

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

Enfermedad hemolítica del recién
nacido

Autor

Josseline Jael Chonillo Franco

Curso & Paralelo

4to B

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

02 de Junio del 2018
Manta- Manabí - Ecuador



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.

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

Abstrac

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 fetalis 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.

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

Introducción

La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido es una afección inmunológica autoinmune, en la cual la sobrevida del hematíe fetal y del recién nacido está acortada debido a la acción de anticuerpos maternos que pasan a través de la placenta y que son específicos contra antígenos de origen paterno presentes en las células rojas fetales y del recién nacido. En 1932, *Diamond, Blackfan* y *Batty* describieron la *Erythroblastosis foetalis*.² *Smith C.* Denominó a esta entidad enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido, a la que hoy en día, dada la extensión de los conocimientos sobre ella, se le denomina enfermedad hemolítica perinatal (EHPN). Desde entonces hasta la fecha han ocurrido grandes progresos en el conocimiento de los grupos sanguíneos que han permitido precisar que la EHPN no sólo se debe a anticuerpos contra el antígeno D, sino que también están involucrados otros antígenos del sistema Rh, el sistema ABO y de otros sistemas antigénicos; con los avances científicos en el diagnóstico, profilaxis y tratamiento de esta entidad se ha logrado disminuir su incidencia y morbimortalidad. (Ferrer, Belkys, Lorenzo y Ávila 2016)

El desarrollo de este ensayo tiene como objetivo recopilar aquella información documentada hasta la actualidad, para así ofrecer un nuevo enfoque sobre la fisiopatología de ésta enfermedad, los factores de riesgo involucrados en la aparición de la misma, y exponer algunas observaciones de la enfermedad hemolítica del recién nacido, en las cuales se reconoció como causa la sensibilización de la madre al factor Rh. Estas observaciones plantean además problemas más prácticos de interés que permiten utilizar o discutir el diagnóstico, pronóstico, y tratamiento de la enfermedad.

Recalcando que antes se consideraba a esta enfermedad como frecuente, ahora con los avances de la tecnología en cuanto al ámbito de salud se ha podido disminuir la tasa de ésta enfermedad, siendo considerada ahora como una enfermedad poco frecuente gracias al diagnóstico y tratamiento temprano. Por eso me es notable mencionar el control que debe llevar una mujer gestante para evitar posibles complicaciones, y aumentar la probabilidad de vida tanto de ella como de su hijo.

Desarrollo

La enfermedad hemolítica ABO del feto y el recién nacido es una patología inmunológica producida por isoanticuerpos. Estos anticuerpos (anti-A y anti-B) son naturales y están presentes en el suero de casi todas las personas del grupo O; su presencia se produce naturalmente, por estimulación con sustancias contenidas en alimentos o bacterias; esto explicaría la posibilidad de que el primer hijo (grupo A o B) estuviera afectado. La enfermedad hemolítica ABO tiende a ocurrir en madres con altos niveles de anticuerpos (IgG), únicos capaces de atravesar la placenta, pero su determinación directa es difícil. Tanto la prueba de Coombs cuanto la detección de anticuerpos por otros métodos tienen escaso valor predictivo para la hemólisis. (Covas, Medina, Ventura, Gamero y Alda 2007, 1)

La tendencia actual a dar el alta hospitalaria precoz por razones médicas, sociales y económicas, ha incrementado la morbilidad en recién nacidos de término debido al desarrollo de enfermedades que, dada la brevedad de la internación conjunta, no logran ser identificadas de manera oportuna. *“Se ha demostrado que los recién nacidos cuya alta hospitalaria se otorga antes de las 72 h del parto presentan un riesgo de readmisión mayor, comparado con los que se externan después, y la ictericia es la causa comunicada más frecuente de readmisión en el período neonatal precoz.2-5, 6-10 A esto se agrega el hecho de que un número elevado de recién nacidos (>10%) no serían controlados después del tercer día de vida. Por otra parte, un estudio mostró que el 0,36% de los recién nacidos sanos de término con ictericia leve y alta después de las 72 h de vida, también pueden desarrollar hiperbilirrubinemia moderada y grave. Estos factores contribuirían a explicar la reaparición de casos de ictericia nuclear (kernicterus) en los últimos años, que tanto han preocupado a la comunidad médica y público en general”.* (Covas, Medina, Ventura, Gamero y Alda 2007, 2)

Conceptos patogénicos básicos

Estudios por citometría de flujo han demostrado que pequeñas transfusiones fetomaternas ocurren con mucha frecuencia en los embarazos. Se forman

anticuerpos específicos; a este fenómeno se le 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 posnatal es leve-moderada, de aquí que su interés sea relativo y suela incluirse en el diagnóstico y manejo de las hiperbilirrubinemias”*. (Omeñaca y De la Camara 2002, 91)

Fisiopatología

De las causas más frecuentes de hemólisis por inmunoglobulinas: anemia hemolítica autoinmune, reacción hemolítica transfusional y EHRN, es esta última la más compleja, ya que implica la producción de anticuerpos en un individuo sano (madre) y la destrucción de hematíes en otro (feto). (Rodríguez, 2014). Aunque la circulación materna y la circulación fetal transcurren anatómicamente por separado, estudios mediante citometría de flujo han demostrado la existencia de pequeñas HFM en casi todos los embarazos. Así, hematíes fetales alcanzan la circulación materna y se produce la formación de aloanticuerpos maternos frente a antígenos eritrocitarios fetales. *“Una vez que se produce la aloimmunización, la placenta transporta activamente anticuerpos IgG a la circulación fetal; estos se unen específicamente a los hematíes fetales, que serán destruidos por el sistema mononuclear fagocítico (SMF). Sin embargo, no todos los anticuerpos IgG producen EHRN; en general, producen la enfermedad aquellos anticuerpos que causan destrucción acelerada de las células incompatibles”*. (Rodríguez, Hernández y

Colldeforns 2004, 1). Es por tanto improbable que esté originada por anticuerpos del sistema Chido/Rodgers y Knops

Casi la totalidad de los embarazos cursa con diversos grados de transfusión fetomaterna, es decir, el paso de eritrocitos fetales a la circulación materna; sin embargo, en una buena parte de los casos la cantidad de sangre no es lo suficiente importante para experimentar una sensibilización, ésta requiere al menos el paso de 1 ml de sangre fetal incompatible y tal situación ocurre sobre todo durante el parto, en abortos o durante el procedimiento de amniocentesis. Se ha podido definir que la sensibilización de madres Rh negativas con productos Rh positivos ocurre en menos del 10% de los embarazos; el riesgo de que suceda se incrementa en relación directa con el número de embarazos. Para que se presente la EHRN mediada por los anticuerpos IgG correspondientes a la respuesta inmunitaria secundaria, y capaz de cruzar la placenta, es necesario que previamente haya una sensibilización de la madre al antígeno paterno presente en los eritrocitos del producto y que ella no posea. (Access Medicina, 2013)

a) Factores inmunogénicos

Los factores que influyen en la respuesta inmune a las células D positivas son:

- Dosis del antígeno (volumen de hematíes D positivos). Es el factor crítico que determina la magnitud de la respuesta. La HFM se produce por procesos fisiológicos y patológicos, o por procedimientos obstétricos que causan rotura de la barrera fetomaterna de la placenta (tabla 1) La media de HFM durante el parto es menor de 1 ml; sin embargo, hasta un 0.24 % de mujeres supera los 30 ml.
- Incompatibilidad ABO fetomaterna. Supone un efecto protector; aproximadamente un 50 % de todas las mujeres con embarazos ABO compatibles tienen hematíes fetales detectables en la circulación y sólo el 19 % de aquellas con embarazos ABO incompatibles. Esto es debido posiblemente a la rápida retirada de las células de la circulación materna por el sistema fagocítico mononuclear, principalmente en el hígado, órgano

menos inmunorrespondedor que el bazo, lo que disminuye la probabilidad de estimulación de formación de anticuerpos.

- Patrón de expresión de antígenos Rh del feto. El fenotipo R2r expresa mayor cantidad de antígeno D que los otros fenotipos siendo más efectivo en sensibilizar a las madres.
- Capacidad de respuesta inmune de la madre. Es muy variable durante el embarazo y está influenciada por el sistema mayor de histocompatibilidad, clase II. Sólo un 16 % de madres D negativas no protegidas se sensibilizan durante el embarazo de un feto D positivo. (Rodríguez, Hernández y Colldeforns 2004, 7)

b) Sensibilización y desarrollo del aloanti-D

Puesto que los antígeno Rh están presentes sólo en los hematíes Hernández refiere que, la inmunización Rh-D se desarrolla en sujetos D negativos tras el contacto con antígeno D por inyección intramuscular o intravenosa de hematíes D positivos, o tras una HFM de un feto D positivo. *“Como el antígeno D en el feto no está plenamente desarrollado hasta los 30-40 días de gestación y la HFM no se produce antes de la sexta semana, teóricamente la sensibilización materna por hemorragia transplacentaria no puede producirse antes de este período de gestación. El riesgo de HFM es del 1-3 % en el primer trimestre, 43 % en el segundo y 64 % en el tercero, y en más del 50 % de los partos. El paso activo de la IgG es lento hasta la semana 24, y de aquí al final del embarazo se incrementa exponencialmente hasta alcanzar en el momento del parto niveles ligeramente superiores en el suero del recién nacido”.* (Rodríguez, Hernández y Colldeforns 2004, 13)

Determinación de la severidad de la enfermedad fetal

“En toda madre inmunizada 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 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”. (Omeñaca, de la Camara Mendizábal y

Valverde, 2008). 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.

Según Valverde, nos recomienda que una vez que se sabe el Rh del bebé para determinar qué tan severo es el caso se debe evaluar: La historia de embarazos, la titulación de anticuerpos maternos, y una evaluación fetal en lo que concierne a *“Hemólisis, anemia, eritropoyesis extramedular fundamentalmente en el hígado, hipertensión portal y ascitis, esta es la secuencia fisiopatológica inicial”*.

Mecanismos de destrucción de hematíes

De acuerdo a Rodríguez, los mecanismos finales de destrucción inmune de hematíes son los mismos en caso de autoanticuerpos, aloanticuerpos contra hematíes transfundidos, o aloanticuerpos maternos contra hematíes fetales. *“Los hematíes que tienen los anticuerpos unidos a los determinantes antigénicos de la membrana son reconocidos por los macrófagos a través de receptores específicos para la fracción Fc de la IgG 19,20”*. La subclase IgG3 es captada con mayor avidez por parte de este receptor. Además, la patogenicidad de los anticuerpos depende de otros factores:

- Eficiencia en el paso transplacentario de anticuerpos.
- Madurez funcional del bazo fetal.
- Presencia de anticuerpos bloqueantes relacionados con HLA.
- La hemólisis in vivo comienza con la opsonización de los hematíes por los anticuerpos. Posteriormente, son reconocidos y eliminados de la circulación por los macrófagos en el bazo y en menor grado en el hígado. Los hematíes también pueden perder parte de su membrana por la acción de los macrófagos, volviendo a la circulación como esferocitos para después ser atrapados en el bazo, acortándose su vida media. (Rodríguez, Hernández y Colldeforns 2004, 10)

Síntomas de la anemia hemolítica:

Los síntomas más comunes durante el embarazo son: "*Líquido resultante de amniocentesis color amarillo y bilirrubina contentiva, ecografía del feto refleja aumento de tamaño del hígado, bazo o corazón, y acumulación de fluidos en el abdomen del feto*". (FERRITINA.org)

A continuación se enumeran los síntomas más comunes de la enfermedad hemolítica del recién nacido. Sin embargo, cada bebé puede experimentar los síntomas de manera diferente. Los síntomas durante el embarazo pueden incluir:

- Con la amniocentesis, el líquido amniótico tiene un color amarillo y contiene bilirrubina.
- La ecografía del feto muestra un aumento de tamaño del hígado, del bazo o del corazón y acumulación de fluidos en el abdomen del feto, alrededor de los pulmones o en el pericráneo.
- Los síntomas luego del nacimiento pueden incluir:
- Un color pálido puede ser evidente debido a la anemia.
- Puede haber ictericia o un color amarillo del fluido amniótico, del cordón umbilical y de los ojos. Puede que el bebé no tenga el color amarillo inmediatamente luego del nacimiento, pero la ictericia puede desarrollarse rápidamente, por lo general dentro de las 24 a 36 horas.
- El recién nacido puede tener un aumento de tamaño del hígado o del bazo.
- Los bebés con hidropesía fetal tienen un edema grave (inflamación) de todo el cuerpo y son extremadamente pálidos. Usualmente, tienen dificultades para respirar (Stanford Children's Health, 2018)

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 hematíes, 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. (Omeñaca, de la Camara Mendizábal y Valverde, 2008)

En lo que se basa Mendizábal para el "**Momento de terminar el embarazo**" es que en los casos severos la administración de corticoides para conseguir la maduración pulmonar debe iniciarse a la 28 semana y 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

Prevención de la enfermedad hemolítica perinatal

Afortunadamente, la enfermedad hemolítica perinatal se puede prevenir. Debido a los avances en la asistencia prenatal, casi todas las mujeres con sangre Rh negativo son identificadas en los primeros meses de embarazo mediante un análisis de sangre. Si una madre es Rh negativo y no ha sido sensibilizada, normalmente se le administrará un medicamento llamado Inmunoglobulina Rh, también conocida como RhoGAM. Este es un producto derivado de la sangre especialmente desarrollado que puede evitar que los anticuerpos de una madre Rh negativo reaccionen a células Rh positivo. A muchas mujeres se les administra RhoGAM alrededor de la semana 28 de embarazo. Luego de que el bebé nazca, una mujer debe recibir una segunda dosis del medicamento dentro de las 72 horas, si su bebé es Rh positivo. Si su bebé es Rh negativo, ella no necesita otra dosis. (Stanford Children's Health, 2018)

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 (Rennie y Robertson, 2005)

Conclusión

Acorde a lo investigado puedo concluir que, la enfermedad hemolítica del recién nacido afecta considerablemente no sólo al recién nacido en sí si no también la madre, esto debido al acortamiento de los glóbulos rojos causada por el paso transplacentario de anticuerpos materno. Ésta patología comienza en la vida uterina y sin embargo puede llegar a resultar una muerte in utero. Se puede decir que era considerada hace unas décadas una enfermedad frecuente y grave que influía considerablemente en la morbimortalidad perinatal, sin embargo con el pasar del tiempo ha transitado a ser en la actualidad una patología de aparición ocasional cuya incidencia puede estimarse en uno por cada mil nacidos vivos.

Esto se debe a las medidas preventivas que se han venido aplicando para evitar grandes consecuencias e incluso disminuir cada vez más la aparición de casos, ya que hoy en día el interés se centra en la mejora de estas medidas y en la centralización de los casos residuales en centros de referencia para su mejor manejo y tratamiento. Por ende es importante siempre un llevar un control durante el embarazo para poder dar un diagnóstico y tratamiento temprano no sólo de ésta patología sino de cualquier patología o complicación.

Sin embargo hay casos en los que ocurren fallos en la profilaxis y estos son debidos a una isoimmunización anterior al momento del parto que es cuando habitualmente

se realiza. Por ello se llegó a la recomendación de realizar una profilaxis en la 28 semana de gestación en toda madre Rh negativa no sensibilizada.

Bibliografía

Hematología: La sangre y sus enfermedades. (José Carlos Jaime Pérez, David Gómez Almaguer. 4ta Edición)

Referencias

Trabajos citados

- Covas, Medina, Ventura, Gamero y Ernesto Alda. 2007. *Enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO y desarrollo de ictericia grave en recién nacidos de término: factores predictivos precoces*. Argentina-Buenos Aires: Servicio de Neonatología y Bioquímica. Laboratorio Central. Hospital Privado del Sur. Bahía Blanca
- Omeñaca y C De la Camara. 2002. *Enfermedad hemolítica del recién nacido*. España: Asociación Española de Pediatría
- Rodríguez Hernández Maravera, y Gracia Colldeforns. 2004. *Enfermedad hemolítica del recién nacido*. Madrid, España: Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid
- Access Medicina. Ver_ CAPÍTULO 14: *Enfermedad hemolítica del recién nacido*
<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1732§ionid=121014627> (consultada el 02 de Junio de 2018)
- FERRITINA.org. Ver_ *Anemia hemolítica del recién nacido*.
<https://www.ferritina.org/anemia-hemolitica-del-recien-nacido/> (consultada el 02 de Junio del 2018)
- Stanford Children's Health. 2018. Ver_ *Enfermedad hemolítica del recién nacido*
<http://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=enfermedadhemoliticadelrecinnacido-90-P05477> (consultada el 02 de Junio de 2018)

- Rennie y Robertson. 2005. *Textbook of Neonatology Elsevier*. Churchill Livingston

Webgrafía

<http://www.itsup.edu.ec/myjournal/index.php/sinapsis/article/view/107>

<http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/205/250>