



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

Informe final de investigación previo a la obtención del título de Licenciada en Ciencias de
la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico

TRABAJO DE TITULACIÓN

Determinación de la incompatibilidad sanguínea mediante la prueba de Coombs indirecto
en mujeres embarazadas

Autor: Ana Lucia Álvarez Barreno

Tutora: Dra. Ana Carolina González Romero

Riobamba – Ecuador

2021

REVISIÓN DEL TRIBUNAL

REVISIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación de título: Determinación de la incompatibilidad sanguínea mediante la prueba de Coombs indirecto en mujeres embarazadas, dirigido por: PhD Ana Carolina Gonzales Romero una vez escuchada la defensa oral y revisado el informe final escrito del proyecto de investigación con fines de graduación en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para uso y custodia en la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH. Para constancia de lo expuesto firman:

Mgs. Mercedes Balladares Saltos
Presidente del Tribunal



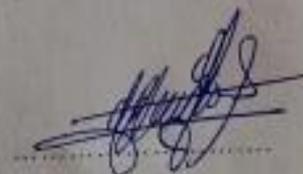
Firma

Mgs. Yisela Ramos Campi
Miembro del Tribunal



Firma

Mgs. Elena Brito Sanaguano
Miembro del Tribunal



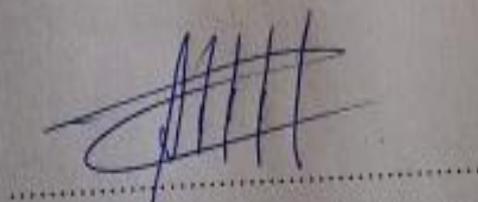
Firma

CERTIFICADO DEL TUTOR

CERTIFICADO DEL TUTOR

Yo, Ana Carolina González Romero, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico en calidad de Tutora del Proyecto de Investigación titulado: "Determinación de la incompatibilidad sanguínea mediante la prueba de Coombs indirecto en mujeres embarazadas" propuesto por Álvarez Barreno Ana Lucía, egresada de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad Ciencias de la Salud, luego de haber realizado las debidas correcciones, certifico que se encuentra apto para la defensa pública del proyecto.

Riobamba, 14 de marzo de 2022



Dra. Ana Carolina González Romero

Docente tutor de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, **Ana Lucía Álvarez Barreno** con C.I 0604104075, soy responsable de las ideas, criterios, pensamientos y resultados expuestos en el presente trabajo de investigación bibliográfica; el patrimonio intelectual pertenece a la prestigiosa Universidad Nacional de Chimborazo.



ANA LUCIA ALVAREZ BARRENO

CI: 060410407-5

AGRADECIMIENTO

Mi agradecimiento a la prestigiosa Universidad Nacional de Chimborazo por la formación adquirida a mis queridos docentes por cada uno de sus conocimientos impartidos un grato agradecimiento a mi tutora Dra. Ana Carolina González por su motivación para seguir adelante mi gratitud para la Dra. Rosa Cruz por siempre creer en mí y por cada uno de sus conocimientos impartidos un reconocimiento para la Dra. Verónica Cáceres por ser mi inspiración para ser cada día una excelente profesional, muy agradecida con la Mgs. Yisela Ramos por sus conocimientos impartidos, muchas gracias Ing. Félix Falconi por sus consejos y conocimientos impartidos. A mis amigos muchas gracias por cada uno de los momentos vividos que engrandecen mi alma.

Ana Lucia Álvarez Barreno

DEDICATORIA

Se la dedico a Dios por permitirme cumplir mis sueños A mis padres por ser mi apoyo fundamental para cumplir cada una de mis metas gracias por darme esa fortaleza

A mi hijo Mateo Méndez por ser mi aspiración para llegar a culminar mi carrera.

A mis hermanos por su confianza su apoyo incondicional para lograr mi objetivo el servir a la comunidad.

Ana Lucia Álvarez Barreno

ÍNDICE

REVISIÓN DEL TRIBUNAL	I
CERTIFICADO DEL TUTOR	II
DERECHOS DE AUTORÍA	III
AGRADECIMIENTO	IV
DEDICATORIA	V
RESUMEN	VIII
ABSTRACT	IX
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
Prueba de antiglobulina	5
Prueba de antiglobulina indirecta	6
Anticuerpos irregulares en el uso de reactivos de antiglobulina antihumana	7
Incompatibilidad Rh en el embarazo	8
Incompatibilidad sanguínea ABO en el embarazo	9
Mecanismos de inmunización materna	9
Especificidad del anticuerpo	10
Fenómenos inmunizantes	10
Respuesta inmune	10
Enfermedad hemolítica del feto y recién nacido	11
Manifestaciones clínicas	12
Diagnóstico	12
Prueba de Coombs indirecto	13
Titulación y tipaje de anticuerpos irregulares	14
Seguimiento	14
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA	16
Población	16
Muestra	17
Criterios de inclusión y exclusión	17
Estrategia de búsqueda	17
CAPÍTULO III. DESARROLLO	20
CONCLUSIONES	35
REFERENCICAS BIBLIOGRÁFICAS	
CONCLUSIONES	
ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Período del embarazo para realizar el Coombs indirecto.....	20
Tabla 2. Principio de la prueba de Coombs indirecto	24
Tabla 3. Aplicaciones de la prueba de Coombs indirecto	26
Tabla 4. Grupos sanguíneos involucrados en la incompatibilidad sanguínea de las gestantes	28
Tabla 5. Causas y consecuencias de la incompatibilidad sanguínea en las gestantes	31

RESUMEN

El presente trabajo cumplió con el objetivo de recopilar información sobre la determinación de la incompatibilidad sanguínea mediante la prueba de Coombs indirecto en mujeres embarazadas, en las publicaciones científicas. Dentro de un enfoque cualitativo, con un diseño no experimental, cohorte transversal y un alcance exploratorio, se realizó una investigación documental-bibliográfica examinando detenidamente la literatura indexada en las distintas bases de datos científicas, con una población correspondiente a 165 publicaciones científicas se revisaron favorablemente 82. La técnica de recolección de datos fue a partir de la búsqueda en las páginas web científicas, tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión establecidos. La información se obtuvo por medio de la lectura en artículos y libros para formar correctamente la investigación. Los resultados que se evidenciaron comprenden, que la prueba de Coombs indirecto es indispensable porque intenta reconocer los anticuerpos presentes en la incompatibilidad sanguínea, sin embargo, en caso de existir incompatibilidad se debe principalmente al aborto, parto vaginal, hemorragia preparto o transplacentaria, transfusión sanguínea, trasplante de células hematopoyéticas, alumbramiento manual, amniocentesis, cesárea, drogadicción, gestación múltiple o problemas maternos que comprometan la gestación y las consecuencias son evidentes llegando así a la muerte intrauterina pero, ante todo esto es común que los grupos ABO y Rh son los principales responsables de la incompatibilidad, por esta razón, la prueba de Coombs indirecto representa un procedimiento adecuado para identificar la incompatibilidad sanguínea que existe durante la gestación, siempre y cuando que el profesional tenga la capacidad suficiente tanto para realizar e interpretarlo correctamente.

Palabras claves: incompatibilidad sanguínea, grupo ABO y Rh, Coombs indirecto, embarazo.

ABSTRACT

ABSTRACT

The fulfillment of the present work was to collect information about the determination of blood incompatibility using the indirect Coombs test in pregnant women in scientific publications. Within a qualitative analysis with a non-experimental design, cross-sectional cohort, and exploratory research.

It has made biographical documentary research examining the literature in the different scientific databases, with a population corresponding to 165 scientific publications, considering the inclusion and exclusion established. The information has obtained by reading articles and books for a proper investigation. The evidence shows that the indirect Coombs test is essential, because it recognizes the antibodies present in blood incompatibility. However, if there is incompatibility, the reasons are: abortion, natural births, bleeding, prenatal or trans-placental, blood transfusion, hematopoietic cell transplant, manual birth, cesarean birth, drugs addiction, multiple pregnancies, maternal problems that involve the pregnancy and the consequences in the intra-uterine fetal death. Still, it is common in the Rh groups A, B, and O, which are the main reasons for the incompatibility. For this reason, the indirect Coombs test represents an appropriate process to identify the blood incompatibility during the gestation, as long the professional has the sufficient capacity to a correct interpretation.

KEYWORDS: Blood Incompatibility, Rh groups A, B, and O, indirect Coombs, pregnancy.

MONICA
ALEXANDRA
CASTELO
REYNA

Firmado digitalmente
por MONICA
ALEXANDRA CASTELO
REYNA
Fecha: 2022.03.24
21:28:03 -05'00'

Reviewed by:
Mgs. Castelo Reyna Mónica.
ENGLISH PROFESSOR
C.C.: 060453982-5

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La prueba de antiglobulina es un procedimiento que permite revelar la presencia de anticuerpos o complementos que están unidos a las membranas de los eritrocitos, esto se logra con la utilización de globulina antihumana formando así una reacción de aglutinación visible. Es importante resaltar que esta prueba dispone de dos formas, la directa en la cual detecta los anticuerpos o el complemento que se unen a los eritrocitos del paciente mostrando una sensibilización in vivo, por otro lado, la indirecta detecta los anticuerpos presentes en el plasma del paciente¹.

En 1945 Robin Coombs fue quien descubrió que la prueba de antiglobulina es útil en el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) y la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad Rh. Desde aquella fecha, se la considera el estándar de oro en estas patologías adoptando el nombre de prueba de Coombs. Fue un investigador que estaba involucrado en la creación de la Sociedad Británica de Inmunología. Cabe destacar que, en 1908 el principio del uso de globulinas antihumanas fue descrito por primera vez por Moreschi².

Para la prueba de antiglobulina es importante que la muestra sea recolectada en un tubo con anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), esta anticoagulante quela el calcio sérico para prevenir la fijación in vitro del factor de complemento C3 que de otro modo conduciría a un resultado falso negativo. El diagnóstico potencial de la prueba de Coombs incluye pruebas previas a la transfusión, reacción hemolítica a la transfusión y anemias hemolíticas autoinmunes o inducidas por fármacos. Por otro lado, esta prueba es necesaria si la autoinmunidad a los eritrocitos es considerada en el diagnóstico diferencial, en la que se incluye la anemia hemolítica fría y caliente³.

Para entender exactamente el suero antiglobulina, se conoce que el constituyente básico es anticuerpo anti-IgG humana, ya que se obtiene una vez inyectado IgG humano en animales, además, es importante resaltar que la antiglobulina conduce a producir aglutinación de eritrocitos que están envueltos con IgG al momento de unir moléculas de IgG en un eritrocito con las de otro adyacente, por esta razón, mantiene a las células aglutinadas⁴.

Actualmente la prueba de antiglobulina indirecta se considera el estándar de oro como referencia para detectar el anticuerpo anti-D en mujeres embarazadas que han sido sensibilizadas a la sangre del feto Rh (D) positiva. Cuando una prueba de antiglobulina indirecta resulta positiva, se realiza un panel de anticuerpos de eritrocitos. Actualmente en Estados Unidos, el Grupo de Trabajo de Servicio Preventivo recomienda la determinación del grupo sanguíneo Rh (D) junto con la detección de anticuerpos anti-D para las gestantes en su primera visita prenatal⁵.

También recomiendan la repetición de la detección a las 24 – 28 semanas de gestación para las madres Rh (D) negativas que no estén izoinmunizadas, por tal razón, la segunda prueba de detección de anticuerpos sirve para identificar la aloinmunización Rh (D) a las 28 semanas de gestación y mejora el manejo de embarazos isoimmunizados, evitando así la administración de inmunoglobulina Rh⁵.

La enfermedad hemolítica del recién nacido por los anticuerpos maternos es una situación en la que la vida útil de los eritrocitos del recién nacido se acorta debido a la actividad de los anticuerpos maternos transplacentarios. En Taiwán, la mayoría son Rh D positivos puesto que en pocas ocasiones se encuentra la enfermedad hemolítica del recién nacido debido a anticuerpos anti-D. Por otro lado, la enfermedad Hemolítica resultante de la incompatibilidad ABO es clínicamente más leve en comparación con la enfermedad anti-D⁶.

Antiguamente, el anti-D fue la causa más común de la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido representando entre el 17 y el 27% del total de casos. Una vez detectado el anti-D en el embarazo es necesario cuantificarlo para categorizar el riesgo para luego poder considerar una nueva revisión obstétrica. La naturaleza del anti-D detectado no puede determinarse sólo con métodos cualitativos⁷.

Se ha confirmado que la principal causa de anemia fetal es la aloinmunización de eritrocitos maternos y la búsqueda de los anticuerpos maternos utilizando la prueba de antiglobulina indirecta permite el cribado de aloinmunización durante el embarazo⁸. La enfermedad hemolítica del feto y recién nacido es una consecuencia directa de la degradación inmunológica de los eritrocitos fetales causada por los anticuerpos de la madre que han atravesado la placenta⁹.

El sistema de grupo sanguíneo Rhesus (Rh) es clínicamente más significativo después del grupo sanguíneo ABO. El antígeno Rh D se reconoce como uno de los principales antígenos de los grupos sanguíneos, como los antígenos A y B presentes en la superficie de los eritrocitos. Además, la determinación del grupo sanguíneo en mujeres embarazadas Rh D negativas guía a tomar precauciones que limitan el riesgo para el feto. La aloinmunización se relaciona con la pérdida y muerte fetal en madres Rh D negativas, ya que causa la enfermedad hemolítica del feto y recién nacido¹⁰.

En Etiopía informan que la incompatibilidad Rh ha recibido poco interés o que en ocasiones existe un descuido por parte de los organismos de salud, sin embargo, es fácil detectar el factor Rh D durante el embarazo y el riesgo reproductivo de las mujeres Rh D negativo tanto en Asia o China como en África es tres veces mayor que el de las mujeres europeas, incluso se ha observado que la distribución de Rh D negativo varía ampliamente en todo el mundo¹⁰.

En Ecuador se ha confirmado que la incompatibilidad sanguínea ABO se presenta en la mayoría de los casos, pero la incompatibilidad sanguínea Rh afecta más a recién nacidos del género masculino, además, la mayoría de las pacientes no conocen su grupo sanguíneo ni el de su conviviente y peor aún, no tienen conocimiento sobre la gravedad y consecuencias de la incompatibilidad sanguínea en el embarazo, puesto que asisten en algunas ocasiones a los controles prenatales¹¹.

Es importante aclarar que la enfermedad hemolítica del feto ocurre por los anticuerpos maternos de inmunoglobulina de clase G. Mientras que los anticuerpos de inmunoglobulina de clase M se presentan como pentámeros muy grandes que atraviesan la placenta, en estos anticuerpos se pueden observar aloanticuerpos IgG anti-M y son considerados como una causa rara de la enfermedad hemolítica del recién nacido¹².

La prueba de antiglobulina directa e indirecta, conocidas como prueba de Coombs directa e indirecta son pruebas indispensables y confiables para el diagnóstico de la enfermedad hemolítica del recién nacido, anemia hemolítica autoinmune y reacciones transfusionales hemolíticas. Desde los inicios las pruebas han evolucionado y en la actualidad se usan además el método de microcolumna de gel más sensible, pero ocurren demasiados falsos negativos¹³.

Por ejemplo, a que la cantidad de IgG no es la adecuada para detectar la aglutinación, la globulina antihumana no tenga demasiada actividad o en los errores del procedimiento de centrifugación; aquí también se incluyen los falsos positivos los cuales son producidos por la aglutinación espontánea inespecífica de los eritrocitos o posiblemente por una centrifugación en exceso y una muestra coagulada. Xu et al., resaltan que los falsos negativos de Coombs directo e indirecto también podrían ser causados por la presencia de IgA anti-RCB y anticuerpos de baja afinidad¹⁴.

El tratamiento de la anemia grave se basa en una transfusión intrauterina, después de este para su seguimiento se procede a la detección de la recurrencia de la anemia y la lesión cerebral fetal. Con la transfusión intrauterina, la supervivencia de los fetos con aloinmunización se presenta en la mayoría, pero una pequeña parte de los niños con al menos una transfusión intrauterina desarrollan un deterioro neurológico⁸.

La hemorragia transplacentaria o fetomaterna ocurre durante el aborto, embarazo ectópico, aborto espontáneo o durante el parto por lo que conduce a la sensibilización al antígeno D si la madre es Rh D negativa y el feto es Rh D positivo. Una vez que se ha producido la sensibilización, es irreversible. Esta sensibilización puede producir memoria inmunológica en la madre para futuros embarazos. La incompatibilidad Rhesus durante el embarazo es uno de los principales determinantes de la morbilidad y mortalidad perinatal¹⁰.

La aloinmunización materna frente a los antígenos eritrocitarios fetales puede causar enfermedad hemolítica en el feto junto con anemia grave. Sin embargo, las transfusiones intrauterinas en el embarazo gemelar representan el 1,5% de todas las transfusiones fetales para aloinmunización de eritrocitos¹⁴.

La enfermedad hemolítica perinatal se produce debido a la incompatibilidad sanguínea de la madre y del feto y posiblemente afecte en distinta forma tanto al feto como al recién nacido. Si se habla de la incompatibilidad sanguínea de la madre y el feto nos referimos a la presencia de uno o más antígenos sobre el eritrocito fetal, puesto que la madre no lo posee y se desencadene una respuesta materna contra estos antígenos regulada por inmunoglobulinas. Muchos antígenos del eritrocito fetal desencadenan la respuesta inmunológica de la madre y producen la enfermedad hemolítica perinatal¹⁵.

Para que se produzca esta enfermedad debe seguir algunas situaciones, por ejemplo, que la madre desarrolle una respuesta inmune contra el antígeno del eritrocito fetal, que el anticuerpo de la madre atraviese la barrera placentaria y llegue a la circulación fetal, o que el anticuerpo de la madre sea específico al antígeno fetal, también que el eritrocito fetal tenga el antígeno, o en tal caso que el anticuerpo sea una gammaglobulina y cuando esta se une al eritrocito fetal produzca una aglutinación para luego producir hemólisis¹⁵.

Los antígenos del sistema ABO no se desarrollan completamente en el nacimiento, sin embargo, la enfermedad hemolítica del recién nacido por anticuerpos ABO se considera un riesgo medio. En el caso del sistema Rh, si una mujer Rh negativa expuesta a un antígeno D originará la respuesta primaria que se caracteriza por una formación de escasa cantidad de anticuerpos del tipo IgM, por lo que no atraviesan la placenta, y la respuesta secundaria que se relaciona con la formación de anticuerpos IgG atravesando la barrera placentaria y provocan la destrucción de los eritrocitos¹⁶.

La gravedad de la enfermedad intrauterina puede no correlacionarse con los títulos de anticuerpos en suero materno, sin embargo, la utilidad de los títulos de anticuerpos en el seguimiento de los embarazos sensibilizados con el antígeno K es limitada. Por otro lado, si un título de Coombs indirecto materno mayor o igual a 8 se lo considera el umbral preciso en la sospecha de anemia fetal y en este caso se recomienda una minuciosa vigilancia en estos fetos¹⁷.

Actualmente, en la terapia transfusional como causa de aloinmunización está relacionado con la incompatibilidad por subgrupos, además, la enfermedad hemolítica del recién nacido y del feto está mediado por IgG. En el caso de la incompatibilidad Rh, la incidencia depende de la prevalencia poblacional Rh¹⁸.

Prueba de antiglobulina

La prueba de antiglobulina o Coombs está incluida dentro de las pruebas de compatibilidad a las que se debe someter cualquier paciente cuando necesita una transfusión de glóbulos rojos, es fundamental esta prueba para el diagnóstico de los pacientes con anemia ya que no es fácil de determinar su origen y etiología que se lo debe identificar con precisión. En 1945,

Robin Coombs, Artur Mourant y Rob Race descubrieron una prueba que servía para detectar anticuerpos no aglutinantes anti-D¹⁹.

La prueba ideada por Robin Coombs tenía un objetivo, el cual era estudiar las características de los anticuerpos involucrados en la eritroblastosis fetal, actualmente se conoce como enfermedad hemolítica del recién nacido, causada en la mayoría de las ocasiones por incompatibilidad Rh negativa de la madre, sensibilizada durante un embarazo anterior que produce anticuerpos IgG anti-D capaces de atravesar la barrera placentaria y recubrir los eritrocitos fetales, posteriormente estos eritrocitos son fagocitados en el bazo y el hígado¹⁹.

Prueba de antiglobulina indirecta

Esta prueba se utiliza para detectar anticuerpos irregulares en el suero del paciente o en la determinación de fenotipos de glóbulos rojos, incluso es parte de la prueba de compatibilidad cruzada. Un resultado positivo se lo traduce como la presencia de anticuerpos IgG libres en el suero, como en la enfermedad hemolítica del recién nacido, es una prueba de rutina que identifica anticuerpos irregulares utilizando un panel comercial de glóbulos rojos¹⁹.

Es una prueba que detecta los anticuerpos en el suero materno y se aplica principalmente como una prueba de compatibilidad previa a la transfusión incluyendo la identificación y detección de anticuerpos, también el cruce y fenotipo de los eritrocitos. Principalmente esta prueba detecta anticuerpos de grupos sanguíneos libres y sensibilizados e investiga las causas de la enfermedad hemolítica del recién nacido y del feto además de las reacciones hemolíticas transfusionales²⁰.

Coombs, Mourant y Race fueron los que detectaron por primera vez con gran éxito anticuerpos de eritrocitos en el suero materno de pacientes con enfermedad hemolítica del recién nacido y del feto con la prueba de antiglobulina indirecta, por otro lado, esta prueba se aplica dentro de las pruebas de compatibilidad previa a una transfusión. La Terminología Estándar para Medicina de Transfusión sanguínea define a la prueba de compatibilidad como un procedimiento de detección para determinar la presencia de anticuerpos IgG irregulares clínicamente significativos en la sangre del receptor que reaccionarán con los eritrocitos o las células de detección del donante²⁰.

Las personas que poseen estos anticuerpos tienen antecedentes de transfusión sanguínea, incluidos los componentes sanguíneos, embarazo o aborto espontáneo incluso transfusión de componentes sanguíneos. Es puntual recordar que la prueba de compatibilidad previa a una transfusión previene la producción de estos anticuerpos clínicamente significativos y garantiza una transfusión segura y eficaz con la elección de componentes sanguíneos compatibles con el tipo de sangre del receptor y el mantenimiento de la actividad funcional de los componentes sanguíneos que han sido transfundidos²⁰.

Anticuerpos irregulares en el uso de reactivos de antiglobulina antihumana

Los anticuerpos clínicamente significativos se refieren a aloanticuerpos irregulares que reaccionan a 37 °C que causan la enfermedad hemolítica del recién nacido y feto además de la reacción hemolítica transfusional o simplemente reducen la supervivencia de los eritrocitos transfundidos. La mayoría de las crioadglutininas son anticuerpos que no tienen significancia clínica, de todas maneras, algunas aglutininas frías de títulos altos adquieren una reacción débil a 22 °C incluso a 37 °C en determinadas enfermedades²⁰.

Tras un estudio realizado en China entre 1963 y 2014 se verificó que algunos pacientes contenían anticuerpos irregulares que pueden causar la enfermedad hemolítica del recién nacido y reacción hemolítica transfusional y otros pacientes contenían IgM ya que eran inactivados a 37 °C. La mayoría de las aglutininas frías IgM aglutinan a los eritrocitos y pueden generar una sensibilización del complemento a bajas temperaturas. Estas IgM posiblemente se desprendan de los eritrocitos a altas temperaturas o mediante lavados repetidos y el complemento aún se adhiere a los eritrocitos²⁰.

Por otro lado, la enfermedad hemolítica del recién nacido y del feto es una afección en la que se produce una destrucción prematura de los eritrocitos fetales o neonatales, debido a un aloanticuerpo materno que se enfrenta al antígeno de los eritrocitos heredado del padre y se ha descrito que el Anti-D es el principal implicado en originar la enfermedad hemolítica del recién nacido y del feto como también otros anticuerpos como el anti-K, c, e, E, C, Fy^a y JK, puede variar desde hemólisis subclínica hasta activa requiriendo exanguinotransfusión²¹. En Ecuador, en la ciudad de Riobamba, se efectuó un estudio en el año 2016 del cual realizaron el Coombs indirecto para prevenir reacciones transfusionales e incompatibilidad feto maternas identificando anticuerpos irregulares²².

Incompatibilidad Rh en el embarazo

El factor Rhesus (Rh) es un antígeno de superficie de los glóbulos rojos y nació este término debido a que se descubrió por primera vez en los monos Rhesus. Se ha descubierto que el sistema del grupo sanguíneo Rh comprende más de 50 antígenos, sin embargo, el antígeno D, C, c, E y e, son los identificados frecuentemente, de estos, el antígeno D es el principal responsable de la enfermedad Rh debido a su alta inmunogenicidad puesto que, una persona puede ser Rh positivo o negativo²³.

La enfermedad hemolítica Rh también se conoce como incompatibilidad Rh, siendo una condición en la que una mujer con el tipo de sangre Rh negativo está expuesta a eritrocitos Rh positivos, produciendo anticuerpos anti-D mediante el proceso denominado isoimmunización. Después de esta sensibilización, los aloanticuerpos maternos permanecen toda la vida y moverse sin problemas a través de la placenta hacia la circulación fetal en los embarazos posteriores provocando la destrucción de los eritrocitos fetales después de formar complejos antígeno – anticuerpo con su antígeno D de superficie²³.

La incompatibilidad Rh es la causa principal de la enfermedad hemolítica fetal o neonatal, puesto que, resulta de la hemólisis y posterior compensación fetal, además, el grado de hemólisis varía desde leve hasta grave. Los servicios de salud tienen la obligación de prevenir la sensibilización de la madre, en tal caso de estar sensibilizada, ya se han formado los anticuerpos anti-D por lo que el tratamiento ideal con suero anti-D no es confiable. Estos eventos de sensibilización son producidos por parto o cesaría de un feto Rh positivo, aborto, embarazo ectópico, traumatismo abdominal materno, hemorragias ante parto en gestantes Rh negativo no sensibilizadas²⁴.

Para el diagnóstico de la afectación fetal en complicidad de Rh negativo, se debe observar los signos y síntomas de la paciente junto con los exámenes complementarios, en tal caso que el padre sea Rh positivo se investigará el anticuerpo Rh materno mediante la prueba de Coombs indirecto con el fin de determinar si está sensibilizada o no. Un resultado negativo de la prueba de Coombs indirecto es necesario el seguimiento continuo hasta la semana 28 para luego iniciar con los controles quincenales hasta el momento del parto, puesto que, lo primordial es la detección temprana de las afectaciones fetales con un control continuo y realizando titulación de anticuerpo cada 21 días²⁴.

Para entender claramente sobre esta situación es evidente que una mujer con sangre Rh negativa y un hombre Rh positivo, el hijo hereda el factor paterno y en estos casos, algunos eritrocitos Rh positivos del bebé penetran el flujo sanguíneo de la gestante y principalmente en el parto. Al momento de unirse los eritrocitos del bebé con los de la madre, se reconocen como sustancias extrañas desencadenando una respuesta inmunológica de la madre en contra del bebé produciendo una sensibilización, en donde los anticuerpos destruyen los eritrocitos Rh positivos²⁷.

Incompatibilidad sanguínea ABO en el embarazo

Esta incompatibilidad ABO entre la madre y el feto puede conducir a la enfermedad hemolítica del recién nacido descubierta en 1944 por Halbrecht. A diferencia de la enfermedad Rhesus, es un problema directamente del recién nacido y no del feto. Cerca del 15% al 20% de los embarazos pueden adquirir incompatibilidad ABO, sin embargo, sólo el 10% desarrollan la enfermedad hemolítica del recién nacido. La incompatibilidad ABO que conduce a la hiperbilirrubinemia es una de las causas más frecuentes de reingreso neonatal²⁸.

Este evento se observa específicamente en madres del grupo O que tienen IgG anti-A, anti-B y anti-AB, que atraviesa la placenta y reacciona contra los eritrocitos del feto que tienen antígeno A o B. Los anti-H, anti-A, anti-B presentes en madres con el fenotipo de Bombay (Oh) también conducen a la enfermedad hemolítica del feto y recién nacido²⁸. El grupo sanguíneo ABO se lo considera el más importante porque existen anticuerpos regulares como el anti-A, anti-B y anti-AB por lo que producen hemólisis en caso de existir incompatibilidad²⁹.

Mecanismos de inmunización materna

Las causas de estos eventos son las transfusiones de eritrocitos con antígenos ausentes en la mujer y embarazos incompatibles o abortos que ocasionen hemorragia fetomaternal. Las gestantes deben llevar un control inmunohematológico para la detección precoz de inmunización, identificar a las madres consideradas de riesgo para generar la enfermedad hemolítica del recién nacido, además, se las debe iniciar con la administración profiláctica de gammaglobulina anti-D. Los estímulos que aportan a la inmunización son:³¹

Especificidad del anticuerpo

En este apartado sucede que la madre cuando se expone a un antígeno que no poseen sus eritrocitos origina una respuesta inmune con la formación del anticuerpo correspondiente. Los anticuerpos IgG de la madre que se enfrentan al antígeno desarrollado en los eritrocitos fetales pueden originar el desarrollo de la enfermedad hemolítica del recién nacido. El antígeno D es el principal causante de la inmunización³¹.

Fenómenos inmunizantes

Se debe evitar las transfusiones sanguíneas Rh (D) positivas a mujeres Rh (D) negativas en edad fértil porque el anti-D proporcionado por transfusiones motiva a producir la enfermedad hemolítica del recién nacido de riesgo considerable. Los hematíes que se encuentran en concentrados de plaquetas o granulocitos también estimulan la inmunización a mujeres Rh (D) negativos, esto sucede si los componentes corresponden a donantes Rh (D) positivos³¹.

En los embarazos por lo general se producen hemorragias feto – maternas que aumentan según el tiempo de gestación hasta el parto. Estas hemorragias se producen por la cirugía intrauterina, placenta previa, el feto muerto, la amniocentesis, cesárea, maniobra extractiva, traumatismo abdominal, el embarazo ectópico, abortos espontáneos o terapéuticos, la extracción manual de la placenta, toxemia del embarazo³¹.

Respuesta inmune

En este caso depende de la inmunogenicidad del antígeno, volumen y cantidad de episodios hemorrágicos, capacidad de respuesta de cada embarazada y de que se ha expuesto a profilaxis. La incompatibilidad ABO entre la madre y feto reduce limitadamente la inmunización frente a otros antígenos. En etapas precoces, el antígeno D es considerado clínicamente importante porque puede producir hemólisis³¹.

Los anticuerpos antieritrocitarios maternos que surgen por el embarazo se deben al paso de sangre fetal hacia la circulación de la madre, el cual sucede como un evento patológico o fisiológico de la propia gestación. La concentración de IgG se eleva en la primera mitad del embarazo, sin embargo, desde la semana 22 a 24 la concentración fetal de IgG aumenta³¹.

Enfermedad hemolítica del feto y recién nacido

Se trata de una afección en la que los anticuerpos maternos guían a la destrucción de los eritrocitos fetales, sin embargo, en el período prenatal, esto puede provocar la anemia grave, hidropesía fetal²⁵ que se trata de la acumulación anormal de líquido en los tejidos puede ser por agua corporal total o intersticial, también la acumulación en cavidades serosas o tejidos blandos del feto²⁶; además, se ha confirmado que en última instancia puede provocar la muerte intrauterina²⁵.

Para que se genere esta enfermedad se necesita de algunas circunstancias como la incompatibilidad del grupo sanguíneo materno fetal, aloinmunización materna específica frente a un antígeno fetal, derivaciones de la unión de anticuerpos de la madre sobre los eritrocitos fetales o por el paso de anticuerpos de la madre que se dirigen al organismo del feto²⁷.

Este evento se considera una anemia hemolítica del feto o recién nacido debido a la transmisión transplacentaria de los anticuerpos específicos de la madre que se enfrenta a la membrana eritrocitaria fetal, en respuesta a la incompatibilidad entre el grupo sanguíneo de la madre y el del feto. La dinámica de este trastorno es preocupante porque los anticuerpos de la madre destruyen los eritrocitos del feto traduciendo a una hemólisis²⁷.

Además, la destrucción de muchos eritrocitos genera bilirrubina ya que es complicado de eliminar para los fetos, incluso la bilirrubina se acumula en la sangre, tejidos y fluidos corporales del feto hasta llegar al trastorno denominado hiperbilirrubinemia, sin embargo, en casos severos la bilirrubina se acumula en el cerebro provocando una enfermedad neurológica grave denominada Kernicterus. Por otro lado, puede causar la muerte del feto como caso extremo debido a la cantidad alta de eritrocitos eliminados²⁷.

Manifestaciones clínicas

Puede variar desde una anemia leve hasta un episodio grave con mortalidad elevada, dicha variación depende del grado de destrucción de los eritrocitos fetales y el grado de restauración en la producción de los eritrocitos por parte del feto. En ocasiones no es posible compensar la hemólisis adecuadamente y el feto cursa con anemia, en casos graves origina insuficiencia cardíaca congestiva junto con hepatoesplenomegalia masiva de acuerdo con la hematopoyesis extramedular³⁰.

Algunos recién nacidos con enfermedad hemolítica por Rh nacen con anemia leve que no es necesario alguna transfusión, en otros casos los recién nacidos con anemia moderada se presenta junto con hepatoesplenomegalia moderada secundaria a la eritropoyesis extramedular. Los recién nacidos en su mayoría no presentan ictericia por lo general se desarrolla a las 12 a 24 horas de vida con un punto máximo entre los primeros 3 o 4 días³⁰.

En ocasiones los efectos fetales de la anemia suelen ser asintomáticos, con ligera palidez que dura pocos días y en los casos severos con palidez intensa y hepatoesplenomegalia secundarias. Con respecto a la ictericia, supera las 72 horas porque el hígado del recién nacido no es capaz de metabolizar el exceso de bilirrubina liberada por la destrucción de los eritrocitos. Dentro de las manifestaciones clínicas más severas se encuentran el edema generalizado, hipoplasia pulmonar colapso circulatorio y muerte intrauterina o perinatal¹⁶.

Diagnóstico

Dentro de la evaluación prenatal se deben evaluar antecedentes obstétricos que incluyen traumatismos abdominales, abortos, estudios invasivos que pueden causar sensibilización, inmunoprofilaxis anti-D, entre otros; también evaluar transfusiones previas porque en las mujeres sensibilizadas por transfusión es posible que se genere la anemia fetal más grave. Las pruebas de laboratorio en las gestantes aportan en la detección inicial de la inmunización materna y la detección de una inmunización tardía³¹.

Es importante que en la visita al obstetra entre la semana 10 y 16 de gestación obligatoriamente se debe realizar la determinación del grupo ABO y Rh (D) tanto de la madre como al padre, además, realizar la prueba de Coombs indirecto con el fin de investigar

anticuerpos eritrocitarios irregulares en las mujeres Rh (D) positivo y negativo. Se debe efectuar con células pantalla que integren antígenos implicados en la enfermedad hemolítica del recién nacido³¹.

Prueba de Coombs indirecto

Al momento de que la madre empieza a producir anticuerpos es indispensable realizar la prueba de Coombs indirecto ya que es una prueba no invasiva y se procede a través de la muestra de sangre de madre en el primer trimestre, octava o novena semana incluso se vuelve a realizar en el segundo trimestre a las 26 semanas de gestación. Esta prueba se puede usar también para investigar los anticuerpos al factor Rh en la sangre materna, en este caso, un resultado negativo se lo interpreta que la madre no ha generado anticuerpos frente a la sangre del feto³².

Actualmente, un resultado negativo de la prueba de Coombs se considera que el feto no corre riesgo alguno para tener problemas con relación a la incompatibilidad Rh, sin embargo, un resultado positivo es anormal porque la madre se ha sensibilizado y la razón es que la madre produce anticuerpos que se enfrentan a los eritrocitos fetales. Una prueba de Coombs positiva únicamente indica que el feto Rh positivo corra peligros, además, esta prueba no muestra la cantidad de daño fetal que ha ocurrido o pueda ocurrir³². En ocasiones el número de anticuerpos se eleva en el embarazo y esta característica hace referencia a que el feto no tenga mayor peligro en sufrir efectos dañinos. Un feto de sangre Rh negativo no resultará afectado incluso si la madre se encuentra sensibilizada³².

En caso de que el análisis de anticuerpos irregulares con resultado negativo en una embarazada Rh D positivo es recomendable realizar un manejo obstétrico preventivo, incluso en el último trimestre de embarazo se debe realizar nuevamente el Coombs indirecto porque es probable que se genere una inmunización durante el embarazo entre la semana 24–34 de gestación, principalmente si ha existido motivos para una hemorragia feto–materna o la mujer haya sido transfundida³¹.

Por otro lado, si el análisis de anticuerpos irregulares con resultado negativo en una gestante Rh D negativo, es necesario realizar mínimo una prueba de Coombs indirecto justo antes de la semana 28 – 30 de embarazo para evaluar la administración IgG anti-D. Otra circunstancia

como el análisis de anticuerpos irregulares con resultado positivo en una embarazada Rh D negativo, es primordial iniciar con un programa profiláctico antenatal con el apoyo del ginecólogo y el pediatra, pruebas de laboratorio y exploraciones complejas³¹.

En el recién nacido los estudios de laboratorio y la valoración clínica permiten confirmar la gravedad del problema, en este caso debe incluir la exploración física para relacionar con la presencia de hepatoesplenomegalia, derrame pleural, índice de función cardíaca, dificultad respiratoria, presencia de ictericia y manifestaciones neurólicas³⁰.

Titulación y tipaje de anticuerpos irregulares

En este apartado únicamente se realiza mediante el test de Coombs indirecto en el primer trimestre para la determinación universal a todas las embarazadas y si resulta positivo se identifican y cuantifican los anticuerpos. La cuantificación con títulos $< 1/16$ se considera una anemia fetal leve, pero un título $> 1/16$ se relaciona con anemia fetal grave, además, la prueba de Coombs indirecta se debe repetir en el segundo y tercer trimestre solo en gestantes Rh D negativo¹⁶.

En el diagnóstico posnatal de la enfermedad hemolítica del recién nacido, se procede a partir del examen clínico realizado por el médico y con los estudios inmunohematológicos realizados en el banco de sangre. En la madre realizar la determinación del sistema ABO y Rh (D) e investigar en su suero la especificidad del anticuerpo eritrocitario y demostrar la presencia de anticuerpos frente al antígeno ausente. En recién nacidos de madres Rh (D) negativo no inmunizadas que se sospeche con signos de enfermedad hemolítica del recién nacido se debe realizar en el hijo la determinación del sistema ABO y Rh (D)¹⁶.

Seguimiento

En la gestante no inmunizada es necesario repetir la prueba de Coombs indirecto cada trimestre, pero después de un mes de la administración de gammaglobulina anti-D, considerando que la positivización transitoria post-gammaglobulina puede persistir hasta tres semanas. En la gestante inmunizada con Coombs indirecto positivo, se considera bajo riesgo si el título de la prueba es $< 1/16$, pero, si la titulación supera a $> 1/16$ es considerado como seguimiento de alto riesgo¹⁶.

El embarazo comprende controles que son necesarios para facilitar la salud del binomio madre-hijo. De acuerdo con los requerimientos del médico, incorpora la determinación de la incompatibilidad sanguínea, pero con los estudios previos, el uso de la prueba de Coombs indirecto asegurará la presencia de anticuerpos en las gestantes, de tal modo que, si existe incompatibilidad, motivará a los profesionales de la salud a iniciar con los cuidados respectivos.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente surge la pregunta ¿Qué importancia tiene la determinación de la incompatibilidad sanguínea mediante la prueba de Coombs indirecto en mujeres embarazadas?

El propósito de la presente investigación es asegurar el valor que posee la prueba de Coombs indirecto en las pacientes embarazadas. En base al desarrollo de esta investigación, se reunirá información necesaria con relación a la prueba de Coombs indirecto, los grupos sanguíneos involucrados en la incompatibilidad, las causas y consecuencias de esta, aportando aspectos relevantes al personal de salud. La necesidad del presente trabajo de investigación tuvo como objetivo principal recopilar información sobre la determinación de la incompatibilidad sanguínea mediante la prueba de Coombs indirecto en mujeres embarazadas, por medio de la búsqueda en bases de datos científicas, artículos científicos, Google académico y Google books.

CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

La presente investigación se desarrolló de acuerdo con los criterios que se mencionan a continuación:

- **Enfoque:** es un trabajo de tipo cualitativo debido a que se recolectó la información a través de las publicaciones científicas proporcionado por los diferentes autores para luego interpretarla.
- **Corte:** es un estudio de carácter transversal - retrospectivo el cual se trata de una investigación desarrollada con información publicada desde el año 2011 hasta el año 2021.
- **Nivel:** es de tipo exploratorio porque se integró información a través de la búsqueda de artículos científicos publicados en las diferentes revistas de alto nivel e indexadas en las bases de datos científicas los cuales estaban relacionados con el tema de la determinación de la incompatibilidad sanguínea mediante la prueba de Coombs indirecto en mujeres embarazadas, minuciosamente se seleccionaron los artículos que contenían la información más importante.
- **Diseño:** esta investigación es de tipo no experimental ya que se observan los fenómenos tal como se presentan, sin intervenir en su desarrollo, es decir sin manipular las variables para analizarlas posteriormente.

Población

En este tipo de proyecto la población estuvo conformada por 165 artículos científicos en inglés, portugués, ruso y en español, publicados en las diferentes revistas científicas indexadas, entre ellas NCBI, SciELO, Redalyc, Medigraphic, Dialnet, ELSEVIER, Scopus, ScienceDirect, además libros de medicina básicos, Repositorios de educación superior y fuentes web como Archives of Pathology & Laboratory Medicine, Revista Hematología, Obstetrics & Gynecology, BMC, WILEY, en American Journal of Obstetrics & Gynecology, Asian Journal of Transfusion Science, Obstetrics & Gynecology, Turkish Journal of Hematology, Transfusion Medicine, Intractable & Rare Diseases Research, en los que se aborda la temática de la determinación de incompatibilidad sanguínea mediante la prueba de Coombs indirecto en mujeres embarazadas.

Muestra

Para esta selección se siguió un muestreo basado en diferentes fuentes de información mediante el cual se escogieron 82 publicaciones, ya que estas contienen información importante acerca del tema de investigación, las fuentes se ubican en: NCBI 13, SciELO 2, Scopus 2, Medigraphic 4, Redalyc 2, Dialnet 2, ScienceDirect 5, ELSEVIER 4, libros 33, Repositorios de educación superior 3; Archives of Pathology & Laboratory Medicine 1, Revista Hematología 1, Obstetrics & Gynecology 1, BMC 1, WILEY 3, Turkish Journal of Hematology 1, Transfusion Medicine 1, Asian Journal of Transfusion Science 1 y en Intractable & Rare Diseases Research 1.

Criterios de inclusión y exclusión

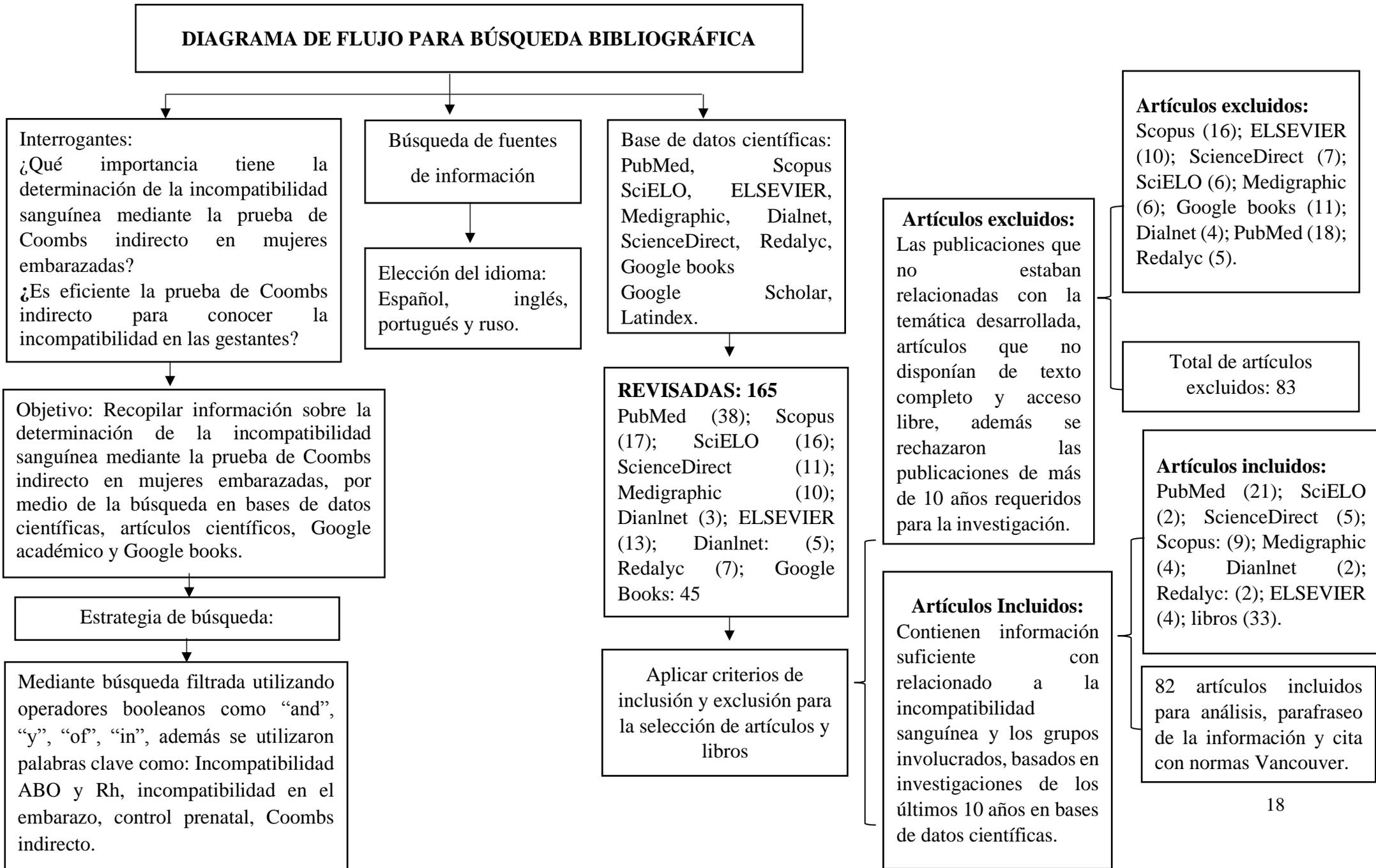
Criterios de inclusión: se incluyeron aquellos artículos con el respectivo abordaje metodológico que contengan resumen, introducción, datos estadísticos, definiciones, causas, consecuencias que se generan frente a la incompatibilidad sanguínea y los grupos sanguíneos involucrados en la incompatibilidad, basados en investigaciones de los últimos 10 años, es decir, publicados desde el año 2011 al 2021, en artículos científicos indexados de las bases de datos conjuntamente con los organismos especializados en salud a nivel nacional, regional e internacional encontrados en las plataformas online.

Criterios de exclusión: todas aquellas publicaciones que no estaban relacionadas con la temática desarrollada, artículos que no disponían de texto completo y acceso libre, además se rechazaron las publicaciones de más de 10 años requeridos para la investigación.

Estrategia de búsqueda

Fue necesario aplicar operadores booleanos que facilitaron la búsqueda, de los cuales se utilizaron: “and”, “y”, “of”, “in”, además se utilizaron palabras clave como: Incompatibilidad ABO y Rh, incompatibilidad en el embarazo, control prenatal, Coombs indirecto. Luego se filtró la búsqueda para que aparezca información neta y precisa eligiendo el rango de tiempo, desde el año 2011 hasta el 2021, además se prefirió que los resultados sean de acceso libre y completo, ya sea en documento pdf o en la misma base de datos.

Ilustración 1. Diagrama de flujo para la búsqueda bibliográfica y selección de la información.



Consideraciones éticas: El presente proyecto de investigación de tipo documental-bibliográfico se desarrolló de acuerdo con una ordenada selección, análisis y verificación de los documentos que cumplan con todos los parámetros bioéticos nacionales e internacionales, por lo cual no requirió de un comité bioético porque no infringe la integridad física de una persona. La revisión de los trabajos es propiedad privada de los autores por lo que se respeta sus derechos señalando correctamente las citas bibliográficas en normativa Vancouver.

CAPÍTULO III. DESARROLLO

En vista de que se han revisado los diferentes artículos publicados referentes al vínculo entre el embarazo y la incompatibilidad sanguínea mediante la prueba de Coombs indirecto, los detalles metodológicos, variables utilizadas, fueron el pilar para generar los resultados esperados en la investigación que a continuación se presentan. La interpretación y el análisis se realizaron de acuerdo con los resultados cualitativos y las respectivas conclusiones.

Tabla 1. Período del embarazo para realizar el Coombs indirecto

Período	Autores
Entre la semana 26-28 de gestación.	Aguilera y Soothill. (2014)
Segundo y tercer trimestre de gestación	Pacheco. (2019)
Antes de la semana 12, semana 24 de gestación	Zurro <i>et al.</i> , (2019)
Primero y segundo trimestre de gestación	Casadevall. (2021)

Análisis e interpretación

En la tabla 1 se evidencia el período adecuado para realizar la prueba de Coombs indirecto en el embarazo, en donde, el segundo trimestre de gestación es el tiempo común en realizar esta prueba, sin embargo, se evidenció que, desde el primer trimestre hasta finalizar el embarazo, es necesario aplicar esta prueba dentro de los controles.

Discusión

Es evidente que en el embarazo algunos anticuerpos maternos se introducen en la placenta y se dirigen a la circulación fetal, esto se hace fácil debido a que los recién nacidos poseen un sistema inmunitario vulnerable y débil, además, dependen de la inmunidad de la madre para sobrevivir. Algunos anticuerpos maternos determinan el grupo sanguíneo y Rh, en la prueba de Coombs indirecto se identifica a aquellos anticuerpos que han atravesado la placenta y perjudiquen las células fetales³³.

La prueba de Coombs indirecto se considera el estándar de oro como referencia para detectar el anticuerpo anti-D en mujeres embarazadas que han sido sensibilizadas a la sangre del feto Rh (D) positiva. Actualmente en Estados Unidos, el Grupo de Trabajo de Servicio Preventivo recomienda la determinación del grupo sanguíneo Rh (D) junto con la detección de anticuerpos anti-D para las gestantes en su primera visita prenatal⁵.

Aguilera y Soothill³⁴ sostienen que los cuidados prenatales, las pruebas de laboratorio junto con la determinación del grupo Rh y Coombs son ideales previos a la concepción, además, aclaran que estos cuidados deben iniciar lo más pronto posible, especialmente a las gestantes con patologías crónicas o en tal caso que hayan experimentado abortos o haber tenido deformidades en el tubo neural, de tal modo que consideran ideal los controles entre la séptima y onceava visita.

Dentro del primer control, Aguilera y Soothill³⁴ agregan que la determinación del grupo Rh y Coombs indirecto permiten identificar a aquellas pacientes Rh negativo y diferenciar de las que están o no sensibilizadas con el manejo adecuado para cada situación, en caso de que las gestantes sean Rh positivas va a permitir identificar quienes tienen otros anticuerpos irregulares. Por otro lado, aclaran que se repite la prueba de Coombs indirecto en la semana 28 a las pacientes Rh negativas, es decir aquellas que no están sensibilizadas.

Por su parte, Pacheco³⁵ menciona algo distinto a lo descrito por Aguilera y Soothill³⁴ quien aclara que el test de Coombs indirecto se realiza en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación en caso de ser Rh negativo, además, manifiesta que la prueba de Coombs permite rastrear la presencia de anticuerpos anti-Rh en mujeres con Rh negativo.

Por otro lado, Zurro *et al.*³⁶ manifiestan que al momento de diagnosticar el embarazo, la primera visita de la gestante debe ser lo más rápido posible porque es evidente que los resultados obstétricos son mejores antes de la semana 12, además, sostienen que la determinación del grupo sanguíneo, factor Rh y la prueba de Coombs indirecto deben ser solicitados constantemente sin importar que se sepa el grupo sanguíneo de los embarazos anteriores, sin embargo, sostienen que en mujeres Rh negativo mediante la prueba de Coombs indirecto se debe realizar entre la semana 24 y 28 de gestación.

Casadevall³⁷ menciona que el primer análisis sanguíneo del primer trimestre de gestación incluye la determinación del grupo sanguíneo, factor Rh, test de Coombs indirecto, incluso en el segundo trimestre está presente la determinación del grupo sanguíneo, Rh y adicional la prueba de Coombs en mujeres Rh negativas, sin embargo, Pabón³⁸ manifiesta que en caso de existir incompatibilidad se procede a realizar la prueba de Coombs indirecto en la paciente y si resulta negativo, esta prueba se debe volver a realizar cada cuatro semanas hasta que finalice el embarazo.

Hernández *et al.*³⁹ recalcan que la prueba de Coombs indirecto se lo debe realizar en el segundo trimestre principalmente en madres Rh negativas, además, mencionan que si el resultado de esta prueba es negativo, se debe iniciar con la profilaxis anti-D. Oyarzún y Poblete⁴⁰ en cambio manifiestan que la determinación del grupo sanguíneo se procede durante el primer control, puesto que identifica tanto el grupo sanguíneo ABO y Rh con la prueba de Coombs indirecto, además, consideran que estas determinaciones se las utilizan en el embarazo y parto para identificar los anticuerpos involucrados en generar la enfermedad hemolítica del recién nacido.

Martínez y García⁴¹ por su parte manifiestan que a las mujeres embarazadas durante el primer trimestre de gestación se determina el grupo sanguíneo ABO, Rh y el estudio de anticuerpos irregulares por medio de la prueba de Coombs indirecto con los anticuerpos eritrocitarios que se relacionan directamente con la enfermedad hemolítica perinatal, además, recomiendan realizar de nuevo a las pacientes Rh negativo el estudio de anticuerpos irregulares antes de llegar a la semana 28 de gestación con el fin de evaluar la administración de antiglobulina anti-D.

Resnik *et al.*⁴² sostienen que el test de Coombs indirecto para la identificación de anticuerpos de la madre es común realizar en la primera visita prenatal porque dichos anticuerpos originan la aloinmunización de glóbulos rojos en el embarazo, además, recalcan que la sensibilización en el embarazo actual posiblemente conduzca a la mortalidad prenatal pero manifiestan que no es necesario realizar nuevamente las pruebas siempre y cuando la prueba inicial es normal, sin embargo, en caso de no haber realizado la prueba de Coombs indirecta en el embarazo actual, obligatoriamente se incluye en la evaluación.

Según lo descrito por Mendoza⁴³ hace referencia a la primera consulta prenatal en donde la gestante se presenta antes de la semana 12 de embarazo por motivo de ausencia de sangrado menstrual y es en esta visita que se lo debe realizar los análisis de laboratorio para confirmar el embarazo, dentro de los exámenes solicitados se encuentra la determinación del grupo sanguíneo y factor Rh, en caso de ser Rh negativa se solicita el grupo y Rh del padre, además, en la última consulta prenatal sostiene que si la madre es Rh negativo se solicita el test de Coombs indirecto.

López *et al.*⁷⁴ agregan que las gestantes deben realizarse exámenes como grupo sanguíneo, factor Rh y lo primordial la prueba de Coombs indirecto en la primer visita; en caso de que la paciente sea Rh negativo es recomendable repetir la prueba de Coombs justo en la semana 28 de gestación; incluso, López *et al.* hacen referencia a la administración de inmunoglobulina anti-D solo si el test de Coombs indirecto es negativo durante el tercer trimestre de gestación.

Jiménez⁷⁵ por su parte concuerda con López *et al.*⁷⁴ con relación a solicitar la prueba de Coombs indirecto junto con el grupo sanguíneo y el factor Rh en la primera visita, en los casos de Rh negativo exclusivamente la prueba de Coombs indirecto es necesario realizar entre la semana 24 y 28 de gestación. Ubeira *et al.*⁷⁶ en cambio aseguran que la prueba de Coombs indirecto es indispensable realizarlo entre la semana 10 y 12 de gestación, además, en la semana 20 que corresponde a la tercera visita de control. En la semana 30, es decir, en la quinta semana de control, Ubeira *et al.*⁷⁶ manifiestan que en el test de Coombs indirecto posiblemente resulte positivo con títulos bajos luego de una inmunización con anti-D.

Kay y Sandhu⁷⁷ consideran que la paciente embarazada deberá ir por una consulta prenatal antes de la semana 10 de gestación, sin embargo, López *et al.*⁷⁸ agregan que la prueba de Coombs indirecto se realiza siempre en la primera visita y en la semana 28, en este último periodo, la prueba de Coombs indirecto se solicita junto con un hemograma, ácido úrico, O' Sullivan y antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

Tabla 2. Principio de la prueba de Coombs indirecto

Principio	Autores
La fijación de anticuerpos sobre los eritrocitos se manifiesta mediante la interacción del reactivo de antiglobulina para luego formar la aglutinación.	Borstnar y López. (2020)

Análisis e interpretación

La determinación del grupo sanguíneo es de mucho interés para los analistas que se preparan en diversas disciplinas, de modo que este procedimiento se involucra en la medicina por su valor clínico. Por tal motivo, está disponible una prueba útil en el embarazo que se detalla en la tabla 2 con respecto al principio de la prueba de Coombs indirecto, en la cual, se detecta los anticuerpos que se han adherido a los eritrocitos para formar así la aglutinación observándose a simple vista.

Discusión

La identificación del tipo de grupo sanguíneo es valiosa debido a la vulnerabilidad de cada persona en experimentar accidentes, motivando a la necesidad de recibir transfusiones⁴⁴. Borstnar y López⁴⁵ manifiestan que la prueba de Coombs indirecto permite determinar si existe anticuerpos en el plasma del paciente al momento en que la muestra se incubaba con un panel de distintos eritrocitos homólogos, además aseguran que la especificidad del anticuerpo se determina tras un patrón de aglutinación de los distintos eritrocitos del panel con su composición antigénica.

Para tener claro el principio de la prueba, García *et al.*⁴⁶ manifiestan que la previa incubación del suero y los eritrocitos tipados origina lo que se conoce como sensibilización, es decir,

los anticuerpos que se encuentran en el suero se unen a los eritrocitos y luego de este evento se añade el suero de Coombs o reactivo antiglobulina humana de tal modo que se pueda evidenciar la presencia o no de estos anticuerpos por medio de la aglutinación de los eritrocitos. García *et al.*⁴⁶ agregan que es recomendable utilizar un medio de baja fuerza iónica o LISS para ahorrar el tiempo de incubación y sobre todo asegurar los resultados confiables.

Por otro lado, Prieto y Yuste⁴⁷ agregan que estos anticuerpos libres en el suero pueden aparecer debido a una transfusión de sangre incompatible para el antígeno Rh o para otros antígenos de los glóbulos rojos, también se debe a que existe interacción materno-fetal en el embarazo incluso cuando el parto es de madre Rh negativo y el feto Rh positivo.

Kumar y Abbas⁴⁸ por su parte mencionan que el test de Coombs indirecto analiza la capacidad del suero de aglutinar los glóbulos rojos cargados de ciertos antígenos conocidos, además, manifiestan que esta prueba identifica el antígeno diana y la temperatura del anticuerpo responsable. Cardona *et al.*⁴⁹ recalcan que el seguimiento del embarazo mediante la prueba de Coombs indirecta busca identificar si en el embarazo se desarrolla un valor crítico considerable, en estos casos posiblemente se produzca la eritroblastosis fetal e hidrops.

Sanz *et al.*⁵⁰ resaltan que el Coombs indirecto analiza la unión antígeno-anticuerpo en la incubación, además, evidencian que esta prueba detecta la presencia del anticuerpo IgG, además, aseguran sobre la utilización de dicha prueba que detecta la mayor parte de los anticuerpos importantes y casi no se presentan falsos negativos. En la etapa de incubación recomiendan a 37°C como óptimo y en la muestra únicamente se utiliza plasma o suero para la identificación de anticuerpos irregulares.

Pagana y Pagana⁵¹ por su parte añaden que el test de Coombs indirecto es el método solicitado comúnmente en el laboratorio puesto que representa una prueba de investigación de potenciales receptores sanguíneos, incluso afirman que dicha prueba representa una parte de todas las pruebas con respecto a la determinación del grupo sanguíneo. Otra utilidad posee esta prueba, la cual es identificar las aglutininas frías que se relacionan directamente con las infecciones de *Mycoplasma*. Además, los anticuerpos que aparecen frente a los eritrocitos

también pueden presentarse en gestantes Rh negativo llevando consigo a un feto Rh negativo.

Bain *et al.*⁵² hacen referencia a los reactivos de antiglobulina utilizados en la prueba de Coombs indirecto, quienes aseguran que la mayoría de los anticuerpos de hematíes son IgG, en este aspecto concuerda con lo descrito por Sanz *et al.*⁵⁰, además, Bain *et al.*⁵² manifiestan que dichos anticuerpos no se fijan al complemento, por tanto el anti-IgG es un componente indispensable de cualquier reactivo poliespecífico. Incluso aclaran que el anti-IgA no es necesario debido a que en muchas ocasiones se generan anticuerpos IgG con la misma especificidad con evidencia de IgA.

Lowdermilk *et al.*⁵³ en su publicación describen que en la primera visita prenatal incluye la prueba de Coombs indirecto ya que este test ayuda a identificar anticuerpos libres en el suero de la madre, en caso de resultar positivo, se procede a otros estudios con el fin de rastrear los anticuerpos específicos para luego cuantificar el título.

Tabla 3. Aplicaciones de la prueba de Coombs indirecto

Aplicaciones	Autores
Estudio de anticuerpos irregulares, determinación del fenotipo eritrocitario, pruebas cruzadas pretransfusionales.	Sanz <i>et al.</i> (2019)
Detección de anticuerpos irregulares, pruebas de compatibilidad, determinación de fenotipos, identificación y titulación de anticuerpos.	Linear Chemicals. (2018)

Análisis e interpretación

En la reacción de Coombs, el analista es el encargado de informar el anticuerpo identificado para luego notificar la respectiva concentración mediante el título o la dilución realizada. La prueba de Coombs indirecto es de gran utilidad y en la tabla 3 se detalla las aplicaciones de esta, principalmente se la utiliza en pruebas pretransfusionales, la identificación de anticuerpos, fenotipo eritrocitario y pruebas de compatibilidad.

Discusión

Al hablar de la isoimmunización Rh, el título mayor o igual a 1:16 de anti-D se sospecha del riesgo de afectación fetal⁵⁴. Sanz *et al.*⁵⁰ recalcan que la prueba de Coombs indirecto en la identificación del fenotipo eritrocitario depende que los reactivos a utilizar sean de clase IgG, por ejemplo, el anti-S, anti-Jka, entre otros.

Además, hacen referencia al estudio de compatibilidad de las pruebas cruzadas y anticuerpos irregulares que se procede con la prueba de Coombs indirecta y la aglutinación se traduce como la presencia de anticuerpos del suero del paciente que se van a unir a los eritrocitos del donante, sin embargo, en caso de no formarse la aglutinación es un indicativo de que los aloanticuerpos eritrocitarios no se encuentran en el suero del receptor, de tal modo que existe compatibilidad en la prueba cruzada.

El laboratorio Linear Chemicals⁵⁵ propone un ensayo cualitativo para la detección de anticuerpos o componentes del complemento humano, del cual dispone para realizar la prueba en tubo, además, en este ensayo se resalta la utilidad que tiene para detectar anticuerpos irregulares, pues se relaciona con la incompatibilidad materno fetal.

El estudio de Florez *et al.*⁵⁶, realizado en Colombia, demuestran que los anticuerpos irregulares anti-D y Anti-Kell son los más comunes y afirman que se debe a la falta de profilaxis frente al antígeno D, puesto que se administra a las gestantes con sospecha de generar la enfermedad hemolítica del recién nacido. Sin embargo, el estudio realizado por parte de Terrazas *et al.*⁵⁷ en México confirman que los anticuerpos comúnmente observados son el anti-D, anti-E, anti-M y anti-Kell.

Vellice *et al.*⁵⁸ manifiestan que las pruebas pretransfusionales se encargan de determinar el sistema ABO, Rh (D, C, c, E, e), identificar anticuerpos irregulares y las pruebas de compatibilidad, además, aseguran que estas pruebas se realizan con distintas metodologías, siempre y cuando exista un protocolo y estructura con relación a la calidad. Esto aporta inmensamente en los casos de la incompatibilidad entre madre y feto, por tal razón, Guerra *et al.*⁵⁹ sostienen que la aloimmunización es producto de la incompatibilidad sanguínea entre la madre y el feto, en la cual se evidencia algunos antígenos sobre los eritrocitos fetales provocando hipersensibilidad de tipo 2 que responde al antígeno de la misma especie.

Por otro lado, Cerdas *et al.*⁶⁰ manifiestan que la exposición a antígenos extraños mediante la transfusión, trasplantes o embarazos puede generar aloanticuerpos antieritrocitarios, además, recalcan que la aloinmunización en mujeres en etapa fértil ocasiona anemia fetal y los estudios prenatales proporcionan la determinación de la inmunización de la madre, riesgos considerables en el feto y el control necesario para la inmunización patológica.

Por su parte, Castillo *et al.*⁶¹ manifiestan que los eventos de incompatibilidad sanguínea se originan debido a la producción de aloanticuerpos eritrocitarios, de modo que complica la transfusión, además, en muchas ocasiones se aíslan o se mezclan con diferentes aloanticuerpos en un mismo paciente, por otro lado afirman que existe la transfusión de otros sistemas sanguíneos aparte del ABO y Rh, sin embargo, hacen referencia a una guía clínica en donde se describe el procedimiento del Coombs indirecto en las gestantes desde la primera consulta y en la semana 28 de embarazo para la identificación y titulación del anticuerpo anti-D en pacientes Rh (D) negativas. En casos de hemorragia del primer trimestre del embarazo, Oyarzún y Kusanovic⁷⁹ sugieren manejar con hidratación, determinación del grupo sanguíneo, Rh, hematocrito y Coombs indirecto.

Tabla 4. Grupos sanguíneos involucrados en la incompatibilidad sanguínea de las gestantes

Grupos sanguíneos	Autores
ABO, Rh, Kell, Kidd, Duffy, M.	Devi <i>et al.</i> (2011)
ABO, Rh, Kell, Duffy y Kidd	Aixalá <i>et al.</i> (2017)
ABO y Rh	Cunningham <i>et al.</i> (2021)

Análisis e interpretación

La incompatibilidad sanguínea del embarazo comprende una atención cuidadosa, de tal manera que se necesita identificar los grupos sanguíneos involucrados como se describe en la tabla 4, en donde el grupo ABO y Rh son los que se relacionan en la mayoría de casos sobre incompatibilidad sanguínea, sin embargo, se evidenció que los sistemas Kell, Duffy, M y Kidd también están involucrados en la incompatibilidad sanguínea.

Discusión

Actualmente la incompatibilidad ABO es una de las causas comúnmente observadas de isoimmunización en la etapa neonatal. Este evento se presencia en los recién nacidos del grupo A, B, o AB junto con el grupo sanguíneo materno O, de tal modo que transporta anticuerpos anti-A y anti-B a la circulación del feto. Los distintos grupos sanguíneos A, B, AB, O pueden presentar antígenos y anticuerpos circulando en el plasma⁶².

Al hablar sobre la enfermedad hemolítica del recién nacido, Devi *et al.*⁶³ manifiestan que se trata de una anemia e hiperbilirrubinemia neonatal producto de la incompatibilidad de los eritrocitos de la madre frente a los del feto, además, afirman que la mayoría de casos se debe a la incompatibilidad sanguínea ABO y Rh, pero en pocas ocasiones son causantes los anticuerpos del grupo sanguíneo Kell, c, E, C, Kidd, Duffy, M, entre otros. Sobre la determinación de anticuerpos eritrocitarios, sostienen que es valioso para detectar los aloanticuerpos contra otros sistemas de grupos sanguíneos distintos al ABO y Rh en el suero de las gestantes o incluso previo a una transfusión.

Aixalá *et al.*⁶⁴ por su parte, aclaran que esta enfermedad se produce por incompatibilidad Rh, se debe a la isoimmunización de la madre después del viaje transplacentario de sangre fetal a su propia circulación y los anticuerpos de clase IgG formados se introducen en la placenta para luego adherirse a la superficie de los eritrocitos fetales, por último se produce la hemólisis y por último el desarrollo de la hemopoyesis extramedular. En caso de incompatibilidad ABO, Aixalá *et al.*⁶⁴ agregan que la enfermedad hemolítica posee menos riesgos, sin embargo, sostienen que la evidencia de incompatibilidad entre madre e hijo no se relaciona directamente con la enfermedad hemolítica del recién nacido.

De todos modos, Aixalá *et al.*⁶⁴ agregan que la enfermedad hemolítica del recién nacido producto de la incompatibilidad ABO se evidencia sólo en recién nacidos de madres del grupo sanguíneo O, incluso manifiestan que otros antígenos eritrocitarios de los grupos Kell, Duffy y Kidd poseen las características suficientes para producir la enfermedad hemolítica del recién nacido.

Cunningham *et al.*⁶⁵ en su publicación manifiestan que en la incompatibilidad de grupos sanguíneos del sistema Rh, sus antígenos son clínicamente importantes y las pacientes Rh-

D negativas pueden ser sensibilizados tras una exposición de los eritrocitos fetales, además, la incidencia de positividad al antígeno va a variar de acuerdo con la raza o etnia. Los antígenos C, c, E, e, representan mucha inmunogenicidad en comparación con el antígeno D, sin embargo, pueden causar enfermedad hemolítica. Incluso afirman que la enfermedad hemolítica se relaciona con los antígenos menores, dentro de ellos los antígenos Kell son los más frecuentes.

Por otro lado, la aloinmunización considerada grave es causado por antígenos del grupo Duffy A-Fy^a, MNS y Kidd-Jk^a. Cunningham *et al.*⁶⁵ agregan que la sensibilización Kell puede ser rápida y grave en los que son Rh-D debido a que los anticuerpos Kell se unen a precursores eritrocitarios en la médula ósea fetal complicando a la respuesta hematopoyética normal y posterior a eso, se produce anemia.

Con respecto a la incompatibilidad ABO, Cunningham *et al.*⁶⁵ manifiestan que los principales grupos de antígenos A, e, B y a, son los que comúnmente causan la enfermedad hemolítica del recién nacido y consideran que la incompatibilidad ABO es una enfermedad pediátrica, además, afirman que los eritrocitos fetales poseen menos sitios antigénicos A y B que en los adultos, por tanto, son menos inmunogénicos. Oseni y Akomolafe⁶⁶ sostienen que el feto puede heredar el grupo sanguíneo del padre y el antígeno en los eritrocitos tiene los anticuerpos correspondientes en la madre, por lo que origina la incompatibilidad ABO madre-feto.

Hockenberry *et al.*⁶⁷ sostienen que, en muchas ocasiones, la hiperbilirrubinemia a las primeras horas de vida es producto de la enfermedad hemolítica del recién nacido y los hematíes se destruyen rápidamente, además, las causas de la destrucción masiva de glóbulos rojos se relacionan con la incompatibilidad ABO e isoimmunización Rh principalmente. Sharma *et al.*⁸⁰ recalcan que los anticuerpos anti-M del sistema MNS, se pueden asociar con muerte intrauterina, hidropesía no inmune o enfermedad hemolítica del recién nacido, además, Sharma *et al.*⁸⁰ aseguran que la hemólisis inmune por los anticuerpos anti-M, probablemente sea una causa de ictericia neonatal no debido a la incompatibilidad ABO y Rh.

Tabla 5. Causas y consecuencias de la incompatibilidad sanguínea en las gestantes

Causas	Consecuencias	Autores
Aborto, parto vaginal, hemorragia preparto o transplacentaria, transfusión sanguínea, trasplante de células hematopoyéticas, alumbramiento manual, amniocentesis, cesárea, drogadicción.	Isoinmunización, muerte fetal intrauterina, hidrops fetal y anemia fetal, enfermedad hemolítica del recién nacido.	Quesada y López. (2018)
Gestación múltiple, desprendimiento prematuro de la placenta, cesárea	Enfermedad hemolítica del feto y recién nacido, hemólisis, anemia, hipoxia fetal, insuficiencia cardíaca, edema generalizado, muerte intrauterina, dificultad respiratoria al nacer.	Hockenberry <i>et al.</i> (2019)
Embarazo ectópico, transfusiones, biopsia corial, embarazos previos, hemorragias, amniocentesis, abortos, ruptura prematura de membrana, cesárea y extracción manual de anexos ovulares.	En la madre: infección, trabajo de parto pretérmino, ruptura prematura de membrana, hepatitis, lesión de vejiga o útero. En el feto: muerte fetal, lesión de órganos, taponamiento cardíaco, infección, hernias, umbilicales o inguinales, reacción hemolítica a la sangre transfundida.	Pabón J. (2016)
Madre Rh negativo y padre Rh positivo; madre del grupo O y feto del A, B o AB, transfusiones.	Enfermedad hemolítica perinatal, anemia neonatal, ictericia, hiperbilirrubinemia, hemólisis fetal leve o grave,	Hernández <i>et al.</i> (2018)

	Kernicterus, encefalopatía cerebral, hidrops foetalis, insuficiencia cardíaca en feto.	
--	--	--

Análisis e interpretación

La incompatibilidad sanguínea lleva consigo riesgos tanto para la madre y el feto, del tal modo que en la tabla 5 se describen las causas y consecuencias de la incompatibilidad en el embarazo, dentro de las causas se observó que el grupo sanguíneo tanto de la madre y del padre puede existir una incompatibilidad suficiente en el feto provocado la muerte del retoño.

Discusión

Quesada y López⁶⁸ sostienen que la incompatibilidad sanguínea principalmente el factor Rh madre-feto se considera un riesgo para los siguientes embarazos, puesto que afectarán principalmente al feto debido a la producción de anticuerpos por parte de la madre junto con la enfermedad hemolítica del recién nacido. Con respecto a la isoimmunización, manifiestan que las más frecuente son por anti-D, anti-C, pero en estos casos la madre genera anticuerpos anti-D, anti-C originando hemólisis en los eritrocitos, tras este evento se evidenciará anemia fetal o neonatal.

Quesada y López⁶⁸ agregan que la isoimmunización es producida por alguna exposición previa ya que, en estos casos, a las gestantes es necesario realizar la determinación del grupo sanguíneo, Rh-D y anticuerpos irregulares mediante la prueba de Coombs indirecta, sin embargo, las madres con Rh D negativo obligatoriamente se debe realizar esta prueba cada trimestre. La hemólisis producirá excreción de bilirrubina y se dirige a la circulación materna por medio de la placenta, el almacenamiento de bilirrubina fetal provoca ictericia al nacer.

Hockenberry *et al.*⁶⁷ por su parte manifiestan que, en la incompatibilidad Rh normalmente en el primer embarazo no produce efectos al feto Rh positivo, de todos modos, el riesgo de transferencia de sangre fetal a la circulación materna provoca la producción de anticuerpos de la madre. Por otro lado, manifiestan que la gestación múltiple, desprendimiento inicial de la placenta y la cesárea aumentan la producción de hemorragia transplacentaria y generan la isoimmunización. Sobre la eritroblastosis e hidropesía fetal, recalcan que la hemolisis

provoca hipoxia fetal, insuficiencia cardíaca, edema generalizado o en el peor de los casos, el feto nace muerto o con dificultad para respirar.

Hockenberry *et al.*⁶⁷ agregan que la incompatibilidad ABO posiblemente aparezca en la primera gestación y el riesgo de hemólisis en las próximas gestaciones es muy alto, la ictericia en cambio posiblemente se presente en las 24 horas después del nacimiento en recién nacidos con enfermedad hemolítica, además, las concentraciones de bilirrubina no conjugada aumentan rápidamente, por otro lado, la anemia y la dificultad del hígado en conjugar y excretar el exceso de bilirrubina provoca hiperbilirrubinemia e ictericia. Existe casos de hepatoesplenomegalia e hidropesía y las afectaciones en los lactantes son evidentes los problemas de anemia, shock hipovolémico incluso se puede presentar hipoglucemia.

Pabón J³⁸ manifiesta que los efectos de la incompatibilidad sanguínea están presentes en la madre y el hijo, sin embargo, Hernández *et al.*³⁹ afirman que en la incompatibilidad ABO, la isoimmunización afectan directamente al neonato y se puede generar anemia o ictericia en respuesta a la hiperbilirrubinemia, por otro lado, en la incompatibilidad de otros antígenos como el Kell, puede causar hemólisis fetal siendo el estado grave poco frecuente. En el segundo embarazo, las consecuencias se pueden presentar a nivel fetal y neonatal con ictericia, kernicterus que no es frecuente, pero de todos modos produce encefalopatía neonatal con riesgo de parálisis cerebral.

Chen *et al.*⁶ sostienen que la enfermedad hemolítica en respuesta a la incompatibilidad ABO se considera leve frente a la enfermedad anti-D, pero en ocasiones ocurren la enfermedad hemolítica del recién nacido y Kernicterus dando como resultado la hidropesía fetal, incluso recomiendan disponer de una prueba simple y confiable capaz de predecir el desarrollo de hiperbilirrubinemia neonatal por la incompatibilidad ABO. Akanmu *et al.*⁶⁹ agregan que la ictericia neonatal grave es común en las primeras horas de vida, además, la mayoría de los afectados requieren exanguinotransfusiones.

Por su parte, Das *et al.*⁷⁰ aclaran que la hiperbilirrubinemia por incompatibilidad ABO se considera un motivo frecuente para el reingreso neonatal y este aspecto se observa comúnmente en madres del grupo O, que tienen IgG anti-A, anti-B y anti-AB, atraviesan la placenta para reaccionar con los eritrocitos fetales con antígenos A o B. Sato *et al.*⁷¹ en su estudio demuestran que las pacientes del grupo AB tienen relación con la aparición de

neoplasia trofoblástica gestacional y se posiblemente se debe a que la actividad de coagulación o las moléculas de adhesión celular se relacionen con el tipo de sangre ABO.

Marcante y Kliegman⁷² hacen referencia a la sensibilización Rh o a otros grupos sanguíneos como enfermedad de la madre que complica al feto o neonato con anemia fetal, hipoalbumemia, anasarca e ictericia neonatal, además, la eritroblastosis fetal es causada por incompatibilidad del grupo Rh, sin embargo, en el periodo neonatal se puede presentar enfermedad hemolítica, anemia e hiperbilirrubinemia. Tanto la anemia fetal, insuficiencia cardíaca, aumento de la presión venosa, obstrucción venosa portal y la hipoalbuminemia son principales promotores de producción de anasarca fetal.

Agrawal *et al.*⁷³ en cambio manifiestan que la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido en respuesta a la isoimmunización Rh, la prevalencia es alta en países en desarrollo como los de América latina, además, la frecuencia de esta enfermedad y de la hiperbilirrubinemia indirecta por sensibilización Rh cada vez disminuye con el uso de gammaglobulina anti-D, sin embargo, la incompatibilidad de grupos sanguíneos menores como Kell, c, C, E, e aumentan en la enfermedad hemolítica del feto y recién nacido, incluso Agrawal *et al.*⁷³ afirman que los neonatos con incompatibilidad de grupos sanguíneos menores pueden ser asintomáticos, pero en caso de que exista efectos, los neonatos pueden experimentar anemia leve, reticulocitosis, hiperbilirrubinemia neonatal o hidrops fetal.

Jain⁸¹ sostiene que la isoimmunización Rh es producto de la administración de anti-D post parto, después del aborto y también de anti-D profiláctico en las 28 semanas de gestación, además, la isoimmunización Rh genera hiperbilirrubinemia. Puri⁸² argumenta que una mujer con un embarazo Rh negativo y su pareja Rh positivo pueden provocar sangrado vaginal, traumatismo abdominal que son motivadores de la hemorragia fetomaterna.

Akdağ *et al.*¹⁷ aclaran que la hidropesía fetal se asocia principalmente con aloimmunización frente a Rh, además, la anemia fetal se relaciona con aloimmunización de Kell, sin embargo, existen más de 50 antígenos de eritrocitos se relacionan con la enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido, pero es común observar casos de enfermedad fetal grave provocada por anti-RhD, anti-RhC y anti-Kell.

CONCLUSIONES

- El embarazo requiere la atención oportuna y necesaria, dentro de los controles se encuentra la prueba de Coombs indirecta, la cual permite identificar los anticuerpos en caso de formar aglutinación, además, el correcto procedimiento por parte del analista es indispensable debido a que la incubación de la muestra y adición del reactivo de antiglobulina se lo aplica de acuerdo a las recomendaciones por parte de los laboratorios, por tanto el resultado de dicha prueba aporta al médico sobre las posibles complicaciones que se pueden generar con la incompatibilidad sanguínea.
- La incompatibilidad sanguínea en la gestación es una circunstancia que conlleva efectos tanto para la madre como para el hijo, sin embargo, los antecedentes de la madre ya sea el aborto, parto vaginal, hemorragia preparto o transplacentaria, transfusión sanguínea, trasplante de células hematopoyéticas, alumbramiento manual, amniocentesis, cesárea, incluso la drogadicción, gestación múltiple, desprendimiento prematuro de la placenta, embarazo ectópico, biopsia corial, embarazos previos, hemorragias, amniocentesis y extracción manual de anexos ovulares son los principales causantes de la incompatibilidad de grupos sanguíneos en el embarazo. Las consecuencias de la incompatibilidad son obvias, en el feto por ejemplo la isoimmunización, en el peor de los casos muerte fetal intrauterina, hidrops fetal y anemia fetal, enfermedad hemolítica del recién nacido, edema generalizado, insuficiencia cardíaca, ictericia, hiperbilirrubinemia, encefalopatía cerebral. En la madre en cambio promueve a una infección, trabajo de parto pretérmino, ruptura prematura de membrana, hepatitis, lesión de vejiga o útero.
- Los principales grupos sanguíneos ABO y Rh son los que comúnmente se relacionan con la incompatibilidad entre madre e hijo, puesto que sus efectos son considerables en la mayoría de las gestantes, sin embargo, en pocas ocasiones la incompatibilidad está relacionada con otros grupos sanguíneos como Kell, Kidd y Duffy. En la prueba de Coombs indirecta, un resultado Rh negativo de la madre y Rh positivo del hijo se traduce a una incompatibilidad del factor Rh, por otro lado, en las gestantes del grupo O, la presencia de anticuerpos anti-A, anti-B y anti-AB reaccionan con los eritrocitos fetales que poseen antígenos A o B provocando la incompatibilidad ABO tras la prueba de Coombs indirecta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parker V, Tormey CA. The Direct Antiglobulin Test: Indications, Interpretation, and Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2017 [citado 15 Jul 2021];141(2):305-310. Disponible en: <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0444-RS>
2. Espinosa L, Arbelaez P. Caracterización de la anemia hemolítica autoinmune y utilidad de la prueba de antiglobulina directa monoespecífica en el diagnóstico. *Rev Hematol* [Internet]. 2020 [citado 15 Jul 2021];24(2):55-64. Disponible en: <http://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/246>
3. Theis SR, Hashmi MF. Coombs Test. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 15 Jul 2021]. p. 11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547707/>
4. Hatton CSR, Hughes-Jones NC, Hay D. *Hematología: Diagnóstico y tratamiento*. 1.a ed. Editorial El Manual Moderno; 2013. 306 p.
5. Abbey R, Dunsmoor-Su R. Cost–Benefit Analysis of Indirect Antiglobulin Screening in Rh(D)-Negative Women at 28 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 [citado 21 Ago 2021];123(5):938-945. Disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2014/05000/Cost_Benefit_Analysis_of_Indirect_Antiglobulin.6.aspx
6. Chen S, Lin M, Yang K-L, Lin T-Y, Tsai H-H, Yang S-H, et al. Association of ABO Incompatibility With Red Blood Cell Indices of Cord Blood Unit. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2012 [citado 21 Ago 2021];53(2):138-143. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875957212000137>
7. Evans ML, Holmes B, Dowling K, Lofting T, Barnett MR, Heydon N, et al. Evaluating automated titre score as an alternative to continuous flow analysis for the prediction of passive anti-D in pregnancy. *Transfus Med Oxf Engl* [Internet]. 2021 [citado 20 Ago 2021];31(1):36-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7898631/>
8. Ghesquière L, Garabedian C, Coulon C, Verpillat P, Rakza T, Wibaut B, et al. Management of red blood cell alloimmunization in pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* [Internet]. 2018 [citado 21 Ago 2021];47(5):197-204. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468784718300692>
9. Jerković M, Šumanovic D, Brzica J, Gruica T. The Incidence and Effects of Alloimmunization in Pregnancy During the Period 2000–2013. *Geburtshilfe*

- Frauenheilkd [Internet]. 2017 [citado 21 Ago 2021];77(7):780-785. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5514019/>
10. Kanko TK, Woldemariam MK. Prevalence of Rhesus D negativity among reproductive age women in Southern Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Womens Health* [Internet]. 2021 [citado 22 Ago 2021];21(1):161. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01315-3>
 11. Maisonneuve E, Sauvée C, Mailloux A, Cortey A, Jouannic J-M. Intrauterine transfusions for maternofetal red-blood-cell incompatibility in monochorionic diamniotic twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 [citado 22 Ago 2021];55(6):838-839. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/uog.20418>
 12. Tenelema R. Incidencia de la incompatibilidad sanguínea ABO/RH materno – fetal en el Hospital General Esmeraldas Sur “Delfina Torres de Concha [Internet] [Thesis]. Ecuador - PUCESE - Escuela de Laboratorio Clínico; 2021 [citado 21 Ago 2021]. Disponible en: <http://localhost/xmlui/handle/123456789/2411>
 13. Stetson B, Scrape S, Markham KB. Anti-M Alloimmunization: Management and Outcome at a Single Institution. *AJP Rep* [Internet]. 2017 [citado 19 Ago 2021];7(4):e205-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5699904/>
 14. Xu L, Li H, Yang S, Zeng W, Gan S, Chen X, et al. Interference in the indirect antiglobulin test and direct antiglobulin test from rheumatoid factor. *J Int Med Res* [Internet]. 2019 [citado 20 Ago 2021];48(3):11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7782952/>
 15. Insunza F, Behnke G E, Carrillo T J. Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negativo. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2011 [citado 22 Ago 2021];76(3):188-206. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-75262011000300010&lng=es&nrm=iso&tlng=en
 16. Cabrera M, de la Torre M, Gómez M. Enfermedad hemolítica perinatal. En: Martínez J, Ferre L, Fernández A, García G, et al. editores. *Obstetricia avanzada para residentes de matrona*. 1.a ed. España; 2013. p. 161-163.
 17. Akdağ A, Erdeve Ö, Uraş N, Şimşek Y, Dilmen U. Hydrops Fetalis due to Kell Alloimmunization: A Perinatal Approach to a Rare Case. *Turk J Hematol* [Internet]. 2012

- [citado 22 Ago 2021];29(1):72-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3986772/>
18. Gutiérrez JH, Gómez J de J, Cortés HA. Obstetricia: Aspectos claves. Corporación para investigaciones Biológicas CIB; 2015. 236 p.
 19. Pérez J, Almaguer C. Rediscovering the Coombs test. *Med Univ* [Internet]. 2016 [citado 30 Jul 2021];18(72):185-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665579616300655>
 20. Wang S, Zhang H, Qu L, Zhao Z, Li L. A renewed understanding of anti-human globulin reagents: interference constraints using an optimization method in pretransfusion compatibility tests. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2021 [citado 22 Ago 2021];35(3):e23695. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7957968/>
 21. Gupta V, Sidhu M, Shah SN. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to multiple alloantibodies in pregnancy. *Asian J Transfus Sci*. 2020;14(1):83-6.
 22. Jaramillo F, Gualpa S. “Prevención de reacciones transfusionales al identificar anticuerpos irregulares mediante la prueba de COOMBS indirecto y el proceso de descarte en muestras de sangre obtenidas en el servicio de Medicina Transfusional de Riobamba, durante el periodo de junio – noviembre 2015”. 2017 [citado 3 de agosto de 2021]; Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/3363>
 23. Sarwar A, Citla Sridhar D. Rh-Hemolytic Disease. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 22 Ago 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560488/>
 24. Vizqueta CA, Bonilla RHZ, Zambrano AXD, Silva BOL. Incompatibilidad Rh en el embarazo. *Dominio Las Cienc* [Internet]. 2017 [citado 22 Ago 2021];3(4):36-46. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6155638>
 25. Ree I, Oever R van 't, Zwiers C, Verweij EJT, Oepkes D, Haas M de, et al. Are fetal bilirubin levels associated with the need for neonatal exchange transfusions in hemolytic disease of the fetus and newborn? *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2021 [citado 23 Ago 2021];3(3). Disponible en: [https://www.ajogmfm.org/article/S2589-9333\(21\)00027-6/abstract](https://www.ajogmfm.org/article/S2589-9333(21)00027-6/abstract)
 26. Galeana C, Casas-Patiño D, Rodríguez-Torres A, Reséndiz-Rivera S. Hidropesía fetal. Diagnóstico ultrasonográfico en el primer nivel de atención. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2011 [citado 23 Ago 2021];49(2):205-208. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=37591>

27. Peña R, Cutiño RAG, Alexander O, Silveira Á, Torres YRF. La enfermedad hemolítica del recién nacido. Cibamanz [Internet]. 2021[citado 6 Sep 2021]; 1:15. Disponible en: <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/view/234>
28. Das S, Shastry S, Chakravarthy PK, Baliga PB. Clinical Implication of Immunohaematological Tests in ABO haemolytic disease of newborn: Revisiting an old disease. Transfus Med [Internet]. 2021 [citado 6 Sep 2021];31(1):30-35. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tme.12718>
29. Rodríguez L. El laboratorio de inmunohematología. Rev Mex Med Transfusional [Internet]. 2018 [citado 6 Sep 2021];10(1):5-13. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=78144>
30. Gonzáles Ó. Enfermedad hemolítica del recién nacido. En: Hematología: La sangre y sus enfermedades. 3.a ed. México: Mcgraw Hill; 2012. p. 60-63
31. Laitano G. Enfermedad hemolítica del recién nacido por anticuerpos antieritrocitarios maternos. Rev Cienc Tecnol [Internet]. 2013 [citado 7 Sep 2021]; 12:106-116. Disponible en: <https://lamjol.info/index.php/RCT/article/view/1706>
32. Fuentes J, Martínez Á. La enfermedad hemolítica del recién nacido como afección prevenible. Revisión de la literatura. Cibamanz [Internet]. 2020;1:17. Disponible en: <http://cibamanz2020.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2020/paper/viewFile/488/261>
33. Arranz C. Intervenciones en el embarazo. Calendario de la embarazada. Universidad de Valladolid [Internet]. 2015 [citado 8 Sep 2021];27. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/12003>
34. Aguilera S, Soothill P. Control Prenatal. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2014 [citado 8 Sep 2021];25(6):880-806. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-control-prenatal-S0716864014706340>
35. Pacheco B. Fisiología del embarazo. 1.a ed. Editorial Elearning, S.L.; 2019. 176 p.
36. Zurro AM, Pérez JFC, Badia JG. Atención primaria. Problemas de salud en la consulta de medicina de familia. 8.a ed. Elsevier Health Sciences; 2019. 1218 p.
37. Casadevall L. Guía para un embarazo consciente: Todo lo que necesitas saber para tomar las riendas de tu embarazo y el parto. 1.a ed. Penguin Random House Grupo Editorial España; 2021. 226 p.
38. Pabón JH. Consulta Práctica Clínicas Médicas. 2.a ed. Medbook Publicaciones; 2016. 516 p.

39. Hernández VA, Olmos GB, Marijuán YB, García EC, Mora DE, Delgado CF, et al. Principios de medicina materno fetal. Vol. 26. España: Ed. Universidad de Cantabria; 2018. 684 p.
40. Oyarzún E, Poblete J. Alto riesgo obstétrico: Segunda edición. 2.a ed. Ediciones UC; 2013. 1034 p.
41. Martínez RM, García E. Enfermería de la mujer. 1.a ed. Editorial Universitaria Ramon Areces; 2011. 705 p.
42. Resnik R, Lockwood CJ, Moore T, Greene MF, Copel J, Silver RM. Creasy & Resnik. Medicina materno fetal: Principios y práctica. 8.a ed. Elsevier Health Sciences; 2019. 1848 p.
43. Mendoza E. La Biblia del médico general. 2020.a ed. Science Hall; 2020. 472 p.
44. Andía EC, Solis AJS, Bautista NC, Pacheco MD, Mena RLJ. Tipificación del grupo sanguíneo A B O y el factor Rh en la población de Totorá-Cochabamba gestión 2012. Rev Científica Cienc Médica [Internet]. 2013 [citado 12 de septiembre de 2021];16(1):25-7. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=426041226007>
45. Borstnar CR, López FC. Farreras Rozman. Medicina Interna. 19.a ed. Elsevier Health Sciences; 2020. 2818 p.
46. García B, Rubio F, Crespo M. Técnicas de análisis hematológicos. 1.a ed. Ediciones Paraninfo, S.A.; 2015. 498 p.
47. Prieto JM, Yuste JR. Balcels. La Clínica Y El Laboratorio: Interpretación de Análisis Y Pruebas Funcionales. Exploración de Los Síndromes. Cuadro Biológico de Las Enfermedades. 23.a ed. Elsevier Health Sciences; 2019. 1303 p.
48. Kumar V, Abbas AK. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 10.a ed. Elsevier Health Sciences; 2021. 1391 p.
49. Cardona L, Sánchez L, Jaramillo L. Incompatibilidad Rh e isoimmunización en la gestante. Rev Cuba Obstet Ginecol [Internet]. 2020 [citado 12 Sep 2021];46(1):e600. Disponible en: <http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/600>
50. Sanz I, Moreno R, Trapiello W, Mendez JM, Andrés C, Lázaro MJ, et al. Guía práctica para técnico superior de laboratorio de diagnóstico clínico y biomédico. 1.a ed. Zaragoza, España: medicina; 2019. 931 p.
51. Pagana K, Pagana T. Laboratorio clínico: Indicaciones e interpretación de resultados. 1.a ed. Editorial El Manual Moderno; 2015. 799 p.

52. Bain BJ, Bates I, Laffan MA, Dacie Y, Lewis. Hematología Práctica. 12.a ed. Elsevier Health Sciences; 2018. 594 p.
53. Lowdermilk DL, Perry SE, Cashion MC, Alden KR, Olshansky E. Cuidados en enfermería materno-infantil. 12.a ed. Elsevier Health Sciences; 2020. 898 p.
54. Abraham A, Aceves M, Aguilar A, Aguilar M, Aguilera C, Aguiere H, et al. Salud y enfermedad del niño y del adolescente. 8.a ed. Editorial El Manual Moderno; 2017. 2982 p.
55. Linear Chemicals. Anti-Human Globulin (polyspecific) [Internet]. LiNEAR. 2018 [citado Sep 2021]. Disponible en: <https://www.linear.es/wp-content/uploads/2018/03/34100-C.pdf>
56. Flórez J, Gómez-Álvarez A, Carreño JP, Cardona-Arias JA. Prevalencia de anticuerpos irregulares en donantes en un banco de sangre de Antioquia, 2016-2018. CES Med [Internet]. 2019 [citado 13 Sep 2021];33(1):3-12. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=261161617002>
57. Terrazas JA, Rivera-Abaid MM, Carrera-Hernández MM, Santana-Rodríguez VM, Moreno-Brito V, Leal-Berumen I, et al. Anticuerpos irregulares eritrocitarios detectados en el Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea del Estado de Chihuahua, México. Rev Hematol [Internet]. 2018 [citado 14 Sep 2021];19(3):109-14. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=83493>
58. Vellice A, García M, Arto P, Guaita J, Marcos V, Corso A. Algoritmo inmunohematológico en pacientes tratados con Anti-CD38. En: Colorio C, Custidiano R, Herrera L, et al, editores. Hematología: XXIV Congreso Argentino. Argentina: Sociedad Argentina de Hematología; 2019. p. 110-114.
59. Guerra G, López H, Mercado A, Negrete M, Nuño J, Rodríguez E. Agathe. Tratado de Medicina para estudiantes. 1.a ed. Amaya Ediciones; 2021. 1001 p.
60. Cerdas C, Pérez I, Contreras P, Sánchez M, Sancho C, Callao V, et al. Second Forum of the Costa Rican Group of Transfusion Medicine: Policies to prevent erythrocyte alloimmunization. Rev Arg de Transf [Internet]. 2018 [citado 14 Sep 2021];44(3):243-238. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Rounak-Dubey/publication/336318199_Second_Forum_of_the_Costa_Rican_Group_of_Transfusion_Medicine_Policies_to_prevent_erythrocyte_alloimmunization/links/5d9c3912458515c1d39e583f/Second-Forum-of-the-Costa-Rican-Group-of-Transfusion-Medicine-Policies-to-prevent-erythrocyte-alloimmunization.pdf

61. Castillo-Macías A, Díaz-Chuc EA, Sotelo-Coronado JI, Llaca-Díaz JM, Avilés-Rodríguez LE, Pérez-Chávez F, et al. Anti-Fya antibodies with anamnestic reaction associated to anti-D in intrauterine transfusion: A case report. *Ginecol Obstet México* [Internet]. 2018 [citado 14 Sep 2021];86(02):158-163. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDREVISTA=78&IDARTICULO=77458&IDPUBLICACION=7499>
62. Hernández M, Iglesias Castro TC, Abascal González H. Isoinmunización ABO en recién nacidos en Pinar del Río. *Rev Cienc Médicas Pinar Río* [Internet]. 2017 [citado 14 Sep 2021];21(4):24-32. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-31942017000400005&lng=es&nrm=iso&tlng=pt
63. Devi S, Alwar VA, Sitalakshmi S, Rameshkumar K, Mhaskar R. Red blood cell antibody screening in pregnancy. *Asian J Transfus Sci* [Internet]. 2011 [citado 14 Sep 2021];5(1):56. Disponible en: <https://www.ajts.org/article.asp?issn=0973-6247;year=2011;volume=5;issue=1;spage=56;epage=56;aulast=;type=0>
64. Aixalá MTF, Basack N, Chiappe G, Deana A, Depaula S, Donato H, et al. *Guías de Diagnóstico y Tratamiento 2017*. 3.a ed. Sociedad Argentina de Hematología; 2017. 719 p.
65. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Obstetricia de Williams*. 25.a ed. McGraw Hill Brasil; 2021. 1867 p.
66. Oseni BS, Akomolafe OF. The frequency of ABO blood group maternal–fetal incompatibility, maternal iso-agglutinins, and immune agglutinins quantitation in Osogbo, Osun State, South-West of Nigeria. *Asian J Transfus Sci* [Internet]. enero de 2011 [citado 15 de septiembre de 2021];5(1):46-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3082717/>
67. Hockenberry MJ, Rodgers CC, Wilson D. Wong. *Enfermería Pediátrica*. 10.a ed. Elsevier Health Sciences; 2019. 1066 p.
68. Quesada E, López F. *Políticas públicas y gestión sanitaria*. 1.a ed. ACCI (Asociación Cultural y Científica Iberoamericana); 2018. 269 p.
69. Akanmu AS, Oyedeji OA, Adeyemo TA, Ogbenna AA. Estimating the Risk of ABO Hemolytic Disease of the Newborn in Lagos. *J Blood Transfus* [Internet]. 2015 [citado 16 Sep 2021]; 2015:560738. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4600530/>

70. Das S, Shastry S, Chakravarthy PK, Baliga PB. Clinical Implication of Immunohaematological Tests in ABO haemolytic disease of newborn: Revisiting an old disease. *Transfus Med* [Internet]. 2021 [citado 16 Sep 2021];31(1):30-35. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tme.12718>
71. Sato A, Usui H, Shozu M. ABO blood type compatibility is not a risk factor for gestational trophoblastic neoplasia development from androgenetic complete hydatidiform moles. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2020 [citado 16 Sep 2021];83(6):e13237. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aji.13237>
72. Marcadante KJ, Kliegman R, Nelson. *Pediatría Esencial*. 8.a ed. Elsevier Health Sciences; 2019. 780 p.
73. Agrawal A, Hussain KS, Kumar A. Minor blood group incompatibility due to blood groups other than Rh(D) leading to hemolytic disease of fetus and newborn: a need for routine antibody screening during pregnancy. *Intractable Rare Dis Res* [Internet]. 2020 [citado 16 Sep 2021];9(1):43-47. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/irdr/9/1/9_2019.01094/_article
74. López F, Baeyens J, Bailón Muñoz E, Iglesias Piñeiro MJ, Ortega del Moral A, Coello PA, et al. Actividades preventivas en la mujer. Actualización PAPPS 2020. *Aten Primaria* [Internet]. 2020 [citado 2 Nov 2021];52:125-148. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-actividades-preventivas-mujer-actualizacion-papps-S0212656720302808>
75. Jiménez E. Embarazo y Atención Primaria [Internet]. *Portales Médicos*. 2012 [citado 2 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/4559/1/Embarazo-y-Atencion-Primaria>
76. Ubeira B, González I, Terceiro D. Seguimiento del embarazo de bajo riesgo en atención primaria. *Cad Aten Primaria* [Internet]. 2013 [citado 2 Nov 2021];19(3):174-181. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4531908>
77. Kay S, Sandhu CJ. *Lo esencial en ginecología y obstetricia*. 4.a ed. Elsevier Health Sciences; 2020. 320 p.
78. López A, Arribas Mir L, del Cura González I, Bailón Muñoz E, Iglesias Piñeiro MJ, Gutiérrez Teira B, et al. Actividades preventivas en la mujer. *Aten Primaria* [Internet]. 2014 [citado 2 Nov 2021];46:82-98. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656714700538>

79. Oyarzún E, Kusanovic JP. Urgencias en obstetricia. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2011 [citado 2 Nov 2021];22(3):316-331. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864011704321>
80. Sharma D, Murki A, Murki S, Pratap T. Anti-M antibodies as a cause of intrauterine fetal death and neonatal hyperbilirubinaemia. BMJ Case Rep [Internet]. 2014 [citado 2 Nov 2021];bcr2014203534. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992541/>
81. Jain D. Rh isoimmunized pregnancy managed noninvasively: A report of two cases. Int J Appl Basic Med Res [Internet]. 2017 [citado 2 Nov 2021];7(1):73-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5327612/>
82. Puri M. Clinical Methods in Obstetrics & Gynecology. 2.a ed. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2020. 672 p.

ANEXOS

Anexo 1. Inserto de la prueba de Coombs. Linear Chemicals



LINEAR Chemicals, S.L.

ANTI-HUMAN GLOBULIN

PRESENTACION			
REF	34 10010	Anti-Human Globulin	10 mL
Sólo para uso diagnóstico <i>in vitro</i>			

AGH
Anti-globulina humana poliespecifica
Ensayo cualitativo para la detección de anticuerpos o componentes del complemento humano.
PRUEBA EN TUBO

FUNDAMENTO

La prueba de la antiglobulina o prueba de Coombs, permite la detección e identificación de globulinas ligadas inmunológicamente a los hematíes. La adición del reactivo antiglobulina a los mismos ocasionará su aglutinación.

APLICACIONES

Prueba de Coombs Indirecto

- Detección de anticuerpos irregulares
- Pruebas de compatibilidad
- Determinación de fenotipos
- Identificación y titulación de anticuerpos

Prueba de Coombs Directo

- Enfermedad hemolítica del recién nacido
- Anemia hemolítica autoinmune
- Reacción hemolítica post-transfusional

COMPOSICION DE LOS REACTIVOS

El reactivo de anti-globulina humana es una mezcla de anti-IgG humana policlonal y C3d monoclonal. El reactivo coloreado verde permite comprobar visualmente la adición del mismo a todos los tubos.

ANTI-HUMAN
GLOBULIN

Suero de conejo anti-IgG humana purificada.
Anticuerpo monoclonal anti-C₃d (murino).
Tampón estabilizante. Azida sódica <0,1%.
Colorantes: Patent Blue y Tartrazine.

Precauciones: Se aconseja manipular los reactivos y las muestras con las precauciones debidas. Usar guantes y ropa protectora.

Aviso: Los reactivos contienen azida sódica. Evitar el contacto con la piel y mucosas.

PREPARACION DE LOS REACTIVOS

Los reactivos están listos para su uso.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

1. Todos estos reactivos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial, cuando se mantienen bien cerrados a 2-8°C y se evita la contaminación durante su uso. No usar los reactivos una vez caducados.
2. No congelar o exponer el reactivo a altas temperaturas. La conservación del producto a temperatura distinta de la recomendada acelera la pérdida de reactividad de producto.
3. Estos reactivos deben ser claros y transparentes. La presencia de turbidez puede indicar contaminación microbiana.
4. Descartar el contenido del vial, en caso de turbidez, rotura o pérdida de contenido.

MUESTRAS

Las muestras de sangre pueden ser extraídas con o sin anticoagulante. Se debe realizar el ensayo lo antes posible tras su extracción. Conservar las muestras a 2-8°C. Ensayar el suero antes de 24 horas, mantenido a 2-8°C desde la separación del coágulo. No se debe usar muestras hemodizadas o contaminas.

EQUIPO ADICIONAL

- Tubos de vidrio (10x75 mm ó 12x75 mm).
- Pipetas Pasteur.
- Baño a 37°C.
- Centrifuga Sero-fuge o similar.

REACTIVOS ADICIONALES

- Tampón Fosfato (PBS): 8,5-9,0 g/L NaCl (0,145 mol/L-0,154 mol/L) pH 7,0 ± 0,2 a 22 ± 1°C.
- Hematíes control: Negativo (hematíes Rh negativos sensibilizados con Anti-D) y Positivo (hematíes Rh positivos sensibilizados con Anti-D débil).

TECNICA

I Test de Coombs Indirecto

1. En un tubo de hemólisis depositar 1 gota de suero problema.
2. Añadir 1 gota de suspensión de hematíes lavados (como mínimo 1 vez) al 3% en PBS.
3. Mezclar e incubar a 37°C durante 30-60 minutos.
4. Lavar la mezcla 3 veces con abundante PBS.
Lavado (Nota 1): llenar el tubo con PBS (aprox. 4 mL) y centrifugar los hematíes el tiempo adecuado para que sedimenten bien los hematíes, decantar el

QUALITY SYSTEM CERTIFIED
ISO 9001 ISO 13485



LINEAR CHEMICALS S.L. Joaquim Costa 18 2ª planta. 08390 Montgat, Barcelona, SPAIN
Telf. (+34) 934 694 990 Fax. (+34) 934 693 435. website www.linear.es

el sobrenadante. Repetir la operación 2 veces más. Decantar completamente tras el último lavado.

5. Añadir 2 gota de Anti-globulina humana.
6. Mezclar y centrifugar a 1000 f.c.r. durante 20 segundos o por una fuerza y tiempo equivalentes (Nota 2).

II Prueba de Coombs Directo

1. Preparar una suspensión de hematíes problema 3% en PBS.
2. Depositar 1 gota de la suspensión en un tubo de hemólisis.
3. Proseguir según lo indicado en los apartados 3 al 5 del **Test de Coombs Indirecto**.

Lectura (Nota 3)

Golpear suavemente el tubo para desprender el sedimento y examinar la presencia o ausencia de aglutinación.

- **Reacción negativa:**
La resuspensión de los hematíes es homogénea.
- **Reacción positiva:**
Los hematíes positivos permanecen aglutinados una vez resuspendidos.

Interpretación

- **Reacción positiva:**
La aglutinación de los hematíes problema es indicativa de la presencia de anticuerpos, teniendo en cuenta las limitaciones del procedimiento.
- **Reacción negativa:** La ausencia de aglutinación de los hematíes problema es indicativa de un resultado negativo, teniendo en cuenta las limitaciones del procedimiento, y confirma la ausencia anticuerpos en los hematíes ensayados.

CONTROL DE CALIDAD

Para confirmar la validez de los resultados negativos añadir una gota (50 µL) de hematíes sensibilizados con anti D (Hematíes Control de Coombs), centrifugar y leer en busca de aglutinación (ver Apartado 6 y Lectura de la Prueba en tubo). Si los hematíes no aparecen aglutinados, el ensayo es inválido y debe repetirse.

NOTAS

- Nota 1. Efectuar el lavado de los hematíes sin interrupción.
- Nota 2. Centrifugar y leer los resultados inmediatamente después de la adición de la Anti-globulina. Retrasos en la lectura pueden provocar disociación del complejo antígeno-anticuerpo, dando falsos resultados negativos o reacciones débiles.
- Nota 3. Leer los tubos inmediatamente después de su centrifugación.

CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES

- Los reactivos han sido ensayados, según lo especificado en el apartado de TÉCNICA.
- Antes de aprobar cada lote Linear Chemicals prueba el reactivo frente a hematíes sensibilizados.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

- El lavado inadecuado de los hematíes, la contaminación de los reactivos con trazas de suero, tiempos de incubación y centrifugado incorrectos, mal control de la temperatura e inadecuada conservación u omisión de los reactivos dan reacciones negativas falsas.
- Los hematíes problema, tanto de pacientes como de donantes, con Pruebas Directas positivas darán un falso resultado positivo si se les practica la Prueba de la anti-globulina Indirecta.
- El suero usado no debe ser conservado mas de 24 h a 2-8°C o 1 mes a -20°C ya que el anti-Complemento puede perder su actividad.
- El reactivo no aglutina los hematíes sensibilizados con fragmentos C4d.
- Ningún test es capaz individualmente de detectar todos los anticuerpos clínicamente significativos.
- El reactivo debe ser usado tal como se suministra, sin diluir y sin adiciones.
- El reactivo ha sido formulado y validado usando tubos de vidrio.
- El uso e interpretación de los resultados debe llevarse a cabo por personal formado y cualificado, de acuerdo con la normativa de cada país.

REFERENCIAS

- Coombs R.R.A., Mourant, A.E. y Race, R.R. Lancet ii:15 (1945).
- Coombs R.R.A., Mourant, A.E. y Race, R.R. Brit J Exp. Path. 26:225 (1945).
- Pirofsky B. American Association of Blood Banks:59 (1972).



Anexo 2. Antígenos eritrocitarios y su relación con la enfermedad hemolítica fetal.

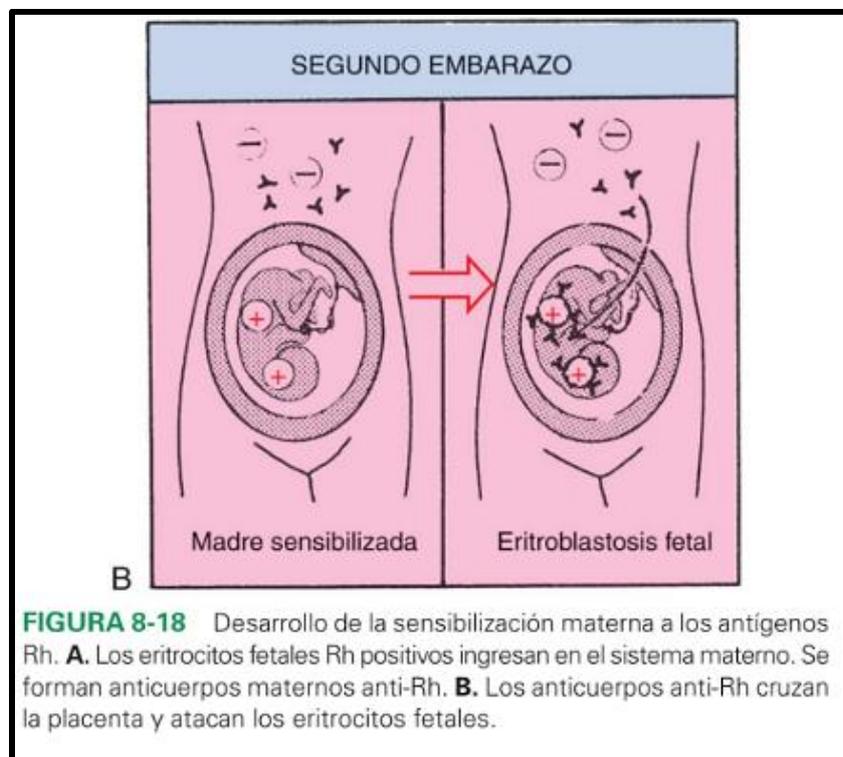
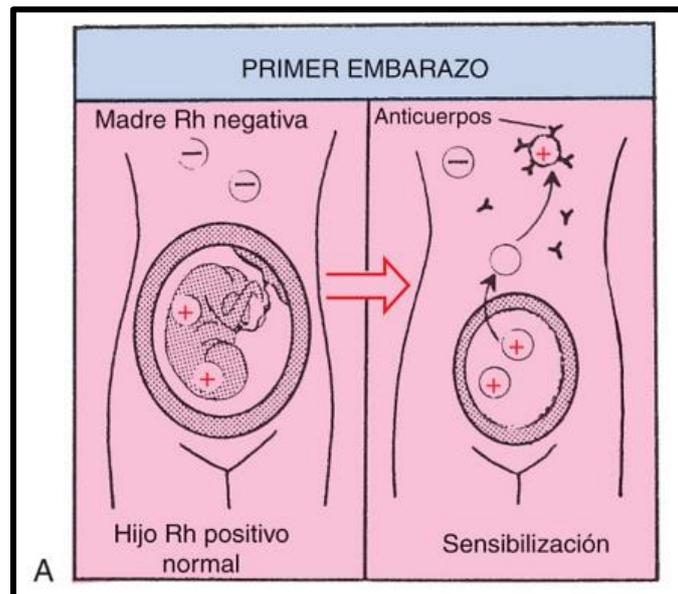
TABELA 15-1 Alguns antígenos de eritrócitos e sua relação com doença hemolítica fetal

Sistemas de grupos sanguíneos	Antígenos	Potencial para hemólise fetal
CDE (Rh)	D, c	Risco de doença grave
	E, Be ^a , Ce, Cw, Cx, ce, Dw, Evans, e, G, Goa7, Hr, Hro, JAL, HOFM, LOCR, Riv, Rh29, Rh32, Rh42, Rh46, STEM, Tar	Doença grave infrequente, risco de doença leve
Kell	K	Risco de doença grave
	k, Kp ^a , Kp ^b , K11, K22, Ku, Js ^a , Js ^b , Ula	Doença grave infrequente, risco de doença leve
Duffy	Fy ^a	Doença grave infrequente, risco de doença leve
	Fy ^b	Não associado a doença hemolítica fetal
Kidd	Jk ^a	Doença grave infrequente, risco de doença leve
	Jk ^b , Jk ³	Possibilidade de doença leve
MNS	M, N, S, s, U, Mta, Ena, Far, Hil, Hut, Mi ^a , Mit, Mut, Mur, Mv, sD, Vw	Doença grave infrequente, risco de doença leve
Colton	Co ^a , Co ^b	Doença grave infrequente, risco de doença leve
Diego	Di ^a , Di ^b , Wra, Wrb	Doença grave infrequente, risco de doença leve
Dombrock	Do ^a , Gy ^a , Hy, Jo ^a	Possibilidade de doença leve
Gerbich	Ge ² , Ge ³ , Ge ⁴ , Ls ^a	Possibilidade de doença leve
Scianna	Sc2	Possibilidade de doença leve
I	I, i	Não associado a doença hemolítica fetal
Lewis	Le ^a , Le ^b	Não associado a doença hemolítica fetal

De de Haas, 2015; Moise, 2008; Weinstein, 1982.

Fuente: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. Obstetrícia de Williams. 25.a ed. McGraw Hill Brasil; 2021

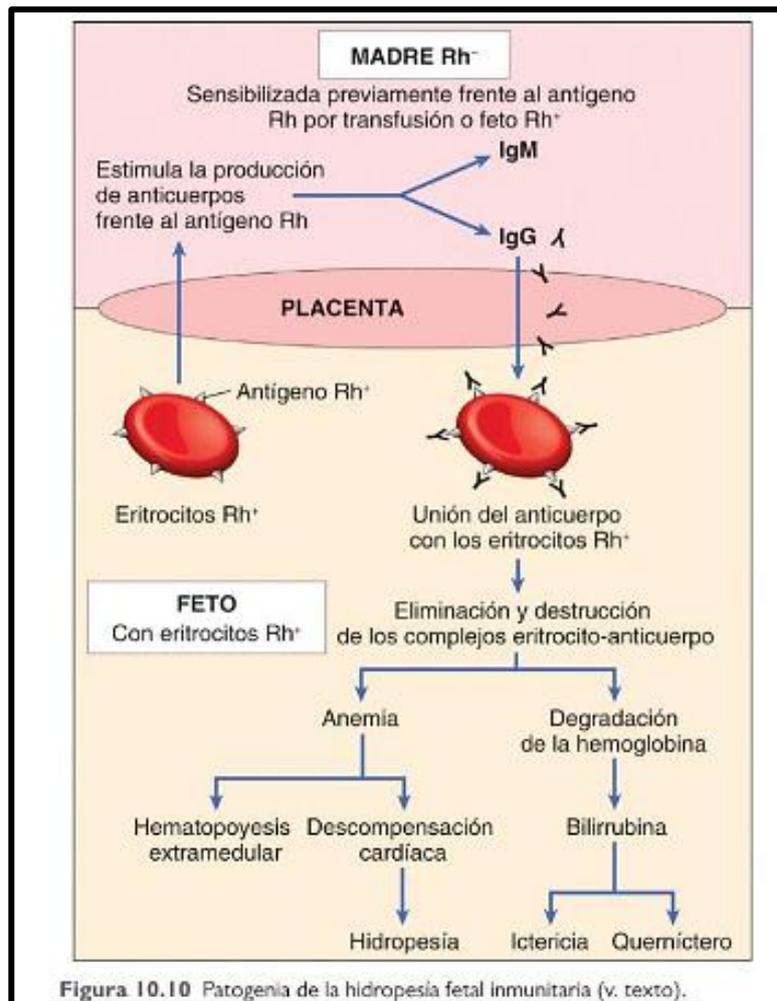
Anexo 3. Desarrollo de la sensibilización materna a los antígenos Rh.



Fuente: Hockenberry MJ, Rodgers CC, Wilson D. Wong. Enfermería Pediátrica. 10.a ed.

Elsevier Health Sciences; 2019

Anexo 4. Patogenia de la Hidropesía fetal



Fuente: Kumar V, Abbas AK. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 10.a ed. Elsevier Health Sciences; 2021

Anexo 5. Aprobación del tema de Proyecto de Investigación



DECANATO FACULTAD
DE CIENCIAS DE LA SALUD



Riobamba, 12 de agosto de 2021
Oficio No. 0695-RD-FCS-2021

ASUNTO: NOTIFICACIÓN RESOLUCIÓN No. 0695-D-FCS-12-08-2021.

Magister
Ximena Robalino
DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD – UNACH
En su despacho. -

Cúmpleme informar a usted la resolución de Decanato de la Facultad de Ciencias de la Salud, que corresponde al jueves 12 de agosto de 2021.

RESOLUCIÓN No. 0695-D-FCS-12-08-2021: Aprobar el tema, perfil del proyecto de investigación, Tutor y Miembros de Tribunales de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico. Oficio N° 470 -CLCH-FCS-2021, sugerencia Comisión de Carrera y CID de la Facultad:

Nº	Nº. Matricula	Estudiantes	Cohorte		Te ma	Tutor/a	Domin io Científico/ Línea de Investigación	Tribunal de trabajo escrito	Tribunal de Defensa
			INICIO	FINALIZACIÓN					
1	454058	Álvarez Barreno Ana Lucia	Septiembre 2009 – agosto 2010	Noviembre 2020- Abril 2021	Determinación de la incompatibilidad sanguínea mediante la prueba de <i>Coombs</i> indirecto en mujeres embarazadas.	Dra. Ana Carolina González Romero	Salud como producto social, orientado al buen vivir/ Salud	Tutor Dra. Ana Carolina González Romero Miembros Mgs. Yisela Ramos Campi Mgs. Elena Brito Sanaguano	Presidente Mgs. Mercedes Balladares Salto Miembros Mgs. Yisela Ramos Campi Mgs. Elena Brito Sanaguano

Atentamente,

GONZALO EDMUNDO BONILLA PULGAR
Firmado digitalmente por GONZALO EDMUNDO BONILLA PULGAR
Fecha: 2021.08.12 21:11:08 -05'00'

Dr. Gonzalo Bonilla P.
DECANO DE LA FACULTAD
CIENCIAS DE LA SALUD – UNACH

Adj.: Oficio en Referencia
c.c. Archivo

Elaboración de Resoluciones Decanato 12-08-2021 MsC. Ligia Viteri
Transcripción Resoluciones Decanato 12-08-2021: Tlga. Francisca Jara
Revisado y Aprobado: Dr. Gonzalo Bonilla