

Enfermedad Hemolítica del recién nacido

Christian Santiado Yopez Vásquez. Md.; Marco Antonio Barrera Tello. Dr.; Luz Olimpia Achina Cualchi. Dra.; Juan Pablo Juma Perugachi. Md.

Área de Pediatría. Hospital “San Vicente de Paúl”. Ibarra. Ecuador

Contacto: Santiago_csyv@hotmail.com

Receptado: 24/04/2017

Aceptado: 17/06/2017

Resumen

La enfermedad hemolítica del recién nacido o eritroblastosis fetal es un trastorno severo que se produce por una incompatibilidad ABO o del factor Rh, lo que genera que los anticuerpos de la madre reconozcan los glóbulos rojos de la circulación fetal como agentes extraños y procedan a su posterior destrucción. En esta patología el recién nacido se caracteriza por presentar un edema en su piel o una ictericia, producto de la acumulación de bilirrubina en sus fluidos corporales como la sangre; en ocasiones esta acumulación desarrolla una enfermedad neurológica conocida como Kenicterus. En la actualidad, el tratamiento se basa en una aplicación de glóbulos rojos intrauterinos en la circulación fetal para evitar la anemia y mejorar la escasez de eritrocitos fetales. Se estudiaron 41 recién nacidos a término, afectados de esta enfermedad, que fueron diagnosticados en el Hospital “San Vicente de Paúl” de Ibarra, Ecuador, durante el año 2016. El diagnóstico se apoyó en los resultados de exámenes físicos, exámenes de laboratorio y exámenes inmunohematológicos: fenotipificación de grupo ABO, prueba de Coombs directa y el título de IgG anti-A/B materno.

Palabras Claves: eritroblastosis fetal, grupos sanguíneos, factor Rh, anticuerpos, eritrocitos

Abstract

The hemolytic disease of the newborn or fetal erythroblastosis fetalis is a severe disease which is produced by an ABO incompatibility or Rh factor that produces mother's antibodies detect red blood cells from the fetal circulation as a weird agents, and for this reason they destroy them. In this disease, the newborn characterizes for showing bruises in his skin and an icterus, which is produced by the accumulation of bilirubin in his body fluids such as blood; sometimes, this

accumulation develops a neurological disease which is called Kenicterus. Nowadays, the treatment is based on the application of intrauterine red blood cells into the fetalis circulation to avoid anemia and improve the lack of fetalis red blood cells. We studied 41 infants at term, affected by this disease, who were diagnosed in the Hospital "San Vicente de Paul" in Ibarra, Ecuador, during the year 2016. The diagnosis was based on the results of physical exams, laboratory tests and Immunohematologic exams: ABO group phenotyping, direct Coombs test and maternal anti-A / B IgG titre.

Keywords: erythroblastosis fetalis, blood groups, Rh factor, antibodies, red blood cells.

Introducción

En esta investigación se hace un estudio de 41 casos de enfermedad hemolítica del recién nacido, se abordan las causas, consecuencias y tratamientos de la enfermedad. Este trastorno que involucra la producción de anticuerpos por parte de la madre atacan los eritrocitos de su propio feto durante el embarazo y pueden producir una hinchazón bajo la superficie de la piel o una ictericia en el recién nacido. El propósito de este ensayo es explicar las causas, consecuencias y los tratamientos contra esta enfermedad, además nos proponemos hacer una breve descripción acerca de los factores génicos en el ser humano.

Historia y epidemiología

En 1609, se describió por primera vez esta entidad patológica, una partera francesa ayudo en el trabajo de parto en un par de gemelos y un bebé fue marcadamente edematoso y murió poco después del nacimiento, el segundo bebé desarrolló ictericia y murió varios días después (Bethesda, 2015). No fue hasta la década de 1950 que la causa subyacente se explicó. Esta condición es secundaria a una incompatibilidad entre los grupos sanguíneos de la madre y el feto. Cuando las células fetales rojas (RBC) que llevan antígenos adquiridos del padre, están expuestos a los glóbulos rojos maternos que no portan estos antígenos, da lugar a la sensibilización de la madre, lo que lleva a la producción de anticuerpos. Estas proteínas son producidas maternalmente, estas son de tipo Inmunoglobulina- G (IgG), son anticuerpos que tienen la capacidad de atravesar la barrera placentaria y atacar a los glóbulos rojos fetales resultantes en la hemólisis de los glóbulos rojos fetales. Eso puede conducir a una anemia grave, insuficiencia cardíaca congestiva, hidropesía, eritroblastosis o incluso la muerte.

Durante 1960, en Estados Unidos y el Reino Unido, los ensayos mostraron que la administración de anticuerpos terapéuticos a las mujeres durante el embarazo disminuyó en gran medida la incidencia de enfermedad hemolítica del RN, mediante la eliminación de los anticuerpos que causan la alteración. Por la década de 1970, la atención prenatal incluyó la protección de todas las mujeres embarazadas de riesgo de desarrollar enfermedad hemolítica. Esta fue una estrategia preventiva que evolucionó y que condujo a una disminución dramática en la incidencia, la gravedad y la mortalidad de esta enfermedad. La Organización Mundial de la Salud en un informe técnico en 1971 recomendó, que una dosis de 25 mg (125 UI) de anti-D inmunoglobulina G (IgG) debe administrarse por vía intramuscular, por cada 1 ml de hemorragia feto-materna de concentrado de hematíes Rh-positivos o 2 ml de sangre entera (Bowman, Creasy, & Resnik, 1999). En 1998, esta recomendación se vio reforzada por la Asociación Americana de Bancos de Sangre y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, con inclusión la profilaxis a las 28 semanas de gestación (Wagle, 2012).

Cuerpo o Desarrollo

Para empezar, se hace una breve descripción acerca de la función de los anticuerpos y de los glóbulos rojos. “Los glóbulos rojos o también llamados eritrocitos son discos bicóncavos que contienen la hemoglobina y que desempeñan una función de transportar el oxígeno por todo el organismo. En cambio, los anticuerpos son glicoproteínas que se los encuentran en forma en la sangre de un organismo soluble y cuya función está basada en detectar y destruir los cuerpos extraños tales como bacterias, virus o parásitos”. (Latarjet & Ruiz Liard , 2014, p. 3)

Un individuo puede contener uno de los diversos tipos de grupos sanguíneos y factor Rh. En este caso, una persona puede tener un grupo sanguíneo A, B, AB u O y un factor Rh positivo o negativo. El factor Rh es una proteína que se halla en la membrana de los hematíes y se dividen en Rh positivo y negativo. “Las personas que tienen un factor Rh positivo son aquellas que presentan la proteína en la membrana de los eritrocitos, en cambio las, personas que tienen el factor Rh negativo no poseen la proteína en la membrana de los glóbulos rojos”. (Audesirk, Audesirk, & Byers, 2012, p. 3)

Este es considerado como un trastorno grave que es causado por una incompatibilidad de los grupos sanguíneos entre la madre y el bebé, por lo que la madre produce anticuerpos que atacan

los glóbulos rojos del bebé en desarrollo. En la mayoría de los casos esta enfermedad se produce por una incompatibilidad del factor Rh, debido a que la madre tiene un factor Rh negativo y el bebé en desarrollo un factor Rh positivo lo que hace que los glóbulos blancos detecten los hematíes del bebé como un cuerpo extraño y procedan a su posterior destrucción. (Sadler, 2012, p. 4)

Las mujeres caucásicas tienen alrededor de un 15% de incidencia de sangre Rh negativo, y la incidencia de África. Las estadísticas que proporcionan los estadounidenses y hispanos es de aproximadamente 8%. Como resultado, aproximadamente el 13% de todos los pacientes en los Estados Unidos tienen sangre Rh negativo. (Kenneth, 2013, pág. 4)

Este trastorno se caracteriza por producir un edema, es decir una hinchazón debajo de la piel del bebé en desarrollo, y además una ictericia en el cuerpo del mismo. *“La ictericia es la coloración amarillenta de la piel producto de un aumento excesivo de la bilirrubina que se suele acumular en el interior de los tejidos epiteliales. También, la ictericia no es una enfermedad, sino un síntoma de la enfermedad hemolítica del recién nacido. Por lo general el efecto más común es el de la hinchazón debajo de la piel”*. (Torchia, 2013, p. 4)

La destrucción de los glóbulos rojos permite que se genere una sustancia denominada bilirrubina en el organismo del bebé, la misma que puede acumularse en los fluidos corporales como la sangre y causar una hiperbilirrubinemia que hace que la piel se haga amarillenta, estado conocido como ictericia ocasiones más severas, la hiperbilirrubinemia se acumula en el cerebro produciendo una patología grave conocida como kernicterus. *“Esta patología es también conocida como encefalopatía neonatal bilirrubínica que se produce por el excesivo nivel de bilirrubina en la sangre del neonato, por lo que inhibe la fosforilación oxidativa de las mitocondrias y la síntesis de proteínas”*. (Fainbolm & Geffner, 2016, p. 4)

La hiperbilirrubinemia neonatal es un problema común entre los bebés (Tikmani, y otros, 2014). Afecta el 80% de los recién nacidos prematuros en los 3 primeros días de vida (Koosha & Rafizadeh, 2017). Esta entidad patológica conlleva un riesgo considerable de complicaciones perjudiciales que incluyen trastornos neurológicos a largo plazo y la muerte. Aunque las complicaciones significativas se han convertido en raros hallazgos en los últimos años con las intervenciones terapéuticas, también se encuentra hiperbilirrubinemia severa secundaria a la reducción de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD) (Weng & Chiu, 2013). La deficiencia

de G6PD es una enfermedad recesiva que afecta más a los varones asociada al cromosoma X (Al Arrayed, 2014) . Es común en Bahrain con una prevalencia de 22,3% (Al Arrayed, 2014). La relación entre la hiperbilirrubinemia indirecta neonatal y la deficiencia de G6PD está bien establecido. Los niños con deficiencia de G6PD están en mayor riesgo de mortalidad secundaria a encefalopatía bilirrubina si la bilirrubina total en suero (TSB) es ≥ 40 mg / dl (Atay, Bozaykut, & Ipek, 2016). Mientras que los espectros de los niños con deficiencia de G6PD en relación a grave hiperbilirrubinemia indirecta neonatal han sido evaluadas en muchos países (Hasan, y otros, 2017).

En la mayoría de los casos, el efecto más preocupante de la enfermedad hemolítica es la destrucción masiva de los glóbulos rojos del bebé en desarrollo, lo cual provoca que el cuerpo del bebé se vuelva anémico. *“Debido a esto, el organismo del bebé comienza a producir de forma descontrolada eritrocitos para contrarrestar los bajos niveles de los mismos y evitar una anemia más severa, además todo esto hace que sus órganos se agranden más de la cuenta siendo perjudicial para el desarrollo final de su cuerpo. Sin embargo, los nuevos eritrocitos llamados eritroblastos son inmaduros y no cumplen con su función de transmitir el oxígeno al organismo del bebé”*. (Sadler, 2012, p. 5)

“Entre los tratamientos que se realizan en la actualidad está la administración de medicamentos utilizados para tratar reacciones alérgicas, una buena alimentación y la suministración de líquidos por vía intravenosa, además de fototerapia con luz de bilirrubina y medicamentos para elevar la presión arterial en caso de que el bebé esté sufriendo de una insuficiencia de glóbulos rojos”. (Carmona, 2013, p. 5)

“La mayoría de los tratamientos utilizados en los hospitales públicos es la transfusión de eritrocitos intrauterinos hacia la circulación neonatal, Esta transfusión se realiza si el feto tiene menos de 32 semanas y se la seguirá aplicando cada 4 semanas hasta el momento de que el bebé nazca. En ocasiones también se realiza un adelanto del parto para evitar complicaciones más severas del neonato”. (Torchia, 2013, p. 5)

Argumento

La enfermedad hemolítica del recién nacido es una enfermedad grave que se genera por una incompatibilidad ABO o de Rh de la madre con respecto al neonato, lo que conlleva una destrucción masiva de los glóbulos rojos del bebé. Esta enfermedad se caracteriza por generar una

hinchazón debido de la piel o edema y en ocasiones una ictericia o en casos más severos una patología conocida como kernicterus. En la actualidad, el tratamiento se basa en la administración de glóbulos rojos intrauterinos en la circulación del neonato, para evitar una anemia o un crecimiento excesivo de los órganos que impida el desarrollo final de bebé.

Materiales y métodos

La metodología desarrollada en la investigación fue el estudio de casos, el mismo que se realizó con 41 recién nacidos a término con diagnóstico de EHRN-ABO en el Hospital “San Vicente de Paúl”, durante el año 2016. La fase diagnóstica de los casos se la hizo mediante el examen físico: palidez o ictericia; exámenes de laboratorio: cifras de hemoglobina (Hb) o hematocrito (Hto), reticulocitos y de bilirrubina indirecta; y exámenes inmunohematológicos: fenotipificación de grupo ABO, CD y el título de IgG anti-A/B materno. Se estableció como positivo un valor superior o igual a 1:64 (valor crítico para nuestro laboratorio). El análisis de los registros de las historias clínicas proporcionaron los demás datos para el estudio.

Resultados

El levantamiento de la información de las historias clínicas de los 41 casos estudiados determinó que en 26 (63,4 %) la enfermedad se produjo en la primera gestación. En el resto de casos la enfermedad se presentó en la segunda gestación 12 casos (29,3 %) y en la tercera gestación 3 caso; 7,3 %). El mayor porcentaje de recién nacidos fue de fenotipo A (60,98 %) y procedían de madres de fenotipo O (tabla 1). La prueba de CD fue negativa en 39 recién nacidos y positiva solo en 2. El fenotipo ABO de estos dos últimos fue diferente y el título de IgG materno varió en todas las madres. Todas las madres presentaron un título de IgG anti-A/B superior o igual a 64. En el caso de las madres cuyos neonatos presentaron un CD positivo, el título fue mayor o igual a 1024 (tabla 2).

Tabla 1. *Tipo de incompatibilidad ABO entre las madres y los recién nacidos*

| Grupo sanguíneo ABO | | Cantidad de pacientes | Porcentajes |
|---------------------|----------------|-----------------------|-------------|
| Madres | Recién nacidos | | |

| | | | |
|-------|---|----|--------|
| O | A | 25 | 60,98 |
| | B | 16 | 39,02 |
| Total | | 41 | 100.00 |

Tabla 2. Resultados del Coombs directo en los recién nacidos y el título de IgG anti-A/B materno

| Grupo ABO | Cantidad de recién nacidos | Coombs directo | Título de IgG anti-A/B |
|-----------|----------------------------|----------------|------------------------|
| A o B | 39 | Negativo | 64-512 |
| A | 1 | Positivo | 1024 |
| B | 1 | Positivo | 2048 |

La modalidad de tratamiento más empleada fue la fototerapia (38 casos; 92,7 %) y solo 3 neonatos (7,3 %) necesitaron fototerapia y exanguinotransfusión. En estos tres neonatos el CD fue positivo y las cifras de bilirrubina indirecta se encontraron por encima del valor establecido como normal para su edad (392 $\mu\text{mol/L}$ y 96 h de edad; y 320 $\mu\text{mol/L}$ y 23 h, respectivamente).

Discusión

La investigación desarrollada evidenció que, en 26 casos de los 41 pacientes estudiados, la EHRN-ABO se produjo en la primera gestación, lo cual puede ocurrir debido a que el sistema ABO tiene una característica especial: además de antígenos presenta anticuerpos de las clases IgM e IgG y estos últimos son los que permiten que la enfermedad pueda manifestarse desde la primera gestación ABO incompatible. En el resto de los casos la enfermedad se manifestó entre la segunda y tercera gestación, lo cual puede atribuirse a que la madre presentara en su primera gestación títulos de anticuerpos muy bajos o a que el feto presentara demasiada cantidad de antígenos A o B solubles en sus líquidos corporales, que compitieran con los antígenos A o B situados en la membrana del eritrocito e impidieran el desarrollo de la enfermedad.

Cuando se realizó la fenotipificación ABO de los 41 recién nacidos afectados, la mayoría resultó ser de fenotipo A y procedían de madres de fenotipo O. Este resultado coincide con lo reportado

en la literatura y obedece a la presencia de anticuerpos de la clase IgG dirigidos contra los antígenos A y B en individuos de fenotipo O.1-5

El CD fue negativo en 39 recién nacidos y en solo 2 fue positivo. *Petz y Garratty* sugieren que la negatividad de esta prueba en los neonatos es resultado de la pinocitosis que provocan los complejos antígeno-anticuerpo, el bajo número de sitios A y B en eritrocitos fetales y de recién nacidos, la poca ramificación de las cadenas de oligosacáridos en las membranas de los eritrocitos fetales y de recién nacidos y la presencia de antígenos A y B en los fluidos corporales y otras células del organismo que compiten con los antígenos de eritrocitos.

Estudios realizados y que apoyan el presente estudio (Voak & Bowley, 1969) encontraron que del 66 % al 90 % de los sueros de madres cuyos hijos estaban afectados por este tipo de enfermedad, tenían un título de IgG anti-A y anti-B por CI mayor de 256.13 En el estudio realizado, el título de IgG materno varió en todas las madres. Los títulos cuyos valores oscilaron entre 64 y 512 se asociaron a una prueba de CD negativa en los hematíes neonatales y en el caso de los neonatos que presentaron una prueba de CD positiva, el título de IgG en la madre fue 1024. Muchos investigadores coinciden en plantear que en la EHRN-ABO los neonatos que presentan un CD positivo generalmente son hijos de madres cuyo nivel de anticuerpos en suero es alto (256).

La modalidad de tratamiento más empleada fue la fototerapia (38 casos) y solo 3 neonatos necesitaron fototerapia y además exanguinotransfusión. En estos neonatos el CD fue positivo y las cifras de bilirrubina indirecta se encontraron por encima del valor establecido como normal para la edad. Existen reportes en la literatura de que los neonatos afectados por la EHRN-ABO que necesitan exanguinotransfusión siempre presentan un CD positivo.

Aunque la EHRN-ABO es la más ligera de todos los conflictos de grupo sanguíneo eritrocitario entre la madre y el recién nacido, se debe estar alerta ante la ocurrencia de un conflicto con un curso inusual y brindar un tratamiento óptimo en el momento adecuado para disminuir la morbilidad de esta enfermedad.

Conclusiones

La enfermedad hemolítica del recién nacido es un trastorno muy severo que se produce por una incompatibilidad de los grupos sanguíneos ABO o del factor Rh, lo que conlleva a una destrucción de los eritrocitos de la circulación del bebé. Además, esta enfermedad se caracteriza por producir una edema o hinchazón debajo de la superficie de la piel y en ocasiones más severas una ictericia o incluso una patología conocida como Kenicterus.

La deficiencia de G6PD es un factor de riesgo importante para el Hiperbilirrubinemia indirecta neonatal severa. En los recién nacidos con deficiencia de G6PD, la gestión debe ser acelerada para evitar complicaciones neurológicas irreversibles. Los Tratamientos que se realizan en la actualidad son la administración de medicamentos para elevar la presión arterial y la aplicación de glóbulos rojos intrauterinos en la circulación del neonato.

1. Bibliografía

2. Al Arrayed, S. (2014). Frequency of G6PD deficiency among Bahraini students: a ten years' study. *Bah Med Bull*, 18-21.
3. Atay, E., Bozaykut, A., & Ipek, I. (2016). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr*, 56–58.
4. Audesirk, T., Audesirk, G., & Byers, B. (2012). *Biología la vida en la tierra*. Denver: Pearson.
5. Bethesda, D. (2015). *Hemolytic disease of the newborn*. National Center for Biotechnology Information (US).
6. Bowman, J., Creasy, R., & Resnik, R. (1999). Erythroblastosis fetalis. In *Maternal-fetal medicine* (pp. 736-767). Philadelphia: WB Saunder.
7. Carmona, M. C. (2013). *La inmunología en la salud y la enfermedad*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
8. Fainbolm, L., & Geffner, J. (2016). *Introducción a la inmunología humana*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
9. Hasan, M., Isa, M., Masooma, S., Mohamed, M., Afaf, M., Mohamed, A., & Adel, A. (2017). Neonatal indirect hyperbilirubinemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Korean J Pediatr*, 106-111.
10. Kenneth. (2013). *Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn*.
11. Koosha, A., & Rafizadeh, B. (2017). Evaluation of neonatal indirect hyperbilirubinaemia at Zanjan Province of Iran in 2001-2003: prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Singapore Med J*.

12. Latarjet, M., & Ruiz Liard, A. (2014). *Anatomía Humana*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
13. Sadler, T. (2012). *Embriología Médica Langman*. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins S.A.
14. Tikmani, S., Warraich, H., Abbasi, F., Rizvi, A., Darmstadt, G., & Zaidi, A. (2014). Incidence of neonatal hyperbilirubinemia: a population-based prospective study in Pakistan. *Trop Med Int Health*.
15. Torchia, M. (2013). *Embriología Clínica*. Barcelona: Elsevier España S.L.
16. Voak, D., & Bowley, C. (1969). A detailed serological study on the prediction and diagnosis of ABO hemolytic disease of the newborn (ABO HDN). *Vox Sang.*, 321-48.
17. Wagle, S. (2012). Hemolytic Disease of Newborn. *Medscape*.
18. Weng, Y., & Chiu, Y. (2013). Clinical characteristics of G6PD deficiency in infants with marked hyperbilirubinemia. *J Pediatr Hematol Oncol*.