

# Enfermedad hemolítica del recién nacido

\*F. Omeñaca Terés, \*\*C. de la Camara Mendizábal y \*E. Valverde Nuñez.

(\*Servicio de Neonatología. Hospital Infantil La Paz. Departamento Pediatría Universidad Autónoma. Madrid) (\*\*Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital La Paz)

## 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. Recientemente se esta observando un incremento notable en el número de casos debido a la inmigración.

Hoy en día el interés se centra en la mejora de las medidas preventivas y en la atención 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 fetomateras 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 denomina isoimmunización. 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 isoimmunización, 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 postnatal 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 realizar grupo sanguíneo, Rh y "screening" de anticuerpos mediante el test de Coombs indirecto, deben ser todas y no solo las Rh negativo, ya que existen otros sistemas de interés clínico como ya ha sido comentado. Lamentablemente este error se sigue cometiendo con mucha frecuencia.

Una vez identificado el anticuerpo debe investigarse si éste se asocia a enfermedad hemolítica, v.g. 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, abrupción placentaria o el trauma abdominal que la favorecen. Lo mismo ocurre con algunos procedimientos obstétricos como la biopsia corial, amniocentesis, funiculocentesis, extracción manual de placenta etc. Es muy 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 solo el 50%. Hasta hace poco tiempo la única posibilidad 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. Hoy día la práctica habitual es determinar genéticamente el Rh fetal mediante amplificación por PCR en partículas de ADN fetal extraídas del plasma materno, lo que facilita enormemente la prueba evitando los procedimientos invasivos.

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

\* *Historia de embarazos anteriores* con especial atención a hidrops fetal, RN con exanguinotransfusiones, fototerapia, 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 microgramos/ml tiene una buena correlación con la gravedad de la enfermedad y ayuda en gran manera a su manejo, valores superiores a 1 mcgr./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, esta es la secuencia fisiopatológica inicial. También puede aparecer insuficiencia cardíaca, 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 controlar el proceso antes de que aparezca la hidropesía. El polihidramnios y el edema placentario preceden al hidrops y son datos ecográficos de

gran interés. También los registros cardiocardiográficos 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 no se usa 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 en que se manejan estos pacientes y sirve tanto de diagnóstico como para el tratamiento.

La medida de la velocidad del pico sistólico en la arteria cerebral media del feto mediante Doppler permite averiguar la anemia fetal sin emplear métodos invasivos. La evolución de este parámetro y el encontrar una velocidad mayor de 1.5 veces la media establecida es útil para sospechar la anemia fetal incluso para indicar una transfusión intrauterina.

## 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) que cuando se empleaba en peritoneo.

La transfusión está indicada si el feto es menor de 32 semanas y el Hto < 30%. Antes de analizar la sangre fetal, debe comprobarse su origen mediante la prueba de Kleiauer-Betke la cual nos asegurara que la sangre es fetal y no materna.

Debe transfundirse concentrado de hemátides, grupo 0 Rh -, con menos de 5 días de su extracción, radiada con menos de 24 horas, 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 entre 50-100 ml. Previo a la transfusión es conveniente relajar al feto con 0,1-0,3 mg /kg de pancuronium, inyectado por la vena umbilical. Tras la primera transfusión se debe controlar a los 7-14 días y después entre 2-3 semanas por si es preciso repetir el procedimiento. La última se realizaría en la 32-35 semana para extraer al feto a la 34-37.

## MOMENTO DE TERMINAR EL EMBARAZO

En los casos severos la administración de corticoides para conseguir la maduración pulmonar debe iniciarse a la 28 semana. 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 en una semana igual o superior a la 34.

## MANEJO DEL RN

La gravedad de la enfermedad hemolítica del RN por isoimmunización Rh varía pudiéndose considerar que el 40% no precisa tratamiento, el 10% necesita transfusiones intrauterinas(TIU), otro 10% TIU y adelan-

tar 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 postnatal.

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 hepatoesplenomegalia, púrpura, grado de prematuridad, adaptación cardiopulmonar etc.

En sangre de cordón se deberá realizar: grupo, Rh y Coombs directo, Hto, Hb, plaquetas, bilirrubina, proteínas totales, 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 sangre CPD y parcialmente desplasmaticada. Está indicada cuando los valores de Hb en sangre de cordón son  $< 12$  gr/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.

Otras medidas frente a la hiperbilirrubinemia será la fototerapia que en los casos graves debe hacerse (fototerapia intensiva) no solo 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 mas 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 mas tiempo. A veces necesitaran transfusión de hematíes.

En los últimos 20 años en el Hospital La Paz se han tratado mas de 200 casos graves de EHRN mediante el uso de gammaglobulina inespecífica a altas dosis con o sin plasmaféresis durante el embarazo y administración de gammaglobulina inespecífica I.V. al RN los primeros días de vida. En los casos muy graves se inicia el tratamiento con plasmaféresis y/o gammaglobulina desde la semana 16, se controla la anemia fetal y se realizan transfusiones fetales si la situación lo requiere. En el RN hemos modificado las dosis de gammaglobulina a administrar: 1 g/kg/día lo mas precozmente posible una vez sentada la indicación y valorar según evolución y respuesta una segunda dosis de 0.5 g/kg/día. 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 disminuye la gravedad permitiendo continuar con éxito la gestación hasta la 37 semana. El niño suele necesitar una exanguinotransfusión, fototerapia, estancia media de unos 7 dias y muy ocasionalmente una transfusión tardía.

## PREVENCIÓN

Ha sido y es el punto clave de esta enfermedad. Las experiencias llevadas a cabo en los años 60 partiendo de la hipótesis de que la isoimmunización podría prevenirse destru-

yendo los hematíes fetales de la circulación materna mediante la administración de anticuerpos específicos, llevó a la implantación casi universal de esta medida con una drástica reducción en la aparición de nuevos casos. Sin embargo desde principio de los años 80 las cifras muestran un estancamiento que resulta casi imposible de reducir. La mayoría de los fallos en la profilaxis son debidos a una isoimmunización 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 gammaglobulina empleada (habitualmente 300 mcrg) 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 calculo 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

Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. Creasy RK, Resnik R, Iams JD. Fifth Edition. Saunders, Philadelphia 2004

Textbook of Neonatology. Rennie JM and Robertson NRC. Elsevier Churchill Livingstone. Fourth Edition 2005.

Care of the high-risk neonate. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Saunders, 8th Edition, Philadelphia 2006.

Omeñaca F Hematología Perinatal. En : Hematología y Oncología Pediátricas. Madero L y Muñoz Villa A. 2ª edición. Ergón, Madrid 2005

De la Cámara C, Arrieta R, González A, Iglesias E, Omeñaca F. High-dose intravenous immunoglobulin as the sole prenatal treatment for severe Rh immunization. N Engl J Med. 1988 Feb 25;318(8):519-20.

Rodríguez de la Rúa A, Hernández D, Gracia J. Enfermedad hemolítica del recién nacido. Hematologica (ed esp), volumen 89, extraordinario 1, octubre 2004

Moise KJ Jr. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol 2008;198:161.e1-161.e4.

De Boer IP, Zeestraten ECM, Lopriore E, et al. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. Am J Obstet Gynecol 2008;198:54.e1-54.e4.