

Tamizaje al nacimiento del grupo sanguíneo ABO/RhD y la prueba directa de la antiglobulina de Coombs. Experiencia de una sola institución

Héctor A. Baptista-González^{1,2*}, Amparo G. Rodríguez-Alvarado³, Patricia Bouchán-Valencia¹, Georgina Coeto-Barona¹ e Irma A. Coronado-Zarco³

¹Hematología Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología; ²Fundación Clínica Médica Sur; ³Subdirección de Neonatología, Instituto Nacional de Perinatología. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La determinación del grupo sanguíneo ABO/RhD y la prueba directa de Coombs (PDC) al nacimiento son una práctica recomendada, pero existe variabilidad en su implementación universal. Se presentan los resultados de la determinación al nacimiento del grupo ABO/RhD y la PDC en una cohorte institucional. **Métodos:** Se incluyeron los recién nacidos entre 2017 y 2020 en un hospital de atención a embarazos de alto riesgo. Se determinó el grupo ABO/RhD y se realizó la PDC en muestras de cordón umbilical o en las primeras 24 horas de vida. Se registraron las variables demográficas, maternas y neonatales. Se estimó la asociación entre las variables mediante la razón de probabilidad (OR). **Resultados:** Se incluyeron 8721 binomios. La PDC fue positiva en 239 recién nacidos (2.7%), siendo las variables asociadas a la PDC positiva la edad materna > 40 años (OR: 1.5; IC95%: 1.0-2.3), el nacimiento por vía cesárea (1.4; 1.1-2.0), la madre del grupo O (6.4; 3.8-11.8), la prematuridad (3.6; 2.6-5.0); el peso al nacer < 2500 g (2.1; 1.6-2.8); el neonato del grupo A (15.7; 10.7-23.1) o del grupo B (17.6; 11.4-27.2), la hemoglobina al nacer < 13.5 g/dl (4.5; 2.8-7.1) y la reticulocitosis > 9% (1.9; 1.2 a 3.1). **Discusión:** La frecuencia de PDC positiva neonatal es del 2.7%, con asociación significativa la incompatibilidad maternal neonatal al grupo ABO y RhD, con impacto significativo en diversas variables neonatales. Estos resultados apoyan la política de implementación universal al nacimiento de la determinación de ABO/RhD y PDC.

Palabras clave: Prueba directa de Coombs. Incompatibilidad de grupo sanguíneo. Enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido. Incompatibilidad ABO. Incompatibilidad RhD. Tamizaje neonatal.

Neonatal screening of ABO/RhD blood group and direct antiglobulin Coombs test. Experience of a single institution

Abstract

Background: Evaluating the ABO/RhD blood group and the direct antiglobulin Coombs test (DAT) at birth is recommended good practice, but there is variability in its universal implementation. This study aims to show the comparative results in various variables of clinical impact during the hospital stay of neonates with positive DAT compared with those with negative DAT, based on the systematic detection of the ABO/RhD group and DAT at birth. **Methods:** Newborns between 2017 and 2020 in a high-risk pregnancy care hospital were included. The ABO/RhD and DAT group was determined in umbilical cord samples or the first 24 hours of life. Demographic, maternal, and neonatal variables were recorded. The association between the variables was estimated using the odds ratio (OR).

*Correspondencia:

Héctor A. Baptista-González
E-mail: baptistagh@gmail.com

Fecha de recepción: 01-03-2024

Fecha de aceptación: 04-03-2024

DOI: 10.24875/BMHIM.24000032

Disponible en internet: 17-05-2024

Bol Med Hosp Infant Mex. 2024;81(2):97-105

www.bmhim.com

1665-1146/© 2024 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Results: 8721 pairs were included. The DAT was positive in 239 newborns (2.7%), with the variables associated with positive PDC being maternal age > 40 years (OR: 1.5; 95%CI: 1.0 to 2.3), birth by cesarean section (1.4; 1.1-2.0), mother group O (6.4; 3.8-11.8), prematurity (3.6; 2.6-5.0), birth weight < 2500 g (2.1; 1.6-2.8), newborn group A (15.7; 10.7-23.1) and group B (17.6; 11.4-27.2), hemoglobin at birth < 13.5 g/dl (4.5; 2.8-7.1) and reticulocytosis > 9% (1.9; 1.2 to 3.1). **Discussion:** The frequency of neonatal positive PDC was 2.7%, with a significant association with maternal/neonatal incompatibility to the ABO and RhD group, with a substantial impact on various neonatal variables. These results support the policy of universal implementation at the birth of the ABO/RhD and DAT determination.

Keywords: Direct Coombs test. Blood group incompatibility. Hemolytic disease of newborn. ABO incompatibility. Rh incompatibility. Neonatal screening.

Introducción

La determinación del grupo sanguíneo ABO/RhD y la prueba directa de Coombs (PDC) o prueba directa de la antiglobulina en el recién nacido, en una muestra de sangre obtenida del cordón umbilical o en las primeras horas de vida, es una práctica clínica recomendada por organizaciones profesionales^{1,2} y autoridades regulatorias nacionales³; sin embargo, no está incorporada sistemáticamente en la atención habitual del recién nacido⁴.

La PDC detecta inmunoglobulinas (IgG o IgM), complemento o ambos, adheridos a la membrana del eritrocito neonatal. En su caso, identifica los anticuerpos antieritrocitarios maternos del isotipo IgG que cruzan la placenta y se adhieren al hematíe acelerando su destrucción, como ocurre en la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (EHFRN)¹. La positividad de la PDC se ha reportado en el 2.4-8.3% de los neonatos^{5,6} y supone una utilidad diagnóstica para la EHFRN⁶, el desarrollo de hiperbilirrubinemia neonatal⁷ o diversas intervenciones como la fototerapia⁸. El tamizaje al nacimiento con la determinación del grupo ABO/RhD y la PDC se ha evaluado para establecer el riesgo de EHFRN e implementar intervenciones tempranas y tratamiento oportuno, y prevenir complicaciones como la anemia o la ictericia que requieren fototerapia⁹ o exanguinotransfusión. En los neonatos con > 35 semanas de gestación, la PDC positiva es predictor de hiperbilirrubinemia extrema¹⁰, con mayor impacto en la carga de la enfermedad al prolongar su estancia hospitalaria, más las complicaciones intrahospitalarias, mayor frecuencia de readmisión al hospital y aumento en el costo para la atención a la salud^{11,12}.

El objetivo de este estudio es presentar los resultados comparativos en diversas variables de impacto clínico durante la estancia hospitalaria de neonatos con PDC positiva comparados con aquellos con PDC negativa, a partir de la detección sistemática del grupo ABO/RhD y la realización de la PDC al nacimiento.

Método

Estudio de cohorte abierta en el que se incluyeron todos los recién nacidos vivos atendidos en nuestra institución en el periodo de septiembre de 2017 a diciembre de 2020, independientemente de la edad gestacional, la morbilidad neonatal y el peso al nacimiento. La práctica institucional establece que a todo recién nacido vivo se le efectúe la toma de muestra de sangre de cordón umbilical o en las primeras 24 horas de vida¹³, para la determinación de grupo sanguíneo ABO y RhD, así como que se le realice la PDC, independientemente del grupo sanguíneo materno.

La toma de muestra de sangre de cordón umbilical se efectuó posterior al doble pinzado de este y a las maniobras de reanimación neonatal. Se efectuó el corte cerca de la pinza del extremo materno, para que el extremo del recién nacido fuera el más largo; se efectuó la ligadura y corte del cordón umbilical, y en el fragmento que se desprendió se efectuó la punción venosa con jeringa, recolectando 250-400 µl en tubos con EDTA K3. El grupo sanguíneo ABO/RhD se determinó con la técnica de aglutinación en tubo y en columnas de perlas de vidrio, empleando hemoclasificadores comerciales. La PDC se realizó con la metodología de fase sólida empleando un reactivo de origen policlonal anti-IgG-C3d. En los casos de PDC positiva se efectuaron titulaciones con diluciones geométricas progresivas (1:2, 1:4, 1:8, sucesivamente). El título de la PDC se definió hasta el último tubo donde se observó la reacción de aglutinación. El grupo sanguíneo A o B del recién nacido presenta menor cantidad de sitios antigénicos, pero con el empleo de los reactivos hemoclasificadores de origen policlonal/monoclonal comerciales actuales no existen diferencias en la efectividad de la reacción de la hemaglutinación, lo que previene la confusión en la identificación del grupo sanguíneo O del grupo sanguíneo A o B débil del recién nacido¹⁴. Debido a que no ha sido sistematizada la gestión de la prueba del eluido en nuestra práctica institucional,

para fines del presente reporte no se presentan los resultados de estas pruebas. Se incluyeron todos binomios madre-hijo en que se obtuvieron los resultados de la determinación del grupo ABO/RhD materno, así como el reporte del grupo sanguíneo ABO/RhD y de la PDC en el recién nacido.

Se registraron las variables edad materna (años), número de gestaciones estratificadas en primera, segunda y tercera o más gestaciones, vía de nacimiento (parto vaginal o cesárea), edad gestacional (semanas de gestación), si nació prematuro (≤ 34 semanas), prematuro tardío (34.1 a 36.6 semanas) o término y posttérmino (≥ 37 semanas), peso al nacimiento estratificado en ≤ 2500 g, de 2501 a 3500 g y ≥ 3501 , tiempo de estancia hospitalaria estratificada en ≤ 7 o bien ≥ 8 días, presencia de ictericia, y en los casos en que se tomaron muestras de sangre para la determinación de bilirrubinas séricas totales (BrT en mg/dL), en su caso se aplicó el criterio de hiperbilirrubinemia neonatal en aquellos con ≥ 12.8 mg/dL¹⁵ y finalmente la variable de ingreso a fototerapia.

Se definió la incompatibilidad ABO con riesgo potencial de EHFRN los casos de madre O con hijo A, B o AB, madre A con hijo B, y madre B con hijo A. Se consideró la ausencia de riesgo de EHFRN por incompatibilidad ABO en los casos de binomio que presentaron el mismo grupo sanguíneo ABO, así como en los casos de madre AB con hijos O, A o B. Se definieron como incompatibilidad al RhD los casos de madre RhD negativo e hijo RhD positivo.

Se presenta la descripción de las variables en los estratos de grupo de PDC positiva y negativa. Los resultados de la PDC se expresan como diferencia de frecuencias y asociación de variables (*odds ratio* [OR] con intervalo de confianza del 95% [IC95%]) para cada variable de análisis.

Resultados

Se incluyeron 8802 binomios madre-hijo y se eliminaron 81 (0.92%), 62 por falta de determinación del grupo sanguíneo ABO y RhD, y 19 adicionales en los que no se pudo verificar la información (madre grupo O, hijo AB, dos hermanos gemelares, un gemelo discordante y otro neonato producto único); finalmente, se evaluaron las variables maternas de grupo ABO/RhD y PDC en 8721 binomios. La PDC positiva se identificó en 239 neonatos (2.7%). Respecto a la distribución de las variables maternas en los grupos de neonatos con PDC positiva y PDC negativa (Tabla 1), en la variable de estrato de edad materna, como grupo de

comparación a la edad de 18-39 años, la PDC positiva se asoció significativamente en el grupo de neonatos de edad materna ≥ 40 años (11.3%; X^2 : 4.2; $p = 0.04$; OR: 1.5; IC95%: 1.0-2.3). No se observaron diferencias significativas en las variables de mediana de edad gestacional (36.5 vs. 37.5 semanas); en la frecuencia del número de gestaciones, 3327 (34.2%) fueron atendidas en primera gestación, 2269 (26.0%) en segunda gestación y 3125 (35.8%) en tercera gestación o más. Considerando como control las mujeres con ≥ 3 gestaciones, no hubo diferencias en las frecuencias respecto al grupo de primera gestación o de dos gestaciones. La vía de nacimiento mediante cesárea ocurrió en el 67.9% de todos los casos; la PDC positiva ocurrió en 181 neonatos obtenidos por cesárea (75.7%), contra 58 casos (24.3%) de los nacidos por vía vaginal, con asociación significativa respecto a la PDC positiva y la vía del nacimiento (X^2 : 6.8; $p = 0.01$; OR = 1.4; IC95%: 1.1-2.0), con mayor posibilidad de obtener PDC positiva en los nacidos por vía cesárea comparados con vía vaginal. Respecto al grupo ABO materno, se comparó como grupo de referencia el no O (29.3% de la muestra); la mayoría de los neonatos con PDC positiva fueron de madres grupo O (224 casos), comparadas con las del grupo sanguíneo diferente del O (15 casos). Los neonatos hijos de madre O comparados con aquellos con madre no O se asocian significativamente a mostrar PDC positiva ($X^2 > 7.0$; $p < 0.01$; OR: 6.4; IC95%: 3.8-10.8). De la misma manera se documentaron diferencias significativas en la PDC positiva en los hijos de madre del grupo O comparados con los de madres del grupo A ($X^2 > 6.0$; $p < 0.01$; OR: 6.1; IC95% 3.3-11.3) y también del grupo B ($X^2 > 7.0$; $p < 0.01$; OR: 6.1; IC95%: 2.2-16.4). No se identificaron del grupo sanguíneo AB en el grupo 1, por lo que no se aplicó análisis adicional.

Respecto al grupo RhD materno, hubo mayor frecuencia en el grupo RhD positivo, con 8421 (96.6%), y en este mismo grupo se presentaron la mayoría de neonatos con PDC positiva (223 casos, 93.3%), contra 16 casos (6.7%) del grupo RhD negativo. La frecuencia poblacional de RhD negativo materno fue del 3.4 % en toda la muestra. La posibilidad de tener PDC positiva se asoció significativamente en las mujeres con grupo RhD positivo (X^2 : 7.8; $p < 0.05$; OR: 2.0; IC95%: 1.2-3.4).

En la evaluación de las variables clínicas de los neonatos y el resultado de la PDC (Tabla 2), en la distribución de frecuencias de acuerdo con su condición de sexo se reportaron 4396 (50.4%) casos del sexo masculino contra 4325 (49.6%) del femenino, sin observar asociación estadística. El proceder de embarazos

Tabla 1. Variables maternas en la asociación con los neonatos con positividad en la prueba directa de Coombs

Variable (n/%)	Prueba directa de Coombs (n = 8721)		Significancia estadística**
	Positiva (n/%) (239/2.7)	Negativa (n/%) (8482/97.3)	
Edad materna (años/amplitud)	29 (14 a 49)	29 (13 a 47)	NS
< 18 años (695/8.0)	17 (7.1%)	678 (7.9%)	
≥ 40 años (674/7.7)	27 (11.3)	647 (7.6)	4.2/0.04 1.5 (1.0-2.3)
18 a 39 años (7 352/84.3)*	195 (81.6)	7157 (84.4)	
Edad gestacional (semanas/amplitud)	36.5 (29.0-41.1)	37.5 (25.4-42.0)	NS
Primera gestación (3327/34.2)	105 (43.9)	3222 (38.0)	NS
Segunda gestación (2269/26.0)	55 (23.0)	2214 (26.1)	NS
Tres o más gestaciones (3125/35.8)*	79 (33.1)	3046 (32.3)	
Nacimiento vía cesárea (5925/67.9)	181 (75.7)	5744 (67.7)	6.8/0.01 1.4 (1.1-2.0)
Nacimiento vía vaginal (2796/32.1)*	58 (24.3)	2738 (18.0)	
Grupo materno O (6163/70.7)*	224 (93.7)	5939 (70.0)	> 7.0/< 0.01 6.4 (3.8-10.8)
Grupo materno no O (2558/29.3)	15 (6.2)	2543 (30.0)	
Grupo materno A (1820/20.9)	11 (4.6)	1809 (21.3)	> 6.0/< 0.01 6.1 (3.3-11.3)
Grupo materno B (649/7.4)	4 (1.7)	645 (7.6)	> 7.0/< 0.01 6.1 (2.2-16.4)
Grupo materno A, B (88/1.0)	0	88 (1.0)	NA
Madre RhD negativo (300/3.4)	16 (6.7)	284 (3.3)	7.8/< 0.05 2.0 (1.2-3.4)
Madre RhD positivo (8421/96.6)	223 (93.3)	8198 (96.7)	

NA: no aplica; NS: no significativa.

*Variable de comparación.

†Prueba de X² y valor de p.

‡Odds ratio e intervalo de confianza del 95%.

múltiples fue similar en ambos grupos de estudio (8.8 vs. 9.0%). Respecto a la evaluación neonatal mediante el puntaje de Apgar, se reportaron 755 (8.7%) con Apgar ≤ 5 al primer minuto y 54 casos con Apgar ≤ 5 al minuto 5 (0.6%), sin asociación significativa respecto al resultado de la PDC.

En cuanto a la distribución de frecuencias de acuerdo con el estrato de edad gestacional, en el grupo conformado por prematuros se reportaron 773 casos (8.9%), en el de prematuros tardíos 1491 casos (17.1%) y en el grupo de término y posttérmino 6457 casos (74.0%). Considerando como grupo de comparación a los nacidos a término o posttérmino, la PDC positiva ocurrió con mayor asociación que en los nacidos pretérmino (22.6 vs. 55.4%) y los prematuros tardíos (23.0 y 54.4%), con asociación estadística (X²: > 7.0; p = 0.1; OR: 3.6; IC95%: 2.6 a 5.0; y X²: > 7; p = 0.01; OR: 1.8; IC95%: 1.3-2.5, respectivamente).

En la variable de peso al nacer, considerando como grupo de comparación los neonatos con 2501 a 3500 g (64.4% de la muestra), aquellos con peso al nacer de 2500 g o menos fueron 2248 (25.8%) y de 3501 g o más fueron 854 (9.8%). La PDC positiva ocurrió con mayor frecuencia al compararse con los recién nacidos con peso al nacer de 2500 g o menos (OR: 2.1; IC95%: 1.6-2.8).

Respecto a la presencia de incompatibilidad ABO con EHFRN potencial, se observó en el 13% de todos los casos; la PDC positiva ocurrió en 201 (84.1%) neonatos con incompatibilidad ABO con EHFRN potencial, contra 38 casos (15.9%) con ausencia de incompatibilidad (Tabla 2). La asociación de PDC positiva en neonatos con presencia de incompatibilidad ABO con EHFRN potencial fue estadísticamente significativa (OR: 41.3; IC95%: 29.0-58.9). La ausencia de incompatibilidad RhD ocurrió en 8479 (97.2%) casos, la PDC positiva ocurrió en 225 casos (94.1%) con ausencia de

Tabla 2. Variables clínicas de los recién nacidos en su asociación

Variable (n/%)	Prueba directa de Coombs (n/%)		Significancia estadística ^{1‡}
	Positiva (n/%) (239/2.7)	Negativa (n/%) (8482/97.3)	
Masculino (4396/50.4)	115 (48.1)	4281 (50.5)	NS
Femenino (4325/49.6)*	124 (51.9)	4201 (49.5)	
Producto único (7934/91.0)	218 (91.2)	7716 (91.0)	NS
Producto múltiple (787/9.0)	21 (8.8)	766 (9.0)	
Apgar 1 min > 5 (7966/91.3)	210 (87.9)	7756 (91.4)	NS
Apgar 1 min ≤ 5 (755/8.7)	29 (12.1)	726 (8.6)	
Apgar 5 min > 5 (8667/99.4)	237 (99.2)	8430 (99.4)	NS
Apgar 5 min ≤ 5 (54/0.6)	2 (0.8)	52 (0.6)	
Prematuro (773/8.9)	54 (22.6)	719 (8.5)	> 7/0.01 3.6 (2.6-5.0)
Prematuro tardío (1491/17.1)	55 (23.0)	1436 (16.9)	> 7/0.01 1.8 (1.3-2.5)
Término o postérmino (6457/74.0)*	130 (54.4)	6327 (74.6)	–
Peso ≤ 2500 g (2248/25.8)	99 (41.4)	2149 (25.3)	> 7/0.01 2.1 (1.6-2.8)
Peso 2501 a 3500 g (5619/64.4) [†]	120 (50.2)	5499 (64.8)	
Peso ≥ 3501 g (854/9.8)	20 (8.4)	834 (9.8)	NS
Con EHFRN potencial (1162/13.3)	201 (84.1)	961 (11.3)	41.3 (29.0-58.9)
Sin EHFRN potencial (7559/86.7)*	38 (15.9)	7521 (88.7)	
Con incompatibilidad RhD (242/2.8)	14 (5.9)	228 (2.7)	2.2 (1.2-3.9)
Sin incompatibilidad RhD (8479/97.2)*	225 (94.1)	8254 (97.3)	
Estancia ≥ 8 días (1199/13.8)	32 (13.4)	1167 (13.8)	NS
Estancia ≤ 7 días (7522/86.2)*	207 (86.6)	7315 (86.2)	
Con hiperbilirrubinemia (562/17.3)	32 (17.1)	530 (17.3)	NS
Sin hiperbilirrubinemia (2685/82.7) [§]	155 (82.9)	2530 (82.7)	
Con fototerapia (728/22.4)	46 (24.6)	682 (22.3)	NS
Sin fototerapia (2519/77.6) [¶]	141 (75.4)	2378 (77.7)	

EHFRN: enfermedad hemolítica del feto y recién nacido potencial por incompatibilidad ABO.

*Variable de comparación.

[†]Prueba de X² y valor de p.[‡]Odds ratio e intervalo de confianza del 95%.[§]Neonatos valorados para hiperbilirrubinemia neonatal n = 3247, 37.2% de la muestra, 187 con PDC positiva y 3060 con PDC negativa.[¶]Neonatos valorados para ingreso a fototerapia n = 3247, 37.2% de la muestra.

incompatibilidad RhD, contra 14 casos (5.9%) con incompatibilidad RhD presente. La probabilidad de tener PDC positiva en neonatos con incompatibilidad RhD fue estadísticamente significativa (OR: 2.2; IC95%: 1.2-3.9).

Respecto a las medidas de impacto clínico, no se observaron diferencias en la variable días de estancia hospitalaria (≤ 7 días o ≥ 8 días) asociadas a la presencia

de PDC positiva. Se evaluaron 3247 neonatos para hiperbilirrubinemia neonatal, documentándose en 562 (17.3%). No se observó asociación estadística respecto a la PDC positiva y los estratos de hiperbilirrubinemia neonatal. Se evaluaron para su ingreso a fototerapia, sin ameritar tratamiento el 77.6% de todos los casos; la PDC positiva ocurrió en 141 (75.4%) neonatos que no ameritaron fototerapia, contra 46 (24.6%) que sí la ameritaron. No

se observó asociación estadística respecto a la PDC positiva y los estratos de ingreso a fototerapia (Tabla 2).

Respecto a las variables hematológicas neonatales (Tabla 3), la distribución de frecuencias de acuerdo con su condición de grupo ABO neonatal fue 6105 (70.0%) casos para el grupo O, 1873 (21.5%) para el grupo A, 652 casos (7.5%) para el grupo B y 91 (1.0%) para el grupo A,B. En cuanto al riesgo de presentar PDC positiva respecto al grupo sanguíneo neonatal A comparado con el grupo O, con asociación estadísticamente significativa (OR: 15.7; IC95%: 10.7-23.1), así como respecto al grupo sanguíneo B (OR: 17.6; IC95%: 11.4-27.2), no se observó asociación estadística con el grupo sanguíneo A,B. La condición RhD positivo se presentó en el 97.5% de los casos. La PDC positiva ocurrió en 228 casos con RhD positivo (95.4%) contra 11 con RhD negativo (4.6%). Los neonatos con RhD negativo mostraron mayor ocurrencia de PDC positiva (4.6 vs. 2.5%), con asociación limítrofe (OR: 1.9; IC95%: 1.02-3.55). Se evaluaron las concentraciones de hemoglobina (Hb), cuenta de reticulocitos y valores de bilirrubinas totales en 3189 recién nacidos. Los valores promedios de Hb fueron de 16.0 g/dL (IC95%: 7.6-23.2) y 17.3 g/dL para los neonatos con PDC positiva y negativa, respectivamente. La distribución de frecuencias de acuerdo con los estratos de Hb se presentó en el grupo de Hb \geq 15 g/dL con 2782 casos (87.2%), en el grupo de 13.5 a 14.9 g/dL 274 casos (8.6%) y en el grupo de \leq 13.5 g/dL en 133 casos (4.2%). Los neonatos con PDC positiva, considerando como grupo control aquellos con Hb \geq 15 g/dL, tuvieron mayor asociación limítrofe con valores de Hb de 13.5 a 14.9 g/dL (OR: 1.8; IC95%: 1.1-2.9), y más evidente en los neonatos con valores de Hb $<$ 13.5 g/dL (OR: 4.5; IC95%: 2.8-7.1). Respecto a los estratos de reticulocitos, el estrato ($>$ 6%, se presentó en 844 (26.5%) casos, con PDC en el 35% con asociación limítrofe (OR: 1.5; IC95%: 1.1-2.1). Cuando se consideró el estrato de reticulocitos $>$ 9% (223 casos, 6.9%), la PDC positiva ocurrió en el 12.4% de los neonatos, que fue el doble de la frecuencia de los neonatos con PDC negativa (6.7%), con asociación limítrofe (OR: 1.9; IC95%: 1.2-3.1), respecto al estrato de cuenta de reticulocitos $>$ 6%. No hubo diferencia en la distribución de los valores de bilirrubinas totales bajo efecto de la PDC (Tabla 3).

Discusión

La incompatibilidad ABO entre la madre y el recién nacido se ha reportado en el 6.9% de los nacimientos en Estados Unidos de América y hasta en el 34% de

los nacimientos en la India¹⁶. Considerando la etnicidad asiática, afroamericana, hispánica y caucásica, la prevalencia de incompatibilidad materno-neonatal para ABO (O/A, O/B) es del 15%, el 17%, el 12% y el 4%; así mismo, tuvieron PDC el 6%, el 5%, el 5% y el 4%, respectivamente¹⁷. Este último reporte concuerda con nuestro estudio, en el que se encontró en el 13% incompatibilidad ABO con EHFRN potencial. Además, la mayor frecuencia de incompatibilidad en nuestro estudio se reportó de acuerdo con los binomios O/A y O/B, que también se reportó con similar distribución en estudios previos^{18,19}.

La PDC positiva en los casos de binomio ABO compatible se ha reportado en el 0.4% de los neonatos²⁰, mientras que para la incompatibilidad ABO los casos de madre O e hijo A varían del 32.5% al 46.1%, y los de madre O e hijo B varían del 6.6% al 53% de la población evaluada^{20,21}. Estas diferencias se relacionan con las políticas institucionales y la intención clínica de la toma de la muestra, así como con la frecuencia poblacional de los grupos ABO.

La incidencia de PDC positiva en recién nacidos en nuestro estudio fue del 2.7%, que se incluye en la amplitud en las frecuencias reportadas, que van desde 2.3%²², 2.59%¹⁸, 4.4%⁸ hasta 7.9%¹². Cerca del 20% de los casos de ictericia neonatal de origen hemolítico están relacionados con incompatibilidad ABO y en menor medida con aloinmunización materna al RhD. Adicionalmente, la incompatibilidad ABO entre madre e hijo es la causa más común de PDC positiva en recién nacidos. Casi la mitad de los recién nacidos requieren tratamiento, pero por lo general la fototerapia es suficiente. En raras ocasiones es necesaria la transfusión de eritrocitos o la exanguinotransfusión, como en casos graves de incompatibilidad ABO o aloinmunización materna²³.

La PDC es la piedra angular del diagnóstico de la EHFRN de origen inmunitario del recién nacido. Sin embargo, debido a la diferencia en la estrategia de estudio, se ha reportado evidencia contradictoria en la utilidad clínica de la PDC, por ser un predictor débil de hiperbilirrubinemia grave⁵ y con frecuencia variable entre los neonatos readmitidos por ictericia¹¹, por lo que se ha cuestionado por no constituirse como pilar del diagnóstico de la EHFRN. A diferencia de lo reportados por otros autores²⁴, no observamos asociación entre el título de la PDC y la presencia de hemólisis; el 91.5% de los casos con PDC e incompatibilidad ABO con EHFRN potencial tienen una PDC positiva, comparado con el 72.5% de los casos sin EHFRN potencial. Las diferencias en la frecuencia de PDC y su impacto

Tabla 3. Variables de laboratorio en los recién nacidos y resultado de la prueba directa de Coombs

Variable neonatal (n/%)	Prueba directa de Coombs (n/%)		Asociación [‡]
	Positiva (n/%) (239/2.7)	Negativa (n/%) (8482/97.3)	
Grupo O (6 105/70.0)*	33 (13.8)	6072 (71.6)	
Grupo A (1873/21.5)	148 (61.9)	1725 (20.3)	15.7 (10.7-23.1)
Grupo B (652/7.5)	57 (23.8)	595 (7.0)	17.6 (11.4-27.2)
Grupo A, B (91/1.0)	1 (0.4)	90 (1.0)	NA
RhD positivo (8 501/97.5)*	228 (95.4)	8273 (97.5)	1.91 (1.02-3.55)
RhD negativo (220/2.5)	11 (4.6)	209 (2.5)	
Hemoglobina (3189/36.5) [†]	16.0 (7.6-23.2)	17.3 (5.7-26.2)	–
Hemoglobina ≥ 15 (2782/87.2) [†]	136 (73.5)	2646 (88.1)	
Hemoglobina 13.5 a 14.9 (274/8.6)	24 (13.0)	250 (8.3)	1.8 (1.1-2.9)
Hemoglobina < 13.5 (133/4.2)	25 (13.5)	108 (3.6)	4.5 (2.8-7.1)
Cuenta de reticulocitos (3189/5.2) [†]	5.7 (0.9-15.9)	5.2 (0.2-17.8)	
Reticulocitos > 6% (844/26.5)	65 (35.1)	779 (25.9)	1.5 (1.1-2.1)
Reticulocitos ≤ 6% (2345/73.5)*	120 (64.9)	2225 (74.1)	
Reticulocitos > 9% (223/6.9)	23 (12.4)	200 (6.7)	1.9 (1.2-3.1)
Reticulocitos ≤ 9 (2996/93.1)*	162 (87.6)	2804 (93.2)	
Bilirrubinas totales (mg/dl) [†]	9.6 (3.3-23.5)	9.4 (0.3-26.9)	

*Variable de comparación.

[†]Valores promedio y amplitud.[‡]Odds ratio e intervalo de confianza del 95%.

clínico es dependiente de la ocurrencia de los grupos A y B en la población evaluada. En los sitios donde hay mayor frecuencia del grupo B se observa mayor asociación de incompatibilidad de madre O con hijo B⁵. La capacidad diagnóstica de la PDC es mayor que su utilidad en el tamizaje, y aumenta cuando se emplea en neonatos con ictericia clínicamente significativa.

Una PDC negativa no descarta la EHFRN. Cuando la sospecha clínica es alta, se debe realizar el eluido después de una PDC negativa²⁰. Cuando hay incompatibilidad de RhD, el 60% de los casos tienen PDC con título ≤ 1:4. En un neonato con una prueba positiva de PDC y que exprese datos clínicos y de laboratorio de hemólisis que hagan sospechar EHFRN, la realización de la prueba de eluido puede ser útil para confirmar la especificidad del anticuerpo antieritrocitario involucrado^{25,26}. Es una buena práctica la realización simultánea de la PDC y el eluido en caso de incompatibilidad ABO, aunque solo se realiza en alrededor del 76% de las instituciones¹³. Al agregar la prueba de

eluido en los casos con PDC negativa, en el 9.5%²⁶ al 12.7%²⁷ de los casos se identifica un anticuerpo antieritrocitario IgG presente en la superficie de esos eritrocitos. Sin embargo, por no estar sistematizada en nuestra institución la gestión de la prueba de eluido y no haberse realizado en todos los recién nacidos, no se presentan los resultados.

Debido a que el 17.6% de los binomios con incompatibilidad ABO y EHFRN potencial presentaron reactividad a la PDC, la detección sistemática del grupo ABO/RhD al nacimiento pudiera ser considerada una intervención efectiva para estratificar el riesgo neonatal e iniciar el seguimiento específico de ictericia neonatal²⁸. Sin embargo, la diferencia en la consistencia de las medidas de impacto se debe a la variabilidad de las estrategias clínicas existentes, como el momento de la toma de muestra de sangre, en cordón umbilical, al día de vida o al momento de toma de muestras del tamizaje, si es universal o solo a los hijos de las madres del grupo O, las políticas de egreso de los binomios

de bajo riesgo perinatal, la plataforma analítica empleada en aglutinación en tubo o en medio sólido¹⁶, la identificación de la especificidad mediante el eluido de los casos con PDC positiva, su incorporación como prueba de identificación de riesgo para hiperbilirrubinemia neonatal²⁹ y la tasa de reingreso hospitalario, las políticas de atención hospitalaria de los casos con PDC positiva y su seguimiento en la primera semana de vida, y la comparación con otros métodos de tamizaje de ictericia como la medición transcutánea³⁰; estas son algunas de las variables que complican la evaluación real sobre el costo-beneficio de la determinación de la PDC y el grupo ABO/RhD al nacimiento.

Por otro lado, existen otras variables que tienen asociación estadística, pero están relacionadas con el riesgo perinatal de la población que se atiende, y de ahí que los neonatos nacidos pretérmino o cercanos a término presentan mayor incidencia de PDC positiva (OR: 3.6; IC95%: 2.6-5.0; y OR: 1.8; IC95%: 1.3-2.5), o los nacidos con peso \leq 2500 g (OR: 2.1; IC95%: 1.6-2.8).

En conclusión, siendo la determinación del grupo ABO/RhD y la PDC una práctica recomendada por organizaciones internacionales y nacionales^{2,31}, se aportan evidencias a partir de la detección sistemática neonatal del grupo ABO/RhD y la PDC, donde la positividad de esta última muestra tener impacto en diversas variables neonatales, como la EHFRN potencial. Sin embargo, existen algunas limitantes que deben considerarse, como la variabilidad en las políticas hospitalarias y que los datos clínicos y de laboratorio empleados en otras edades para evaluar actividad hemolítica son poco específicos en la etapa neonatal, restando su utilidad clínica, y es una tema actual la verificación en el contexto clínico de la utilidad de los marcadores subrogados o secundarios de hemólisis, como es la positividad y el título de la PDC, particularmente en los recién nacidos prematuros tardíos³². Finalmente, se deben considerar los sesgos del presente reporte, como son el haberse restringido al periodo de estancia hospitalaria, que impide un tiempo de evaluación homogéneo, y el alto riesgo perinatal de la población institucional atendida, por lo que deberá evaluarse su validez externa en otros contextos específicos de atención hospitalaria.

Financiamiento

Este trabajo se financió con los recursos federales asignados al Instituto Nacional de Perinatología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Referencias

1. Ziman A, Cohn C, Carey PM, Dunbar NM, Fung MK, Greinacher A, et al. Warm-reactive (immunoglobulin G) autoantibodies and laboratory testing best practices: review of the literature and survey of current practice. *Transfusion*. 2017;57:463-77.
2. American Academy of Pediatrics Subcommittee. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316.
3. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida. CDMX: DOF; 2016.
4. Khurshid F, Medves J. Effectiveness of universal hyperbilirubinemia screening on newborn health: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2018;16:287-90.
5. Shash HA, Alkhatir SA. Maternal blood group and routine direct antiglobulin testing in neonates: is there a role for selective neonatal testing? *Children (Basel)*. 2021;8:426.
6. Rahmati A, Farhat AS, Boroumand-Noughabi S, Soleymani F, Keramati M. Retrospective analysis of direct antiglobulin test positivity at tertiary academic hospital over 10 years. *Transfus Apher Sci*. 2022;61:103358.
7. Mehta R, Petrova A. Direct antiglobulin test in the prediction of hyperbilirubinemia and predischarge bilirubin levels in infants with mother-infant blood type incompatibility. *Pediatr Neonatol*. 2021;62:406-11.
8. Alkhatir SA, Albalwi RA, Alomar SA, Alsultan AA, Almuhaideb HR, Almousa RA, et al. Value of the direct antiglobulin test in predicting the need for phototherapy in newborns. *J Blood Med*. 2021;12:53-61.
9. Ozgonenel B, Kukreja G, O'Malley B, Bluth MH. Neonatal BO incompatibility is associated with a positive cord blood direct antiglobulin test in infants of black ethnicity. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37:e453-7.
10. Donneborg ML, Hansen BNM, Vandborg PK, Rodrigo-Domingo M, Ebbesen F. Extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus spectrum disorder in Denmark during the years 2000-2015. *J Perinatol*. 2020;40:194-202.
11. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ*. 2006;175:587-90.
12. Madan A, Huntsinger K, Burgos A, Benitz WE. Readmission for newborn jaundice: the value of the Coombs' test in predicting the need for phototherapy. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004;43:63-8.
13. Crowe EP, Goel R, Andrews J, Meyer EK, Wong TE, Sloan SR, et al. Survey of newborn direct antiglobulin testing practice in United States and Canadian transfusion services. *Transfusion*. 2021;61:1080-92.
14. Cohn CM, Delaney M, Johnson S, Katz L, editores. *Technical Manual*. AABB; 2020.
15. Ozolek JA, Watchko JF, Mimouni F. Prevalence and lack of clinical significance of blood group incompatibility in mothers with blood type A or B. *J Pediatr*. 1994;125:87-91.

16. Das S, Shastry S, Chakravarthy PK, Balinga PB. Clinical implication of immunohaematological tests in ABO haemolytic disease of newborn: revisiting an old disease. *Transfus Med.* 2021;31:30-5.
17. Toy P, Reid ME, Papenfus L, Yeap HH, Black D. Prevalence of ABO maternal-infant incompatibility in Asians, Blacks, Hispanics and Caucasians. *Vox Sang.* 1988;54:181-3.
18. Valsami S, Politou M, Boutsikou T, Briana D, Papatesta M, Malamitsi-Puchner A. Importance of direct antiglobulin test (DAT) in cord blood: causes of DAT (+) in a cohort study. *Pediatr Neonatol.* 2015;56:256-60.
19. Bhat YR, Kumar CG. Morbidity of ABO haemolytic disease in the newborn. *Paediatr Int Child Health.* 2012;32:93-6.
20. Van Rossum HH, de Kraa N, Thomas M, Holleboom CAG, Castel A, van Rossum AP. Comparison of the direct antiglobulin test and the eluate technique for diagnosing haemolytic disease of the newborn. *Pract Lab Med.* 2015;3:17-22.
21. Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Hemolysis and hyperbilirubinemia in antiglobulin positive, direct ABO blood group heterospecific neonates. *J Pediatr.* 2010;157:772-7.
22. Dillon A, Chaudharim T, Crispin P, Shadbolt B, Kent A. Has anti-D prophylaxis increased the rate of positive direct antiglobulin test results and can the direct antiglobulin test predict need for phototherapy in Rh/ABO incompatibility? *J Paediatr Child Health.* 2011;47:40-3.
23. Kristinsdottir T, Kjartansson S, Hardardottir H, Jonsson T, Halldorsdottir AM. Positive Coombs test in newborns; causes and clinical consequences Summary of cases diagnosed in the Blood Bank in the years 2005 to 2012. *Laeknabladid.* 2016;102:326-31.
24. Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Direct antiglobulin titer strength and hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2014;134:e1340-4.
25. White J, Qureshi H, Massey E, Needs M, Byrne G, Daniels G, et al. Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy. *Transfus Med.* 2016;26:246-63.
26. Toro Espinosa LA, Jaramillo Arebelaez P, Gómez M, Restrepo Restrepo F, Franco JQ. Is it necessary to add the eluate testing to the direct antiglobulin test to improve the detection of maternal erythrocyte alloantibodies? *Transfus Apher Sci.* 2021;60:103177.
27. Yazer MH, Triulzi DJ. The role of the elution in antibody investigations. *Transfusion.* 2009;49:2395-9.
28. Shahid R, Graba S. Outcome and cost analysis of implementing selective Coombs testing in the newborn nursery. *J Perinatol.* 2012;32:966-9.
29. Maisels MJ. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:129-35.
30. Maisels MJ, Watchko JF. Routine blood typing and DAT in infants of group O mothers. *J Perinatol.* 2013;33:579.
31. Mailloux A, Cortey A, Delatour V, Poupon C, Rota M, Schmitt, F, et al. Analytical and clinical guidelines on neonatal bilirubinemia. *Ann Biol Clin (Paris).* 2020;78:383-97.
32. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, et al. Clinical practice guideline revision: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2022;150:e2022058859.