

ENFERMEDAD HEMOLITICA DEL RECIÉN NACIDO

Dr. Salomón Crispan ()*

GENÉTICA DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS. RESUMEN GENERAL

Sabemos que la información genética de un individuo está contenida en las moléculas de ADN que constituyen la espina dorsal de los cromosomas. Las propiedades hereditarias están contenidas dentro de unidades conocidas como genes dentro de los cromosomas, en donde se encuentran en una distribución ordenada.

Cada cromosoma contiene una serie de lugares (LOC del lat. locus lugar), ocupados por distintos genes y como los dos cromosomas del mismo par tienen los mismos genes, cada individuo tiene un par de los mismos genes.

Los dos genes que hacen la pareja se llaman alelos, este término en singular significa "el otro".

En cada locus, en un par de autónomas, un individuo puede tener dos genes idénticos o dos genes distintos, es decir, un par de alelos iguales o diferentes. Por ejemplo dado el caso de la existencia de dos alelos distintos A1, y A2, hay tres posibilidades de conformación genética: A1 A1, A2 y A2 y A1 y A2 los dos primeros llamados homocigotos y al tercero heterocigoto. Una persona puede ser homocigota en algunos loci y heterocigota en otros.

Se llama gen dominante a aquel que es capaz de expresarse fenotípicamente aunque su alelo sea distinto, es decir el gen que se expresa en el heterocigoto. Los genes recesivos son los que se expresan

fenotípicamente solo en los individuos heterocigotos pues los homocigotos para ese gen casi no sobreviven. Los genes recesivos anormales no se expresan fenotípicamente (no dan lugar a enfermedad) cuando el alelo es normal, pero pueden transmitirse a la siguiente generación.

Debemos distinguir los genes estructurales, es decir aquellos que codifican para la síntesis de proteínas y enzimas de la organización estructural de la célula, de los genes reguladores y operadores, que controlan la acción de los genes estructurales.

En forma arbitraria podemos asumir que el número de genes en el ser humano es aproximadamente de 104 a 105. Cada individuo recibe de sus padres un juego completo de todos sus loci en dos juegos de cromosomas.

Muchos genes tienen más de una forma alélica y los alelos múltiples más conocidos son los grupos sanguíneos, la disponibilidad de técnicas inmunológicas muy sensitivas ha permitido el conocimiento de múltiples alelos en varios loci. Ya que los alelos son variedades alternativas del mismo gen en un locus dado, los alelos múltiples obedecen a las mismas reglas de transmisión que los alelos de dos tipos. Un individuo puede ser homocigoto para cualquiera de los genes o heterocigoto para cualquiera combinación de dos de ellos.

Como ya se explicó, cuando un gen tiene dos alelos, el número total de genotipos es tres, es decir los dos homocigotos y el heterocigoto; entre más alelos hay para un gen, mayor es el número de genotipos, ej. con tres alelos A1 A2 y A3 habrán 3 homocigotos A1 A1, A2 A2 y A3 A3. Con N alelos ocurrirán los siguientes genotipos: $n +$

(*) Profesor titular II, ÜNAH, Jefe Sección Banco de Sangre Hospital Escuela.

$(n-1) + (n-2) + \dots + 1$ o sea $(1/2) (N, (n + 1)$ o sea que si son 5 /lelos, $5+4+3+2+1 = (1/2) \times (5 \times 6) = 15$.

Genética del sistema ABO

Excepto en raras situaciones que serán discutidas más adelante, un niño no tiene antígeno A menos que uno de los padres lo posea, igualmente sucede

con el antígeno B. Esta situación indica dominancia de ambos genes.

Por otra parte las personas O no solamente resultan de padres O sino que también de padres A o B lo cual indica una herencia recesiva de O. La tabla siguiente indica la frecuencia de grupos sanguíneos en los niños de varios matrimonios.

Pareja	No. Familias estudiadas	No. y tipo de Sangre de los hijos.				
		O	A	B	AB	TOTAL
O x O	1563	3772	(14*)	(9)	0	3795
O x A	2903	2707	3749	(10)	(1)	6467
O x B	1456	1408	(7)	1831	(1)	3257
A x A	1385	556	2538	0	(2)	3096
A x B	1400	605	957	771	848	3181
B x B	554	203	(1)	1009	0	1213
O x AB	530	(8)	633	646	(3)	1290
A x AB	455	0	533	247	312	1092
B x AB	323	(2)	183	406	232	823
AB x AB	59	0	28	36	65	129

* Excepciones en paréntesis, que deben considerarse errores en la observación de las reacciones o productos "legítimos". Menos posible es la existencia de mutaciones o represión genética.

Actualmente se acepta la existencia de tres alelos múltiples para el sistema ABO, (IA, IB e IO), los alelos IA y IB son codominantes cuando se combinan en el genotipo IA IB pero cada alelo es dominante en combinación heterocigótica con lo.

De acuerdo con el párrafo anterior existen 4 fenotipos (grupos sanguíneos del sistema ABO) que resultan de 6 genotipos:

FENOTIPOS	O - I ^o I ^o)	GENOTIPOS
	A - I ^A I ^A)	
	- I ^A I ^o)	
	B - I ^B I ^B)	
	- I ^B I ^o)	
	AB - I ^A I ^B)	

Genética del Sistema Rh - Hr.

En 1940 después del descubrimiento de Levine y Stetson paralelo con los estudios de Landsteiner y Wiener se encontró que el 85o/o de la población blanca de Nueva York poseía antígeno Rh y un 15o/o no lo poseía. Muy pronto se demostró que la presencia o ausencia del antígeno era hereditaria: dos padres Rh negativo únicamente pueden dar origen a niños Rh negativo pero matrimonios de dos Rh-+con un Rh-pueden dar origen a niños de ambos tipos (Rhhy Rh-).

La proporción de ambos tipos de descendientes en los matrimonios Rh+ Rh+ y Rh+ x Rh- está de acuerdo con la interpretación de un solo factor de acuerdo al cual los positivos son homocigotos o heterocigotos para un alelo dominante (r) y los negativos son homocigotos para un alelo recesivo (r):

Fenotipo		Genotipo		
Rh +		RR	— homocigoto para el gene dominante (R)	
		Rr	— heterocigoto con gene dominante (R)	
Rh-		rr	— homocigoto para el gene recesivo (r)	

Pareja	No. familias estudiadas	No. y tipo de sangre en los hijos		
		Rh POSITIVO	Rh NEGATIVO	% Rh NEGATIVO
Rh + x Rh+	73	248	16	6.1
Rh + x Rh-	20	54	23	29.9
Rh - x Rh-	7	—	34	100.0

Nomenclatura:

Wiener considera que el sistema Rh deriva de múltiples alelos en el mismo locus cromosómico, cada gen produce un antígeno que tiene una o más especificidades serológicas (llamadas "factores"). Un antígeno de este sistema puede reaccionar con anticuerpos de más de una especificidad serológica debido a que este antígeno tiene como parte de su estructura más de un determinante antigénico. El individuo hereda de sus padres un gen que controla antígeno con varios factores que en conjunto hacen un fenotipo Rh. Cada fenotipo se denomina con las letras itálicas omitiendo la h. En todo caso,

la letra R mayúscula se reserva para aglutinógenos (antígenos) que poseen el factor Rho. que es el original y clínicamente el más importante.

De acuerdo con Fisher, Race y Sanger, los antígenos Rh derivan de tres loci genéticos íntimamente relacionados, cada uno con múltiples genes que ellos llaman C, D, E, etc y a los cuales les asignan alelos, por ejemplo: c, d, e, Cada gemelo contiene una combinación variable de genes (CDe, cDe, etc.

Los antígenos más comunes son C, D y E que corresponden en el sistema de Wiener a rh' Rho y rh''

Wiener	Fisher	Fenotipos Rh							
Rh-Hr	CDE	Reacción con Anti							
Rho	D	(D)						CDE	
		Rho	rh'	(C)	rh''	(E)	hr' (c)	hr'' (e)	
rh'	C	+	+			-	+	+	Cc Dee
rh''	E	+	+			-	-	+	CC Dee
hr'	c	Rh+	+	-		+	+	+	eeDee
hr''	e		+	-		+	+	-	ccDEE
			+	+		+	+	+	CcDEe
hr	f,ce		+	-		-	+	+	ccDee
			-	-		-	+	+	ccdee
			-	+		-	+	+	Ccdee
			-	-		+	+	+	ccdEe

Se conocen en realidad más de 40 alelos en el sistema Rh-Hr.

ASPECTOS CLÍNICOS

La vida de los eritrocitos del niño se encuentra acortada por la acción de anticuerpos específicos derivados de la madre y transferidos a través de la placenta.

En el humano la transferencia de anticuerpos de la madre al feto únicamente ocurre a través de la placenta y la única inmunoglobulina que atraviesa es la IgG.

La severidad varía desde casos en el cual el único hallazgo es un Coombs directo positivo, otros con anemia en grado variable hasta llegar a muerte intra o extrauterina del feto. Las causas más frecuentes de Enfermedad hemolítica del Recién Nacido son debido a incompatibilidad del Sistema Rh y del sistema ABO. Sin embargo otros anticuerpos como ser c {hr'} e (hr'), Kell (k) Duffy y Kidd etc. pueden causar enfermedad hemolítica del Recién Nacido.

MECANISMOS DE INMUNIZACIÓN MATERNA

En casos de incompatibilidad por ABO, anticuerpos IgG ya sea Anti A, anti B, ó Anti A, B. presente en el plasma materno atraviesan la barrera placentaria y destruyen los glóbulos rojos del feto. Estos casos de Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido por ABO se pueden observar en cualquier embarazo incluyendo el primero de ellos.

La mayoría de los casos de Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido por ABO se ven en madres grupo O y niños grupos A, ó B 6 AB.

Los anticuerpos IgG anti A y anti B, se encuentran en concentraciones relativamente altas en individuos O. Estos anticuerpos comúnmente causan un síndrome hemolítico leve (nacimientos 1 de 150) y ocasionalmente causa enfermedad grave. Esto se debe principalmente a que los antígenos A y B están muy débilmente expresados en el niño recién nacido y la protección por los antígenos Tisulares ABO del niño.

En Eritroblastosis fetal debido a Rh y otros grupos sanguíneos los anticuerpos maternos IgG son producidos por inmunización (embarazos o transfu-

sión previa). Aunque se ha demostrado que los glóbulos rojos fetales pueden alcanzar la circulación materna en etapas tempranas del embarazo usualmente no son suficientes para inducir inmunización y es durante el parto, más específicamente al separarse la placenta que un número significativo de glóbulos rojos fetales pasan a la circulación materna.

Usualmente cantidades menores a un mililitro de sangre completa son suficientes para causar inmunización, sin embargo existe una correlación entre la cantidad de glóbulos rojos que alcanza la circulación materna y la frecuencia de inmunización. En casos raros se puede observar inmunización por Rh en el primer embarazo debido al paso trasplacentario de glóbulos rojos fetales durante el embarazo. Usualmente sin embargo los casos de inmunización por Rh que se observan en el primer embarazo son debidos a previa inmunización usualmente por previas transfusiones por sangre Rh+.

El porcentaje de muerte intrauterina del feto en un estudio de 1.300 mujeres inmunizadas con Rh fue de 12o/o.

Como es conocido, únicamente inmunoglobulinas IgG pueden cruzar la barrera placentaria y entrar a la circulación fetal pasivamente. En casos de incompatibilidad Rh, los glóbulos rojos fetales sensibilizados por anticuerpos maternos son removidos por el sistema reticuloendotelial del feto produciéndose liberación de bilirrubina la que a través de la barrera placentaria va a la circulación materna donde es removida por el hígado materno. Como consecuencia se produce anemia en el feto y consecuentemente aumento de la eritropoyesis y por lo tanto reticulocitosis y aumento de los glóbulos rojos nucleados en la sangre periférica así como eritropoyesis extra medular; este último es responsable de la hepatoesplenomegalia que se observan. En el feto y en el recién nacido si la anemia es muy severa y la compensación inadecuada. Se produce insuficiencia cardiaca con edema generalizado, conociéndose esta condición como "Hidrops Fetal" que usualmente produce muerte intrauterina e inmediatamente después del nacimiento.

Ocasionalmente estos niños nacen vivos y se encuentran sumamente anémicos con concentracio-

nes de hemoglobina de aproximadamente 3.5 g/dl. Hay un gran número de eritrocitos nucleados en la circulación y la cuenta de reticulocitos puede ser hasta de un 60o/o. El corazón, el hígado y el bazo se encuentran agrandados y la presión venosa se encuentra elevada.

De los niños que nacen vivos con hidrops fetalis, únicamente un 14o/o sobreviven.

Se da el caso de niños que nacen con anemia severa pero sin las manifestaciones de edema generalizado, aunque la anemia es mayor en estos niños, el pronóstico es mejor pues de los nacidos vivos un 45o/o sobrevive.

Icterus Gravis:

Hay niños que al nacer a pesar de encontrarse con anemia moderada (10-14gm/dl) pueden aparecer normales, sin la presencia de una coloración amarillenta del líquido amniótico y vernix caseosa. A las pocas horas después de nacer estos niños pueden desarrollar ictericia severa, una condición que se llama icterus gravis neonatorum.

Mientras el feto está en útero la bilirrubina pasa a la madre a través de la placenta y por eso al nacer la sangre del cordón apenas tiene un ligero incremento del pigmento. Los niños afectados, al nacer sufren de hiperbilirrubinemia tanto por el fenómeno hemolítico como por la inmadurez del sistema excretor que es mas acentuado en niños prematuros y de bajo peso. Casi cualquier grado de hemolisis resulta en la producción de ictericia y se considera que en un niño a término, una concentración de 5 mg/dl o más de bilirrubina total ya es indicativo (presuntivamente) de la existencia de hemolisis. (Am. J. Dis. Child. 101: 87, 1961). La ausencia de ictericia no excluye un proceso hemolítico pues algunos niños si son capaces de excretar una carga de bilirrubina alta.

Kernicterus:

En una parte de los niños afectados el proceso hemolítico da lugar a ictericia severa y las concentraciones de bilirrubina alcanzan 20 y hasta 40 mg/dl. ocasionalmente a las 36 horas, pero a veces hasta las 48 o 96 horas, estos niños a menudo presentan SIG-

nos de daño del sistema nervioso central. Esta signología raramente se presenta antes de las 36 horas después del nacimiento. El niño que estaba normal al nacer se vuelve letárgico, pierde el apetito y presenta opistotonos, sus ojos se "voltean hacia arriba" y puede presentar un llanto agudo, los brazos se extienden y las muñecas adquieren una posición en pronación. En un 70o/o de los pacientes en esta etapa, hay respiración irregular, el niño presenta alteraciones respiratorias y sobrevive meses o años. Entre más tardío es el inicio de los signos, mejor es sobrevida.

Tarde o temprano los signos de daño cerebral permanente se vuelven evidentes. Cuanto mayor es la concentración de bilirrubina, mayor es el riesgo de kernicterus y es la bilirrubina no conjugada la fracción que se fija a los lípidos cerebrales.

Anemia Tardía:

En algunos niños con enfermedad hemolítica leve o moderada no tratados con transfusión, la concentración de hemoglobina comienza a decaer después de las 24 horas de nacer y el niño puede presentar anemia severa, esto se debe a que además de la hemolisis hay una eritropoyesis deprimida que es de mayor grado en el niño afectado que en el niño normal.

PATRÓN DE LA ENFERMEDAD EN HERMANOS

La EHRN en el primer niño afectado de un matrimonio tiende a ser menos grave que en los niños subsecuentes de los mismos padres, esto se debe a que la concentración de anticuerpos en la madre tiende a ser más baja en el primer embarazo. En una pequeña proporción de casos el primer niño afectado es un mortinato (60/0).

Varios estudios han demostrado que si el primer niño de un embarazo sufre de EHRN leve, existe la tendencia a que los otros niños del mismo matrimonio también sean afectados en forma leve y la probabilidad de mortinatos entre ellos es muy baja. En cambio cuando la madre da luz a un niño muy afectado es muy probable que los subsiguientes sufrirán igualmente enfermedad grave y el riesgo de mortinatos es muy grande. Excluyendo el primer niño, el riesgo de muerte, intrauterina en

fetos Rh + en madres con anti Rh es de 20o/o. Naturalmente existen excepciones a estas reglas generales y ocasionalmente aún después de enfer-

medad severa en el primer niño, pueden encontrarse hermanos con afección leve.

RIESGO DE MORTINATO EN RELACION CON LA HISTORIA PREVIA

EN NIÑOS Rh+ MADRES CON ANTI Rh

HISTORIA	RIESGO DE MORTINATO EN EL PRESENTE EMBARAZO (%)
Sin niños afectados anteriormente	7
Con un niño afectado leve	12
Con un niño afectado moderado o severo	20
Con un niño afectado muy severo	
(Hb Sangre del cordón menor de 9g/dl)	55
con un mortinato previo	70
Con más de un mortinato previo	80

EFECTO DEL FENOTIPO Rh:

Hay estudios que han concluido que los niños con fenotipo ccDEe son más inmunizantes que los niños CcDee y su enfermedad es más severa lo mismo que el riesgo del mortinato es mayor.

EFECTO DE TRANSFUSIONES PREVIAS EN LA MADRE CON SANGRE Rh+:

Ya desde los años 40 Levine y Waller hicieron notar que la enfermedad hemolítica del recién nacido en el primer niño podía ser el resultado de una inmunización previa por transfusión de la madre Rh- con sangre Rh+. El riesgo de mortinatos en el primer niño es mayor si la madre ha sido transfundida en esta forma, aunque en algunos estudios no se ha logrado corroborar esta aseveración.

EFECTO DEL INTERVALO ENTRE EMBARAZOS:

Es aparente que después de un embarazo incompatible, el título de anti Rh disminuye con el tiempo. Kensall (Med. J. Austri: 488, 1959) ha sugerido que es beneficioso para la pareja dejar un espacio de tiempo grande, equivalente a más de 2 años

entre los embarazos para permitir una caída del título de anticuerpos aunque no puede predecirse en que forma el nuevo feto estimulará la producción de anticuerpos en la madre, al menos el nivel basal de los mismos logra reducirse. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO POR RH.

LIGERA: El recién nacido presenta únicamente ictericia ligera o moderada y no requiere tratamiento. Esto se observa en el 50o/o de los casos.

MODERADO: Hay ictericia y kernicterus se desarrolla si no se trata el proceso y como consecuencia se puede producir sordera, retraso mental y corioretosis.

En este grupo los niños nacen vivos y después desarrollan ictericia. Esto se observa en el 25 a 30o/o de los casos.

SEVERA

Hidrops fetal se desarrolla antes de las 40 semanas si no se trata. Esto se observa en el 20 a 25o/o de

los casos. Los casos severos se pueden clasificar en dos grupos:

- 1) Desarrollo de Hidrops fetal después de las 32 a 33 semanas, lo que se observa en el 10 a 15o/o de los casos y;
- 2) Desarrollo de Hidrops fetal antes de las 32 a 33 semanas, esto se observa en el 10o/o de los casos.

Los casos clasificados en el caso moderado se tratan con ex san guiñe otrans fusión intra o extrauterina.

Los casos que desarrollan hidrops, después de las 32 y 33 semanas son candidatos a inducción de parto prematuro. En el grupo que desarrollarían hidrops antes de las 32 y 33 semanas, a menudo la única forma alternativa de tratamiento es la transfusión intrauterina.

Después del nacimiento el mayor riesgo durante las primeras horas es insuficiencia cardíaca secundaria a anemia severa y posteriormente kernicterus secundario a hiperbilirrubinemia. Es por lo tanto imperativo realizar mediciones secuenciales de la hemoglobina y bilirrubina para decidir cuando hacer exanguinotransfusión.

INVESTIGACIÓN DE LABORATORIO DE ENFERMEDAD HEMOLITICA DEL RECIÉN NACIDO DURANTE PERIODO NEONATAL.

En todo recién nacido se debe realizar Tipiaje ABO y Rh y también la prueba de Coombs directa. Si esta última es positiva se debe realizar un eluado para la identificación del anticuerpo presente en la superficie del eritrocito del recién nacido. Se debe conocer al tipiaje ABO y Rh de la madre, así como la presencia o ausencia de anticuerpos en el suero de la misma.

El eluado de los eritrocitos del niño, es de utilidad no solo para identificar los anticuerpos, sino también para las pruebas de cruce, en caso de no contarse con suero materno. Debe recordarse que en ocasiones la incompatibilidad o enfermedad hemolítica ABO da una prueba de Coombs directa negativa y a pesar de esto cuando se realiza un

eluado en ocasiones se identifica el anticuerpo correspondiente. Si la reacción entre el suero materno y las células de muestreo es negativo probablemente se trata de enfermedad hemolítica del recién nacido contra un factor de incidencia baja y para confirmar esto último es necesario hacer reaccionar el suero de la madre y los glóbulos rojos del padre.

Cerca de un 40o/o de los niños que nacen con una prueba de Coombs directa positiva no necesitan tratamiento mientras que otros (60o/o), si no se tratan, mueren en unas pocas horas de insuficiencia cardíaca o desarrollan ictericia y Kernicterus después de las 36 horas. Es deseable seleccionar lo más temprano posible los casos que necesitan tratamiento y el examen de la sangre del cordón es esencial en el manejo de estos niños-Concentración de hemoglobina:

El criterio aislado más útil para evaluar la gravedad del problema es el examen de la sngr del cordón al nacer, para medir la concentración de hemoglobina. En recién nacidos normales la concentración de hemoglobina puede cambiar rápidamente, después del nacimiento en las 2 primeras horas. Esto en parte se debe a la aparición de sangre que el niño recibe de la placenta siempre y cuando el cordón se deje unido a la placenta por unos minutos (aproximadamente 100 ml en 5 minutos). El niño ajusta muy pronto el volumen de manera que la ganancia es a expensas de eritrocitos, el aumento de la concentración de hemoglobina puede ser de 6g/dl o más. El valor de la Hb normal en la sangre al nacer es de 13.6 a. 19.6 g/dl.

Aún cuando la concentración de hemoglobina se encuentra dentro de límites normales, la probabilidad de sobrevida no es del 1000/0 en los niños afectados. La oportunidad de un buen pronóstico, sin embargo, depende de la concentración de hemoglobina, entre mayor está, mejor es la sobrevida. La mortalidad en recién nacido varones inmaduros es mayor que la de niñas inmaduras y que la de recién maduros de ambos sexos.

En una serie de pacientes que no fueron tratados con transfusión de intercambio, los niños con Hb menor de 10g/dl tuvieron una incidencia de ker-

nicterus de 46o/o pero en los que tenían más de 16 g/dl tenían una incidencia de Kernicterus de solamente 5o/o.

Los niveles de hemoglobina en el recién nacido con Eritroblastosis fetal varía de acuerdo al grado del mismo; por ejemplo en los casos severos los niveles de hemoglobina generalmente son de 8 ó menos gm/dl; en los casos moderados los niveles de hemoglobina son usualmente entre 8 y 13 gm/dl (hemoglobina normal en el recién nacido aproximadamente de 13.6-19.6 gm/dl). Existen una relación inversa entre los niveles de hemoglobina y bilirrubina; cuanto mayor es el grado de anemia, menor es la concentración de hemoglobina y mayor elevación en los niveles de bilirrubina. En general la severidad de la condición clínica correlaciona mejor con los valores de hemoglobina que los valores de bilirrubina.

Concentración de bilirrubina: La concentración normal de bilirrubina en la sangre del cordón es de 0.7 a 3.1 mg/dl (mayor que en el suero del adulto). Aunque existe una relación entre la concentración de bilirrubina y gravedad del síndrome, esta es de menor significado que la que existe entre la concentración de hemoglobina y la gravedad de la EHRN. La bilirrubina, sin embargo, puede ser un indicador de valor cuando la hemoglobina es normal. En estos casos, se ha considerado un valor de 4 mg/dl en sangre de cordón como el límite para indicar una transfusión de intercambio. Para otros autores la cifra debe ser mayor.

Eritroblastemia y reticulocitosis: En los niños con concentración baja de hemoglobina, la sangre generalmente tiene un aumento de reticulocitos y eritrocitos nucleados. En la práctica estas mediciones no tienen valor pronóstico.

Una prueba de laboratorio básica y de suma importancia para establecer el diagnóstico de enfermedad hemolítica del recién nacido es el Coombs directo. En los casos de incompatibilidad por sistema Rh usualmente encontramos un Coombs directo positivo que puede o no correlacionar con la severidad clínica. En los casos de enfermedad hemolítica del Recién Nacido por ABO las cuales usualmente son más leves y la anemia a menudo es mínima e ictericia cuando presente lo hace en etapas más tardías,

la prueba de Coombs directa a menudo es negativa o positiva débil. Este último aparentemente es causado por el hecho de que como el sistema ABO se encuentra ampliamente distribuido en los tejidos del organismo se produce absorción de los anticuerpos maternos por los antígenos tisulares ABO del niño. En segundo lugar los antígenos del recién nacido alcanzan madurez inmunológica a los seis meses o más de edad y por lo tanto aunque el anticuerpo esté presente no se produce mayores consecuencias. Usualmente en los casos de enfermedad hemolítica o incompatibilidad por el sistema ABO, exanguine o transfusión no es requerida.

La intensidad de la reacción en sí, no tiene valor en la determinación de la gravedad de la enfermedad.

ESTUDIOS INMUNOHEMATOLOGICOS PRE-NATALES

El objeto de realizar estudios serológicos prenatales es identificar madres a riesgo de tener niños afectados por enfermedad hemolítica del recién nacido. Una vez identificadas estas madres, es necesario realizar controles adecuados y seguir el curso de las mismas para estimar el grado de involucimiento, el tiempo de inducción de parto y tener lista la sangre para exanguine o transfusión o transfusión intrauterina. Para tal efecto se recomienda que en toda paciente embarazada durante su primera visita de tipo prenatal debe determinarse el grupo sanguíneo ABO así como el Rh, Pruebas para la detección de anticuerpos irregulares. (Coombs Indirecto). De ser posible el esposo también debe ser estudiado determinándose el grupo ABO y el tipo Rh. La detección de anticuerpos no debe limitarse a pacientes Rh negativo cuyo esposo es Rh positivo, que tienen alto riesgo de desarrollar anticuerpos anti Rh (D) sino a toda paciente embarazada debido a que existen otros antígenos de los eritrocitos que pueden producir isoimmunización naturalmente debe de hacerse una historia cuidadosa de embarazo, abortos o transfusiones previas.

En caso de pacientes Rh- esposo Rh * en los cuales no se identifican anticuerpos irregulares se recomienda repetir la prueba de Coombs indirecta a las 32 semanas del embarazo; en caso de estar negativa no es necesario pruebas posteriores. Si la prueba

de Coombs indirecta es positiva se debe identificar el anticuerpo presente, determinar si es clínicamente significativo así como los títulos y en base a estos resultados identificar las candidatas a análisis espectrofotométricos del líquido amniótico.

En caso de incompatibilidad ABO aparentemente no existe correlación entre los títulos de Anti A y o Anti B inmunes durante el embarazo y el estado del feto o del niño. La identificación de posibles candidatos a amniocentesis se basa en la historia de

previos embarazos afectados por inmunidad hemolítica del R. N. por incompatibilidad ABO. La mayoría de los casos de isoimmunización son debido a incompatibilidad del sistema ABO; afortunadamente esta forma de isoimmunización produce casos leves de eritroblastosis fetal que a menudo ocurren en el primer embarazo. El sistema Rh es responsable de la mayoría de los casos severos. 98o/o de los casos de enfermedad hemolítica son causados por el sistema Rh o ABO y un 2o/o debido a otros anticuerpos irregulares como son E, c, Kell, Duffy, M. S. Lewis etc.

Grupo sanguíneo	Severidad Enf. Hemol.	Manejo prenatal
Rh	Moderado a severo	Títulos-Amniocentesis
Lewis	Ninguna	Ninguna
Kell	Moderado a severo	Títulos-Amniocentesis
Duffy	Moderado a severo	Títulos-Amniocentesis
M-S	Moderado a severo	Títulos-Amniocentesis
Lutheran	Moderado a ligero	Títulos
N	Ninguno	Ninguno

Una vez que el anticuerpo ha sido detectado y el esposo de ser posible tipado por los antígenos correspondientes se hacen determinaciones seriadas de los títulos y si estos son significativos se practica amniocentesis. En general se acepta que cuando los títulos de anticuerpos alcanzan el nivel 1:32, hemólisis de los glóbulos rojos pueden ocurrir, o está ocurriendo siendo necesario la amniocentesis. En la obstetricia moderna dichos procedimientos tienen varios usos:

- 1) Estudios genéticos del feto.
- 2) Estudios de madurez fetal.
- 3) Problemas de isoimmunización.
- 4) Stress fetal.

5) Correlación con pruebas radiológicas para el estudio de malformaciones fetales.

La amniocentesis constituye el mejor método para evaluar el grado de hemólisis del feto y el estado general del mismo. Una vez obtenido el líquido se hace estudio espectrofotométrico de bilirrubina en éste. El período para la realización de la primera amniocentesis depende de la historia obstétrica y los títulos de anticuerpos de la paciente. Puede realizarse tan temprano como las 24 semanas de embarazo y se repite con la frecuencia que sea necesaria.

Hay algunos aspectos técnicos importantes a considerarse cuando se obtiene líquido amniótico para estudio: Debe obtenerse por lo menos 10 ml. de líquido, hay que protegerlo de la expansión a la luz

y llevarlo de inmediato al laboratorio donde debe ser centrifugado. Si el espécimen es sanguinolento debe determinarse la presencia de eritrocitos fetales, hacer el Rh y un Coombs directo.

El análisis espectofométrico de líquido amniótico por pigmento de bilirrubina constituye un índice preciso de pronóstico. Desde la introducción de este procedimiento se ha producido una dramática disminución de muerte fetal intrauterina en embarazos con isoimmunización por Rh.

La predicción correcta de la sobrevivencia del feto en base al examen espectofométrico se logra utilizando las zonas de Liley:

- a) Fetos cuyos valores caen en la zona superior, antes de las 32 semanas de embarazo tienen un riesgo inminente de muerte y por lo tanto son candidatos a transfusión intrauterina.
- b) Valores en la zona alta después de las 32 semanas de embarazo son indicativos de inducción de parto prematuro.
- c) Valores en la zona media indican fetos afectados en forma moderada. Por lo tanto es necesario hacer análisis repetidos, lo que es indicación probable de parto prematuro y el médico debe de estar alerta por una probable exanguinotransfusión.
- d) Valores en la zona baja están asociados con fetos ligeramente afectados o sin ninguna alteración usualmente tienen un buen pronóstico.

Aunque el procedimiento es sencillo debe tenerse un máximo cuidado, asepsia meticulosa y por personal con amplia experiencia.

Entre las complicaciones que han sido reportadas se encuentra

- a) Infección.
- b) Escape de sangre fetal a la circulación materna, con aumento de riesgo de inmunización Rh.
- c) Precipitación del parto
- d) Muerte fetal

e) Hematoma de pared abdominal

f) Dolores abdominales bajos, etc.

Radio Lectina: esfingomielina (L-E)

Se ha demostrado que la elevación en el radio L-E está asociado con madurez de los pulmones fetales. La lecitina es un lípido necesario para prevenir el colapso del espacio intra-álveolar durante la expiración, lo que en caso de ocurrir produciría "El síndrome de insuficiencia respiratoria del recién nacido". Un radio L-E de dos o más indica madurez pulmonar y por lo tanto ausencia de insuficiencia respiratoria y por consiguiente madurez fetal. Otros parámetros que pueden ser usados para investigar madurez fetal incluyen: concentración de creatinina y osmolaridad del líquido amniótico.

TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO ENFERMEDAD HEMOLÍTICA POR ABO.

Como se mencionó anteriormente la Enfermedad Hemolítica por Enfermedad ABO es mucho más común que la causada por incompatibilidad de Rh. Aunque pueden existir casos severos en general técnicamente es más leve o moderada. La principal manifestación de enfermedad hemolítica por ABO es ictericia que usualmente aparece en las primeras 24 horas de vida. La anemia es poco común y microesferocitosis usualmente está presente. Usualmente la madre es grupo 0 y los niños grupo A ó B. El Coombs directo de los eritrocitos del niño varía de negativo a positivo débil o moderadamente positivo. En la mayoría de los casos no es necesario realizar exámenes prenatales del suero materno puesto que los hallazgos serológicos no predicen la ocurrencia o severidad de la enfermedad hemolítica. El manejo del niño recién nacido con Enfermedad Hemolítica por ABO está dirigida al control de la hiperbilirrubinemia. En los casos ligeros, fototerapia puede ser suficiente; en los casos severos es necesario la exanguinotransfusión utilizando sangre completa con CPD no mayor de 5 días después de obtenida. Cuando se selecciona la sangre adecuada debe ser ABO compatible con el suero materno compuesto por glóbulos rojos del mismo tipo ABO de la madre y plasma del mismo tipo ABO del niño

o plasma AB y debe ser Rh negativo si el Recién Nacido es Rh negativo. El Primer cruce se debe hacer entre el suero materno y glóbulos rojos del donador y posteriormente con el suero del recién nacido.

El tipo ABO y Rh de la sangre a utilizarse depende de los tipos de la madre y del Recién Nacido.

GRUPO SANGUÍNEO MADRE		NIÑO	SANGRE A UTILIZAR
O +	A+		Glóbulos rojos 0+ suspendidos en plasma A o AB
O +	B+		Glóbulos rojos 0+ suspendidos en plasma B o AB,
0—	A+		Glóbulos rojos 0-en plasma A o AB- {o Rh + siempre que la madre no tenga anti D)
0~	B+		Glóbulos rojos 0— suspendi-* dos en plasma B o AB (Puede usarse Rh+ si la madre no posee anti-D)
0—	A~		Glóbulos rojos 0— suspendi-* dos en plasma A o AB
0—	B—		Glóbulos rojos 0— suspendi-* dos en plasma B ó AB

*: De no contar con dichos componentes puede utilizarse sangre completa tipo 0, siempre que tenga títulos bajos de Anti A y/o anti B. y estos no sean hemolíticos.

*: De no contar con dichos componentes puede utilizarse sangre completa tipo 0, siempre que tenga títulos bajos de Anti A y/o anti B. y estos no sean hemolíticos.

ENFERMEDAD HEMOLITICA POR Rh.

El principal objetivo de la exanguineo transfusión inicial es la remoción de eritrocitos cubiertos por

anticuerpos para evitar la rápida destrucción de éstos y por consiguiente la hiperbilirrubinemia. La prueba de Coombs directa usualmente es positiva. La sangre que se debe utilizar para exanguineo-transfusión no debe ser mayor de cinco días después de colectada en CPD, de tipo Rh negativo y grupo ABO específico; si la madre y el niño poseen el mismo grupo ABO, de lo contrario debe usarse grupo 0. La sangre para la exanguineotransfusión debe ser cruzada a través de la fase de Coombs indirecta con el suero materno para la primera transfusión y con el suero del recién nacido para las transfusiones subsiguientes: Si los eritrocitos del niño son Coombs positivo pero no se requiere exanguineotransfusión deben hacerse determinaciones seriadas de hemoglobina durante el primer mes de vida debido al riesgo siempre existente en este período.

Transfusión intrauterina

Constituye la única forma de tratamiento, en pacientes muy prematuros (menor de 32 semanas) en los que existe riesgo inminente de muerte por enfermedad hemolítica.

Debido al riesgo relativamente alto de mortalidad fetal, el procedimiento debe realizarse después de haber hecho una evaluación cuidadosa del caso y por personal médico con experiencia. Debe utilizarse sangre O Rh negativa, ya sea congelada o lavada, esta última para eliminar plaquetas y de reacción injerto vrs. huésped.

Prevención de Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido por Rh.

El uso profiláctico de globulina inmune Rh (Rhogam) ha disminuido dramáticamente la incidencia de enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad Rh y se espera que en el futuro sea posible erradicar dicha enfermedad. La globulina inmune Rh es una gammaglobulina anti Rh (Anti-D). El mecanismo exacto de acción no es conocido, es decir como se logra suprimir la producción de anti-D por la madre Rh negativa y por consiguiente evitar la enfermedad hemolítica del recién nacido.

COMPARACION DE INCOMPATIBILIDAD Rh y ABO

GRUPO SANGUINEO	Rh	ABO
Madre	Negativo	O
Niño	Positivo	A ó B
TIPO DE ANTICUERPO	IgG	IgG
<u>Aspectos clínicos</u>		
Ocurrancia en primer parto.	5 %	40-50 %
Predicción de severidad en embarazos subsecuentes	Usualmente	No
Prematurez y/o hidrops	Frecuente	Raro
Anemia severa	Frecuente	Raro
Grado de ictericia	+++	+
Hepatoesplenomegalia	+++	+
<u>Hallazgos de Laboratorio</u>		
Coombs Directo (recién nacido)	+	++ o negativo
Anticuerpos maternos	Siempre presentes	Variable
Esferocitos (Sangre RN)	O	+
Normoblastos (sangre RN)	N	O
<u>Tratamiento</u>		
Necesidad de medidas prenatales	Sí	No
Exanguineotransfusión	2/3	1/10
Tipo de sangre donador	Rh negativo Grupo específico Cuando posible	Ver cuadro
Incidencia de anemia tardía	Común	Raro

El uso de gamma globulina inmune Rh está indicado en las siguientes situaciones:

a) Madre Rh negativa y Du negativo que no tiene anti-D y da luz a un niño Rh positivo o Du positivo.

b) En toda mujer Rh negativa y Du negativa después de aborto o embarazo ectópico.

En las situaciones anteriores se puede omitir el uso del medicamento únicamente si se confirma que el niño es Rh negativo y Du negativo.

Los siguientes casos no son candidatos a terapia con globulina inmune Rh.

- a) Mujer Rh negativa y Du negativo que da nacimiento a un niño Rh negativo Du negativo.
- b) Mujer Rh negativo, Du negativo cuyo plasma contiene anti-D.
- c) Mujer Rh positiva, Du positiva.

Cada ampolla de globulina inmune Rh contiene 300 microgramos de inmunoglobulina IgG anti-D, la cual es suficiente para neutralizar hasta 30 ml. de sangre total fetal que pasa a la circulación materna. Se administra por vía intramuscular en las primeras 72 horas post-parto.

En caso de aborto o embarazo ectópico existe en el comercio una globulina inmune Rh (microdosis).

Recientemente se ha sugerido que toda mujer Rh negativa que es sometida a amniocentesis por cualquier razón que sea, sobre todo en mujeres con riesgo de enfermedad hemolítica Rh, debe recibir una dosis de globulina inmune Rh.

En los casos en que la droga se administre en el período post-parto usualmente es posible detectar anti-D en el suero materno 12-60 horas después de la administración y se puede seguir demostrando hasta 5 meses después del parto. En algunos casos a pesar de administrarse globulina inmune Rh puede haber isoimmunización Rh en la madre y esto se conoce como "Falla de Rhogam". Esto puede ser explicado por:

- a) Sensibilización materna Rh no detectable que ya existía antes de administrar la droga.
- b) Sangrado feto-materno mayor de 30 ml. para poder detectar este último y poder utilizar dosis mayores de globulina inmune Rh se hace uso de los siguientes procedimientos.
 - 1) Realizar prueba microscópica de Du en sangre post-parto, siempre asegurándose que la madre fue tipada anteriormente como Rh negativa y Du negativo. Si la prueba es positiva, denota glóbulos rojos Rh positiva en la circulación materna en forma masiva.
 - 2) Prueba de elución acida o Kleihauer-Betke. Esta prueba se basa en el principio que la hemoglobina fetal es resistente a la elución por ácido a diferencia de la hemoglobina del adulto que no lo es.

Al colorear las células con Eosina, los eritrocitos fetales tomaran el colorante volviéndose rojizos o rojizo-naranja, los eritrocitos del adulto no se colorean y aparecen "fantasmas". Contando el número de eritrocitos fetales y aplicando una fórmula que puede verse a continuación es posible determinar el volumen de sangre fetal presente en la circulación materna y así determinar la dosis inmunoglobulina Rh a ser administrada.

FORMULA PARA CALCULAR EL VOLUMEN DE HEMORRAGIA FETO MATERNA

$\frac{\text{o/o de células fetales} \times 50}{\text{---}} = \text{volumen de hemorragia fetomaterna.}$

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Petz D. Lawrence and Swisher N. Scott, Perinatal and neonatal Transfusión, Clinical Practice of Blood Transfusión, 695-718, 1981.
- 2) Polesky, H. F., Diagnosis, Prevention and Therapy in Hemolytic Disease of the Newborn, Clinics in Laboratory Medicine, Vo. 2, No. 1, 107-122, Marzo 1982.
- 3) Widmann, F.: Technical Manual of the American Association of Blood Banks, Edition 8, AABB, p. 177, 1981.
- 4) Tregellas, W. M.: Serological evaluation of the prenatal patient, Prenatal and Perinatal Immunohematology AABB, p. 1, 1981.
- 5) Polesky, H. F. and Selring, E. S. Evaluation of methods for detection and quantitation of fetal cells and their effect on Rh Ig G usage, Am. J. Clin. Path, 16; 525, 1981.
- 6) A seminar on perinatal Blood Banking, AABB, 31st Annual Meeting of the AABB, New Orleans Louisiana, Noviembre 6, 1978.
- 7) Pollock D., Hemolytic Disease of the Newborn, Laboratory Medicine, Vol. 10, No. 3, 150-152, Marzo 1979.
- 8) Jay M, Laboratory, Investigation of Hemolytic Disease of the Newborn, Laboratory Medicine, Vol. 11, No. 4, 232-239, abrU 1980.