Enfermedad hemolítica del recién nacido

F. Omeñaca Teres y C. de la Camara Mendizábal

Introducción

Considerada hace unas décadas una enfermedad frecuente y grave que influía considerablemente en la morbimortalidad perinatal, ha pasado a ser en la actualidad una patología de aparición ocasional cuya incidencia puede estimarse en uno por cada mil nacidos vivos.

Hoy en día el interés se centra en la mejora de las medidas preventivas y en la centralización de los casos residuales en centros de referencia para su mejor manejo y tratamiento.

Conceptos patogénicos básicos

Estudios por citometría de flujo han demostrado que pequeñas transfusiones fetomaternas ocurren con mucha frecuencia en los embarazos. Cuando los eritrocitos fetales que contienen algún antígeno heredado del padre y que no lo posee la madre acceden a la circulación materna, se forman anticuerpos específicos; a este fenómeno se le denomina isoinmunización. Estos anticuerpos que corresponden a la clase IgG atraviesan la placenta y se unen a los hematíes fetales, los cuales son destruidos fundamentalmente en el bazo (macrófagos y linfocitos k y Nk). La hemólisis consiguiente llevará a la anemia, acontecimiento fisiopatológico clave en esta enfermedad.

El antígeno D del sistema Rh es la causa más común de isoinmunización, pero se han descrito más de 43 antígenos capaces de producir enfermedad hemolítica. Los más importantes en el sistema Rh son el D, C, c, E, e. Otros sistemas como el Kell, Duffy o Kidd tienen también importancia clínica. Dado que los hechos fisiopatológicos son los mismos, nos referiremos a la enfermedad Rh. La incompatibilidad del sistema ABO representa unos dos tercios de los casos de incompatibilidad, pero no tiene afectación prenatal y la posnatal es leve-moderada, de aquí que su interés sea relativo y suela incluirse en el diagnóstico y manejo de las hiperbilirrubinemias.

Identificación de la isoinmunización materna

A todas las mujeres embarazadas, en la primera visita prenatal, se les debe determinar grupo sanguíneo, Rh y *screening* de anticuerpos mediante el test de Coombs indirecto, deben ser todas y no sólo las Rh negativo, ya que existen otros sistemas de interés clínico como ya ha sido comentado.

Una vez identificado el anticuerpo, debe investigarse si éste se asocia a enfermedad hemolítica. En el sistema Lewis es muy frecuente la incompatibilidad, pero no tiene significación clínica puesto que el anticuerpo es una IgM que no atraviesa la placenta y además el antígeno Lewis no está desarrollado en el feto.

Causas de isoinmunización materna

La casi totalidad de las isoinmunizaciones se producen por transfusiones fetomaternas, las cuales pueden producirse anteparto (sobre todo en el tercer trimestre) o en el parto. Existen también procesos patológicos como el aborto, embarazo ectópico, abruptio o el traumatismo abdominal que lo favorecen. Lo mismo ocurre con algunos procedimientos obstétricos como la biopsia corial, amniocentesis, funiculocentesis, extracción manual de placenta, etc. Es rara la inmunización por recibir sangre incompatible.

Determinación de la severidad de la enfermedad fetal

En toda madre inmunizada (título > 1:32) se debe proceder a evaluar la severidad o gravedad de la enfermedad. Si el padre es homocigoto, todos los fetos serán Rh positivos; en los heterocigotos, sólo el 50%. Hasta hace poco tiempo la única posibilidad que existía para conocer el Rh fetal era la obtención de células fetales mediante funiculocentesis y su determinación; posteriormente se pudo determinar el gen en las células obtenidas por amniocentesis. Un informe reciente ha venido a demostrar con gran fiabilidad que puede determinarse genéticamente el Rh mediante amplificación por PCR en partículas de ADN fetal extraídas del plasma materno, lo que facilita enormemente la prueba y abre un insospechado camino en el diagnóstico prenatal (procedimiento no invasivo).

Una vez conocido que el feto es Rh + deben evaluarse :

- *Historia de embarazos anteriores* con especial atención a hidrops, RN con exanguinotransfusiones, prematuridad, anemia, etc.
- *Titulación de anticuerpos maternos*. En los casos de títulos iguales o menores de 1:32 no deben tomarse medidas salvo controles sucesivos durante el embarazo. Con títulos > 1: 32 deben valorarse y tratarse en centros con experiencia sobre esta enfermedad. La cuantificación del anticuerpo mediante técnica de ELAT *(Enzyme-Linked Antiglobulin Test)* en µg/ml tiene una buena correlación con la gravedad de la enfermedad y ayuda en gran manera a su manejo. Valores superiores a 1 µg/ml presuponen una afectación fetal y por consiguiente debe hacerse una valoración del feto.
- *Evaluación fetal*.

  Hemólisis, anemia, eritropoyesis extramedular fundamentalmente en el hígado, hipertensión portal y ascitis, ésta es la secuencia fisiopatológica inicial. También puede aparecer insuficiencia cardiaca, hipoalbuminemia e hipoxia sobre todo a nivel del endotelio vascular que favorecen la salida de líquido al espacio extravascular. Todo ello determinará un acúmulo de agua en el feto denominado hidropesía. El hidrops en sus diversos grados es característico de las formas graves de la enfermedad.

  El problema clave es la anemia y debe evaluarse por los antecedentes, títulos maternos y evolución ecográfica, incluido el estudio por Doppler. Las imágenes de un feto hidrópico son concluyentes y el halo cefálico, el derrame pleural y/o pericárdico y la ascitis (el primer signo en aparecer) son inequívocos. El problema está en con-

trolar el proceso antes de que aparezca la hidropesía. El polihidramnios y el edema placentario preceden al hídrops y son datos ecográficos de gran interés. También los registros cardiotocográficos externos pueden ayudar; la anemia fetal puede registrarse como taquicardia con gráfica silente o con poca variabilidad, aunque a veces no es definitivo.

Liley en 1961 reportó la asociación entre el grado de anemia fetal y la elevación de la densidad óptica en el líquido amniótico a 450 nm. El aumento se debe a la presencia de bilirrubina desde las secreciones traqueales fetales. El estudio revolucionó el manejo de la enfermedad, pero hoy en día es poco usado por su imprecisión antes de la 26 semanas y como toda técnica cruenta tiene sus complicaciones.

La toma de sangre fetal mediante funiculocentesis (punción en el lugar de implantación de la vena umbilical en la placenta) es el método de elección cuando es imprescindible conocer el grado de anemia fetal. La técnica es rutinaria en los centros donde se manejan estos pacientes y sirve tanto de diagnóstico como para el tratamiento.

Tratamiento de la anemia fetal

Tras dos décadas de uso de transfusiones intraperitoneales para corregir la anemia, se pasó al más preciso y eficaz método de transfundir tras funiculocentesis directamente en la vena umbilical fetal. Los resultados han mejorado sensiblemente (doble supervivencia) respecto a cuando se empleaba en peritoneo. La transfusión está indicada si el feto es menor de 32 semanas y el Ht < 30%. Antes de analizar la sangre fetal, debe comprobarse su origen mediante la prueba de Kleiauer-Betke, la cual nos asegurará que la sangre es fetal y no materna.

Debe transfundirse concentrado de hematíes, grupo O Rh-, con menos de 48 horas de edad, radiada, citomegalovirus negativo y en fracciones de 10 ml cada 2 minutos. El volumen a transfundir dependerá de la volemia calculada y del grado de anemia; en general es de entre 50-100 ml. Previamente a la transfusión es conveniente sedar al feto con 0,1-0,3 mg /kg de pancuronium, inyectado por la vena umbilical. Al cabo de 2-3 semanas de la transfusión se deberá valorar de nuevo por si es preciso repetir el procedimiento. La última transfusión se realizaría en la 35 semana para extraer al feto a la 37.

Momento de terminar el embarazo

En los casos severos, la administración de corticoides para conseguir la maduración pulmonar debe iniciarse a la 28 semanas. Una vez que la maduración pulmonar se ha conseguido y dependiendo de la gravedad y problemas que el caso plantee, se procederá a la terminación mediante cesárea con todo el equipo perinatal preparado (obstetras, neonatólogos y hematólogos), si es posible como mínimo en la semana 34.

Manejo del RN

La gravedad de la enfermedad hemolítica del RN por isoinmunización Rh varía, pudiéndose considerar que el 40% de los casos no precisan tratamiento, el 10% necesitan transfusiones intrauterinas (TIU), otro 10%, TIU y adelantar el momento del nacimiento, una cifra similar necesitan adelantar el parto y exanguinotransfusiones posteriores y el 30 %

restante llegan al final de la gestación pero necesitarán tratamiento posnatal.

La evaluación de la historia perinatal será el primer paso a considerar por parte del pediatra encargado de atender al hijo de una madre inmunizada.

Una vez conseguida la estabilización del niño en paritorio (puede ser necesaria la ventilación asistida, evacuación de líquido pleural o la ascitis o la resucitación cardiovascular) debe hacerse una valoración clínica en la Unidad de Cuidados Intensivos. Además del grado de hidropesía, es preciso valorar la anemia, la hepatosplenomegalia, púrpura, grado de prematuridad, adaptación cardiopulmonar, etc.

En sangre de cordón se deberá determinar: grupo, Rh y Coombs directo, Ht, Hb, plaquetas, bilirrubina, proteínas totales y albumina. Debe estar preparada la sangre, de las mismas características que las descritas para el feto y cruzada con la madre.

De acuerdo con los datos clínicos y analíticos, se realizará la primera exanguinotransfusión por vena umbilical, entre una y dos veces la volemia y con concentrado de hematíes (60-70% de Ht.). Está indicada cuando los valores de Hb en sangre de cordón son < 12 gm/l o la bilirrubina > 5 mg/dl y en las formas muy graves independiente de los datos de cordón. Se realizarán más exanguinotransfusiones de acuerdo con la evolución clínica y analítica.

Otra medida frente a la hiperbilirrubinemia será la fototerapia, que en los casos graves debe hacerse (fototerapia intensiva) no sólo con la luz convencional (luz azul) sino también con luz fría (fibra óptica), que se complementan. Se han usado con diferente éxito el fenobarbital y más recientemente las metaloporfirinas.

Es preciso tener en cuenta en estos niños la denominada anemia tardía (entre las 4-6 semanas de vida), que habrá que vigilar en particular en aquellas formas que no han precisado exanguinotransfusión y en las que la hemólisis ha seguido actuando más tiempo. A veces necesitarán transfusión.

En los ultimos 15 años, en el Hospital La Paz se han tratado más de 150 casos graves de EHRN mediante el uso de ganmaglobulina inespecífica a altas dosis junto con plasmaféresis durante el embarazo y administración de ganmaglobulina inespecifica i.v. al RN desde las primeras horas de vida a razón de 1 gr/kg el primer día y 0,5 gr/kg los tres siguientes. El fundamento de esta terapia es, entre otros, el frenar la hemólisis bloqueando los receptores Fc de los macrófagos fetales y del RN, junto con la disminución del título de anticuerpos maternos mediante la plasmaféresis. La enfermedad no desaparece pero se hace mucho más leve, permitiendo continuar con éxito la gestación hasta la 37 semanas. El niño como máximo suele necesitar una exanguinotransfusión, fototerapia, estancia media de unos 7 días y muy ocasionalmente una transfusión tardía. Los resultados son excelentes y es excepcional que aparezca en el feto algún grado de hidropesía o que tengan que tomarse medidas agresivas, funiculocentesis, TIU, etc.

Prevención

Ha sido y es el punto clave en esta enfermedad. Las experiencias llevadas a cabo en los años sesenta partiendo de la hipótesis de que la isoinmunización podría prevenirse destruyendo los hematíes fetales de la circulación materna mediante la administración de anticuerpos específicos llevó a la implantación casi universal de esta medida, con una drásti-

ca reducción en la aparición de nuevos casos. Sin embargo, desde principio de los años ochenta las cifras muestran un estancamiento que resulta casi imposible de reducir. La mayoría de los fallos en la profilaxis son debidos a una isoinmunización anterior al momento del parto que es cuando habitualmente se realiza. Esto llevó a la recomendación de realizar una profilaxis en la 28 semana de gestación en toda madre Rh negativa no sensibilizada.

Las indicaciones de la profilaxis pueden resumirse en: toda madre Rh negativa no sensibilizada debe recibir profilaxis en la 28 semana y en las primeras 72 horas después del parto. También después de un aborto, mola, amniocentesis, biopsia corial y cualquier otro procedimiento intraútero.

Los nuevos casos que aparecen son debidos a no seguir estrictamente estas medidas, en particular la profilaxis en la 28 semana, que como medida de política sanitaria general no ha sido aceptada por todos. También la desproporción entre la gammablobulina empleada (habitualmente 300 μg) y la cantidad de hematíes fetales en sangre materna puede hacer fracasar la profilaxis (esto hace que en algunos países se ajuste la dosis de acuerdo al cálculo de la hemorragia mediante la realización de un test de Kleihauer-Betke en la madre). Más rara es la inmunización por la transfusión inadvertida de productos Rh incompatibles.

Con una correcta política de prevención puede llegarse a solamente una sensibilización por cada 10.000 mujeres.

Bibliografía

1. Bowman J.The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. Seminars in Perinatology 1977; 21:39-44.
2. Klaus, Fanaroff. Care of the high-risk neonate. Saunders, 2001.
3. Lo Y, Hjelm NM, Fidler C et al. Prenatal diagnosis of fetal Rh D status by molecular analysis of maternal plasma. N Engl J Med 1998;339: 1734-8.
4. Omeñaca F. Hematología Perinatal. En: Hematología y Oncología Pediátricas. Madero L, Muñoz Villa A. Ergon, 1997.
5. Rennie JM, Roberton NRC. Textbook of Neonatology. Churchill Livingstone, 1999.

NOTAS