

## **Importancia de las determinaciones inmunohematológicas en el control prenatal de gestantes con grupo sanguíneo RhD negativo**

Importance of immunohematological determinations in the prenatal control of pregnant women with RhD-negative blood group

Ariel Arturo Matos Bayeau<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7387-3991>

Niurka Aurora Ali Pérez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6483-2218>

<sup>1</sup>Banco de Sangre Provincial Renato Guitart Rosell. Santiago de Cuba, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [ariel.matos@infomed.sld.cu](mailto:ariel.matos@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

La guía para la atención prenatal es el marco regulatorio de las normas de obstetricia para el control y cuidado de las gestantes, con énfasis en aquellas que poseen el grupo sanguíneo RhD negativo. La aloinmunización por anti-D es la causa más frecuente y grave de la enfermedad hemolítica del recién nacido. Para un diagnóstico temprano de la embarazada con dicho grupo sanguíneo, resulta necesario determinar los anticuerpos antieritrocitarios involucrados. En la presente comunicación se resalta la función del laboratorio de inmunohematología en el seguimiento de la gestante con grupo de sangre RhD negativo.

**Palabras clave:** mujeres embarazadas; antígenos de grupos sanguíneos; aloinmunización; eritroblastosis fetal; atención prenatal.

### **ABSTRACT**

The guide for prenatal care is the regulatory mark of obstetrics norms for the control and care of pregnant women, with emphasis on those who have the RhD negative blood group. Alloimmunization by anti-D is the most frequent and serious cause of hemolytic



disease of the newborn. For an early diagnosis of the pregnant woman with said blood group, it is necessary to determine the red blood cell antibodies involved. This communication highlights the role of the immunohematology laboratory in the follow-up of pregnant woman with RhD negative blood type.

**Keywords:** pregnant women; blood group antigens; alloimmunization; fetal erythroblastosis; prenatal care.

Recibido: 15/09/2023

Aprobado: 09/01/2024

## Introducción

Las guías de procedimientos para la atención en obstetricia constituyen el marco regulatorio de las normas para el seguimiento de las embarazadas, con especificidades para aquellas que no posean el antígeno D del sistema de grupo sanguíneo Rh (RhD negativo) o cuyos esposos tengan RhD positivo, por los riesgos de aloinmunización materna que puede desencadenar la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN), la cual se presenta por incompatibilidad de grupo sanguíneo materno-fetal. Los términos Rh positivo y Rh negativo se refieren a la presencia y ausencia de los antígenos D en los glóbulos rojos,<sup>(1)</sup> lo que permite expresar estos términos como RhD positivo y RhD negativo, respectivamente.

Ahora bien, la EHRN es una afección inmunológica mediada por anticuerpos maternos, dirigidos contra antígenos de origen paterno presentes en los hematíes fetales.<sup>(2)</sup> Durante la gestación, los anticuerpos atraviesan la barrera placentaria hasta el feto; si este hereda el antígeno D, los anticuerpos irregulares formados en la madre se adhieren a la membrana de sus glóbulos rojos fetales para destruirlos y causan anemia.<sup>(3)</sup> Estos anticuerpos irregulares son el resultado de un estímulo antigénico que produce una aloinmunización; dicho proceso se debe a que las células sanguíneas poseen proteínas en su membrana, las cuales actúan como inmunógenos y provocan una respuesta inmunitaria en los receptores que carecen de estos antígenos.<sup>(4)</sup>



El sistema de grupo sanguíneo Rh es altamente inmunogénico y complejo, con numerosos polimorfismos y alelos; posee 5 antígenos principales (D, C, c, E y e), originarios de la mayoría de los anticuerpos clínicamente significativos. El antígeno D es el más inmunogénico, seguido del c y E. Este sistema Rh aparece como el segundo en importancia clínica después del ABO, dado que sus anticuerpos de tipo irregular (anti-D, C, c, E y e) pueden causar la EHRN.<sup>(1)</sup>

La mayoría de los anticuerpos Rh son inmunoglobulinas (Ig) de tipo G, aunque algunos sueros pueden tener un componente de IgM.<sup>(1)</sup> Los anticuerpos de otros sistemas de grupos sanguíneos, como el Kell (anti-Kell), Duffy (anti-Fya), Kidd (anti-Jka), MNSs (anti-S, s), también producen la enfermedad hemolítica del recién nacido.

En la generalidad de los pacientes, la producción de anticuerpos ocurre durante el embarazo, el parto o las transfusiones y usualmente persiste por muchos años. Se conoce que la mayoría de los anticuerpos del sistema Rh tienen la posibilidad de causar reacciones postransfusionales y EHRN.<sup>(1)</sup>

La aloinmunización por anticuerpos anti-D es la causa más frecuente y grave. Con otros aloanticuerpos puede observarse una anemia fetal grave, como en la EHRN por anti-c y anti-Kell, rara vez por el anti-E y, de forma excepcional, a causa de los demás sistemas.<sup>(5)</sup> Realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad hemolítica del recién nacido por aloinmunización Rh es posible mediante la sospecha clínica y la detección e identificación de los anticuerpos causantes de dicha afección.<sup>(6)</sup>

Cabe destacar que los laboratorios de inmunohematología cumplen la misión del estudio y la vigilancia de las embarazadas con incompatibilidad materno-fetal, principalmente por el sistema Rh, que incrementa tanto la morbilidad como la mortalidad neonatales. Tal es el caso del Laboratorio de Inmunohematología del Banco de Sangre Provincial de Santiago de Cuba, que participa, durante la atención prenatal, en el seguimiento y control de la gestante con RhD negativo.

En la presente comunicación, los autores se propusieron destacar el papel de las determinaciones inmunohematológicas en la evaluación sistemática de las gestantes con grupo sanguíneo RhD negativo.



# Función del laboratorio

## Aspectos generales

La medicina del laboratorio desempeña un papel principal en la vigilancia del embarazo fisiológico. Este proceder es considerado como parte del examen rutinario de las gestantes.<sup>(7)</sup> Resulta indispensable que a las embarazadas con RhD negativo que tengan esposo con RhD positivo se les realicen una serie de exámenes durante el embarazo, a fin de evaluar la posible presencia de EHRN.<sup>(3)</sup>

Es importante subrayar que los exámenes de laboratorio forman parte esencial del control prenatal de la gestante. En el protocolo cubano de atención prenatal se establece que en la primera consulta se indique a cada embarazada la investigación del grupo sanguíneo y el factor Rh. Si la paciente tiene RhD negativo, se deben realizar estos estudios en el esposo, y si este resulta RhD positivo, se remite la gestante al laboratorio de inmunohematología para la investigación de los anticuerpos maternos (prueba de Coombs indirecta)<sup>(8)</sup> —como se explicará más adelante—, con el objetivo de detectar e identificar anticuerpos irregulares presentes en el plasma y así demostrar si está aloinmunizada o no.

La detección de anticuerpos maternos debe realizarse durante el primer trimestre, después de las 18 semanas y, desde ese momento en adelante, cada 4 semanas hasta el parto. Si todos los resultados se mantienen negativos, se indica después del parto para administrar la inmunoprofilaxis y luego a los 3 y 6 meses para evaluar los resultados.<sup>(8,9)</sup> Para realizar el diagnóstico, en el laboratorio de inmunohematología se mantiene un algoritmo de trabajo que permite la correcta caracterización de la embarazada y la investigación de la aloinmunización. Se realiza un registro de los antecedentes obstétricos y transfusionales, luego la determinación de los sistemas ABO y Rh (incluye prueba D débil), la pesquisa de anticuerpos antieritrocitarios frente a células reactivas del panel, que, si resulta positivo, se identifican y titulan.<sup>(10)</sup>



## **Investigaciones en el laboratorio de inmunohematología para la pesquisa, identificación y titulación de aloanticuerpos**

- **Pesquisa de anticuerpos**

La pesquisa de anticuerpos en las embarazadas con RhD negativo se realiza mediante el empleo de diferentes técnicas, entre las cuales figuran: enzimática, albúmina, polietilenglicol y aglutinación en gel; aunque, sin lugar a dudas, la que más se emplea es la técnica de antiglobulina humana o prueba de Coombs indirecta. Esta última resulta una de las más utilizadas en los hospitales;<sup>(11)</sup> es la técnica por excelencia para la detección e identificación de anticuerpos en el individuo que se estudia. Una prueba de Coombs indirecta que resulte positiva, indica la presencia de aloinmunización.<sup>(12)</sup>

Por otra parte, para investigar anticuerpos en suero o plasma pueden usarse glóbulos rojos del grupo O utilizados para el comercio, que se expenden en cajas de 2 o 3 frascos de células de donantes únicos, pero las instituciones podrían prepararlos con glóbulos rojos de fuentes locales. La decisión de utilizar 2 o 3 células en la detección de anticuerpos debe basarse en las circunstancias del laboratorio.<sup>(1)</sup>

En general, se utiliza una proporción de 2 gotas de suero por cada gota de suspensión eritrocitaria de 2-5 % de 3 células del panel celular; se requiere una incubación de 30-60 minutos a 37 °C, con el fin de detectar los anticuerpos clínicamente significativos. Luego se utiliza un segundo anticuerpo, originado en otra especie y dirigido contra globulinas humanas, a los que se unen y aglutinan los glóbulos rojos cubiertos de anticuerpos.<sup>(1)</sup> De esta forma se realiza el diagnóstico de aloinmunización y se procede a la identificación de la especificidad y la titulación de los anticuerpos.

- **Especificidad de los anticuerpos**

La identificación de anticuerpos antieritrocitarios obliga a evaluar el suero con una batería de glóbulos rojos (8-12 células) seleccionados, llamados panel celular, con antígenos de grupos sanguíneos conocidos: O, Rh (D, C, c, E, e), MNS (M, N, S, s), P (P<sub>1</sub>), Lewis (Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>), Kell (K, k), Duffy (Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>) y Kidd (Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>). Estas células del panel provienen de distintos individuos, que en conjunto determinan un patrón distintivo de reacciones positivas y negativas para los diversos antígenos. Este panel debe identificar



con certeza los aloanticuerpos significativos más frecuentes, tales como los anti-D, E, K y Fy<sup>a</sup>.<sup>(1)</sup>

En tal sentido, los resultados de la investigación de anticuerpos se interpretan como positivo o negativo de acuerdo con la presencia o ausencia de reactividad. Comúnmente se excluyen especificidades por la ausencia de reactividad con el suero analizado.<sup>(1)</sup> Esta exclusión por reactividad es el método para la identificación de los anticuerpos, el cual se fundamenta en la ausencia de reactividad del suero de la paciente con determinadas células del panel, lo que posibilita la exclusión de cierta especificidad.

Según la experiencia de los profesionales del Laboratorio de Inmunoematología del Banco de Sangre Provincial de Santiago de Cuba, los aloanticuerpos más frecuentes asociados con la EHRN grave son el anti-D, seguido por anti-c y anti-K.

- Titulación de anticuerpos

La titulación es un método semicuantitativo para determinar la concentración de anticuerpos. Se define como el inverso de la dilución más alta de plasma o suero, que exhibe una reacción de aglutinación macroscópica débil (1+). Se preparan diluciones seriadas dobles progresivas del suero en salina (2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 y 1024), seguidas por la técnica de antiglobulina humana, y se evalúa la actividad de los anticuerpos.<sup>(1)</sup> Este estudio tiene una variación intralaboratorio de  $\pm 1$  título (concentración de anticuerpos).

Asimismo, la titulación de los anticuerpos puede ser útil para decidir la realización de los procedimientos invasores, en especial si los anticuerpos son anti-D. Cada centro debe establecer los títulos críticos de anti-D (niveles por debajo de los cuales la probabilidad de aparición de EHRN e hidropesía fetal es reducida); en general, es de 16 o 32 en un medio antiglobulínico.<sup>(1)</sup>

Los protocolos de atención prenatal en Cuba establecen como valor crítico el título de 16 o 32 para el anticuerpo anti-D. Este se considera elevado cuando aumenta por encima de estos valores y se requiere estudio del líquido amniótico para establecer el grado de afectación fetal.<sup>(9)</sup> Si estos niveles de anticuerpos se elevan por encima de dicho valor, se debe evaluar el título mensualmente hasta las 32 semanas y luego cada 15 días hasta el final de la gestación o el momento de la toma de conducta en obstetricia.<sup>(8)</sup>



De hecho, la realización del título de anticuerpo como parte del seguimiento de la embarazada con RhD negativo aloinmunizada posee gran valor en inmunohematología, atribuible a la posibilidad de estimar la actividad de los anticuerpos en dicha gestante y alertar del riesgo potencial de EHRN.

Estas investigaciones prenatales que se realizan en el Banco de Sangre Provincial de Santiago de Cuba constituyen, actualmente, la vía profiláctica esencial en el control de la ocurrencia de la EHRN y una herramienta eficaz para el Programa de Atención Materno-Infantil del Sistema de Salud cubano,<sup>(10)</sup> al proporcionar una alerta temprana del proceso de aloinmunización que se puede desarrollar en las gestantes con RhD negativo. Resulta importante señalar que el personal del citado Laboratorio de Inmunohematología tiene vasta experiencia en el diagnóstico de la aloinmunización en las embarazadas con RhD negativo y las asesoran acerca del tiempo reglamentario para realizar la inmunoprofilaxis anti-D. Igualmente, en los últimos años han observado un incremento de la aloinmunización en este grupo poblacional, no solo causado por el anticuerpo anti-D, sino por otros del propio sistema Rh e incluso de grupos sanguíneos de significación clínica.

No está registrada, en las guías y los manuales de procedimientos para la atención de las embarazadas en Cuba, la realización de la prueba de Coombs indirecta a las gestantes con RhD positivo. Los autores consideran que se puede evaluar la realización de este ensayo al universo de las gestantes al menos 2 veces durante el embarazo, en la captación y al término, para poder diagnosticar aloinmunización por anticuerpos del sistema Rh diferentes del anti-D (anti-C, c, E y e) y de otros sistemas de grupos sanguíneos de significación clínica (anti-Kell, S, s, Fya, Jka y otros) involucrados en la aparición de la EHRN.

El laboratorio de inmunohematología desempeña una función esencial en las investigaciones dirigidas a las gestantes con RhD negativo, puesto que en él se realiza la prueba de Coombs indirecta, elemento esencial para el diagnóstico de aloinmunización y orienta hacia un posible pronóstico de aparición de la EHRN, lo que lleva a evaluar la vitalidad del feto y mantener la vigilancia sistemática de esta complicación inmunológica.



## Conclusiones

Los resultados de las investigaciones inmunohematológicas para el control prenatal de las gestantes con RhD negativo son primordiales desde el inicio hasta el término del embarazo, no solo por las determinaciones del grupo sanguíneo ABO y RhD, sino también porque posibilitan el diagnóstico de la aloinmunización, al identificar anticuerpos irregulares y determinar su concentración, lo cual resulta útil para evaluar el riesgo de enfermedad hemolítica del recién nacido.

## Referencias bibliográficas

1. American Association of Blood Banks. Manual Técnico AABB. Identificación de anticuerpos dirigidos contra antígenos eritrocitarios. 18 ed. Buenos Aires: Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología; 2014. p. 539-77.
2. Bi SH, Jiang LL, Dai LY, Zheng H, Zhang J, Wang LL, et al. Rh-incompatible hemolytic disease of the newborn in Hefei. *World J Clin Cases*. 2019 [citado 19/03/2023];7(20):3202-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6819308/>
3. Alcocer Díaz S, Preciado Valencia HT, Zamora Llanos LF, Acebo Gutiérrez JM. Factor Rhesus. Manejo en el embarazo. *Pol Con*. (Edición núm. 62). 2021 [citado 19/03/2023];6(9):441-61. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8094609.pdf>
4. Ali Pérez NA, Matos Bayeau AA, Rodríguez Ruiz M. Reacción transfusional hemolítica retardada por aloanticuerpo anti-E. *Rev Inf Cient*. 2019 [citado 22/02/2022];98(1):98-105. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-99332019000100098&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332019000100098&lng=es)



5. Rivas G, Marcalain V, Recouso J, Silveira V, Bentos J, Alonso V, et al. Guía de manejo obstétrico y del recién nacido en madre aloinmunizada. Rev Méd Urug. 2021 [citado 19/03/2023];37(3):e801. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902021000301801&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902021000301801&lng=es)
6. Morales Vindas V, Picado Marín E, Córdoba Vives S, Fonseca Peñaranda G. Hidrops Fetal por aloinmunización RH tratado mediante transfusiones intrauterinas seriadas. Revista Clínica HSJD. 2020 [citado 19/03/2023];10(3):31-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2020/ucr203e.pdf>
7. Padoan A. Laboratory tests to monitoring physiological pregnancy. J Lab Precis Med. 2020 [citado 22/02/2022];5:7. Disponible en: <https://jlp.megroups.org/article/view/5236/pdf>
8. Álvarez Fumero R, Breto García A, Piloto Padrón M, Nápoles Méndez D, Del Rosario Pérez A, Pérez Valdés-Dapena D, et al. Guías de actuación en las afecciones obstétricas frecuentes. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017 [citado 22/02/2022]. p. 165-70. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/libros/guias\\_actuacion\\_afecciones\\_obstetricas/guias\\_%20actuacion\\_%20afecciones\\_%20obstetricas\\_completo.pdf](http://www.bvs.sld.cu/libros/guias_actuacion_afecciones_obstetricas/guias_%20actuacion_%20afecciones_%20obstetricas_completo.pdf)
9. Águila Setién S, Nodarse Rodríguez A. Enfermedad hemolítica perinatal por isoimmunización Rh S. En: Rigol Ricardo O, Santisteban Alba SR, Cutié León E, Cabezas Cruz E, Farnot Cardoso U, Vázquez Cabrera J, et al. Obstetricia y ginecología. 3 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. p 393-402.
10. Matos Bayeau AA, Castellanos Martínez R. Laboratorio de Inmunogenética de Santiago de Cuba: paradigma en la prevención de la enfermedad hemolítica perinatal. MEDISAN. 2017 [citado 08/03/2022];21(6):650-1. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192017000600001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000600001&lng=es)



11. Pérez AM, Hernández de la Fuente CL, Sánchez Martínez LJ, Calderón R. Antropología, genética y epidemiología del grupo sanguíneo eritrocitario Duffy. Un enfoque multidisciplinar. Rev Esp Antrop Fís. 2021 [citado 19/03/2023];(43):56-75.

Disponible en:

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8381242&orden=0&info=link>

12. Soler Noda G. Caracterización fisiopatológica de las anemias hemolíticas autoinmunes. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2022 [citado 26/03/2023];38(4):e1715. Disponible en:

<https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1715/1401>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no hubo conflicto de intereses alguno.

### **Contribución de los autores**

Ariel Arturo Matos Bayeau: conceptualización de las ideas, desarrollo y diseño metodológico de la investigación; aprobación del trabajo final (60 %).

Niurka Aurora Ali Pérez: diseño metodológico, redacción del manuscrito, revisión y corrección del trabajo final (40 %).

