientras que en cerca de la tercera parte de los casos de PDC positiva, pudiera no tener IgG o C3 unidos a la membrana. Esta información debe ser evaluada en términos de utilidad para las posibles intervenciones tempranas o prevención secundaria, así como debe efectuarse el análisis de su costo-beneficio.

Autor de correspondencia: Héctor A. Baptista González.
Correo electrónico: baptista@infosel.net.mx

Referencias

- Burke BL, Robbins JM, Bird TM, Hobbs CA, Nesmith C, Tilford JM. Trends in hospitalizations for neonatal jaundice and kernicterus in the United States, 1988-2005. *Pediatrics* 2009;123:524-532.
- Yaseen H, Khalaf M, Rashid N. Does prophylactic phototherapy prevent hyperbilirubinaemia in neonates with ABO incompatibility and positive Coombs' test? *J Perinatol* 2005;25:590-594.
- Jonguitud AA, Martínez PB, Bravo A. Admisión de neonatos con ictericia al servicio de pediatría de un hospital general. *Rev Mex Pediatr* 2003;70:171-175.
- Cid VJ, Eelies-Fibia E. Estudio inmunohematológico de la enfermedad hemolítica ABO. *An Esp Pediatr* 2000;53:249-252.
- Baptista GHA, Rosenfeld MF, Pérez PJ, Quintanar GE. Anticuerpos irregulares antieritrocitarios fuera del sistema ABO en el período neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:814-820.
- Miquel E, Cavalier B, Bonneau JC, Rouger P. Foetomaternal erythrocyte incompatibilities: from immunohaematologic surveillance of pregnant women to haemolytic disease of the newborn. *Transfus Clin Biol* 2005;12:45-55.
- Lobo GA, Nardoza LM, Camano L. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;94:139-140.
- Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:207-214.
- Joy SD, Rossi KQ, Krugh D, O'Shaughnessy RW. Management of pregnancies complicated by anti-E alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2005;105:24-28.
- Santiago JC, Ramos-Corpas D, Oyonarte S, Montoya F. Current clinical management of anti-Kell alloimmunization in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:151-154.
- Peon HL, Pacheco CMG, Zavala RM, Madueno LA, Garcia GA. Blood group frequencies and ABO and RhD incompatibilities in La Paz, Baja California Sur, México. *Salud Pública Mex* 2002;44:406-412.
- Baptista GHA, Trueba GR, Santamaría HC. Grupos sanguíneos de importancia clínica, fuera de los sistemas ABO y Rh. México: Editorial Prado; 2006. p. 145-159.
- Dittmar K, Procter JL, Cipolone K, Njoroge JM, Miller J, Stroncek DF. Comparison of DATs using traditional tube agglutination to gel column and affinity column procedures. *Transfusion* 2001;41:1258-1262.
- Novaretti MC, Jens E, Pagliarini T, Bonifacio SL, Dorliac-Llacer PE, Chamone DA. Comparison of conventional tube test technique and gel micro column assay for direct antiglobulin test: a large study. *J Clin Lab Anal* 2004;18:255-258.
- Meberg A, Johansen KB. Screening for neonatal hyperbilirubinaemia and ABO alloimmunization at the time of testing for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr J* 1998;87:1269-1274.
- Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
- Committee on Fetus and Newborn. Levels of neonatal care. *Pediatrics* 2004;114:1341-1347.
- Dinesh D. Review of positive direct antiglobulin tests found on cord blood sampling. *J Paediatr Child Health* 2005;41:504-507.
- Cianciarullo MA, Jurfest CMA, Coasta VCF. Prevalence of immunohaematologic tests at birth and the incidence of hemolytic disease in the newborn. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49:45-53.
- Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993. Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio. México: DOF; 1994.
- Leger RM. The positive direct antiglobulin test and immune-mediated hemolysis. in technical manual. 16th ed. Bethesda, Maryland: AABB; 2008. p. 499-523.

22. Daniels G, Castilho L, Flegel WA, Fletcher A, Garratty G, Levene C, et al. International Society of Blood Transfusion Committee on Terminology for Red Blood Cell Surface Antigens: Macao report. *Vox Sang* 2009; 96:153-156.
23. Lisker R. En: Estructura de la población mexicana aspectos médicos y antropológicos. México: Salvat; 1981.
24. Herschel M, Karrison T, Wen M, Caldarelli L, Baron B. Isoimmunization is unlikely to be the cause of hemolysis in ABO-incompatible but direct antiglobulin test-negative neonates. *Pediatrics* 2002;110:127-130.
25. Kaplan M, Kaplan E, Hammerman C, Algur N, Bromiker R, Schimmel MS, et al. Post-phototherapy neonatal bilirubin rebound: a potential cause of significant hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child* 2006;91:31-34.
26. Adeniji AA, Fuller I, Dale T, Lindow SW. Should we continue screening rhesus D positive women for the development of atypical antibodies in late pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:59-61.