



## LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO COMO AFECCIÓN PREVENIBLE. REVISIÓN DE LA LITERATURA

**Autor:** Jessica Claudia Fuentes Tornés<sup>1</sup>, Álvaro Samir Martínez Caise<sup>2</sup>

**Tutor:** Dr. Eduardo Enrique Fuentes Liens<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de 2do año de medicina, Alumno ayudante de Otorrinolaringología.

<sup>2</sup> Estudiante de 1er año de medicina

<sup>3</sup> Especialista de 1er grado en MGI y especialista de 2do grado en Otorrinolaringología. Profesor asistente.

Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo

### **Resumen:**

La eritroblastosis o Enfermedad hemolítica del Recién Nacido es un tipo de anemia hemolítica del feto o del recién nacido, causada por transmisión transplacentaria de anticuerpos específicos de la madre al feto, debido a una incompatibilidad entre el grupo sanguíneo de la madre y el feto. Se revisaron un total de 17 bibliografías de las cuales 5 estaban en idioma inglés y las restantes en español. El presente trabajo tiene como objetivo describir el comportamiento de la eritroblastosis fetal, etiología, síntomas y signos; así como la prevención, diagnóstico y tratamiento actualizado. Las manifestaciones clínicas más importantes son anemia, ictericia y hepatoesplenomegalia; para el manejo de ésta enfermedad, se cuenta con procedimientos diagnósticos y terapéuticos muy avanzados, entre los cuales se destacan la espectrofotometría del líquido amniótico, las transfusiones intrauterinas y las exanguineo transfusiones. El test de Coombs es una prueba muy importante para la detección temprana de la enfermedad.

Palabras clave: Eritroblastosis fetal, Enfermedad Hemolítica, Recién nacido.



### **Summary:**

*Erythroblastosis or hemolytic disease of the newborn is a type of hemolytic anemia of the fetus or newborn, caused by transplacental transmission of antibodies specific to the fetus mother, due to an incompatibility between the blood group of the mother and the fetus. A total of 17 bibliographies were reviewed of which 5 were reviewed English and the remaining in Spanish. The present work is to describe the behavior of fetal erythroblastosis, etiology, symptoms and signs; as well as the prevention, diagnosis and treatment updated. The most important clinical manifestations are anemia, jaundice and hepatosplenomegaly; for the management of this disease, it has exchange and radio procedures, very high advanced, and the exchange transfusions and the exchange transfusions. The Temat of Temifiers is a very important test of the disease.*

*Keywords: fetal erythroblastosis, hemolytic disease, newborn disease*

### **Introducción:**

La Enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN), también conocida como La enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido aloinmune o eritroblastosis fetal (HDFN) es una afección inmunológica,<sup>1</sup> mediada por anticuerpos maternos dirigidos contra antígenos de origen paterno presentes en los hematíes fetales. Estos anticuerpos de la madre atraviesan la placenta, sensibilizan los hematíes fetales y provocan hemólisis de los glóbulos rojos. En casos muy graves, el feto puede desarrollar hidropesía fetal y morir en el útero por falla cardíaca congestiva, secundaria a la anemia hemolítica. Ocurriendo una destrucción de los glóbulos rojos (RBC) del recién nacido o del feto por los anticuerpos de la inmunoglobulina G (IgG) materna.<sup>1,2</sup>

En respuesta a un antígeno fetal se produce la formación de anticuerpos maternos a esto se le denomina isoimmunización. Estos anticuerpos se forman cuando los eritrocitos fetales que expresan ciertos antígenos eritrocíticos que no se expresan en la madre cruzan la placenta y obtienen acceso a la sangre



materna. Esta respuesta de anticuerpos puede ser suficiente para destruir los glóbulos rojos fetales que conducen a la hemólisis, la liberación de bilirrubina y la anemia. La gravedad de la enfermedad en el feto depende de varios factores, incluida la cantidad y la fuerza de los anticuerpos producidos por la madre, la edad gestacional del feto,<sup>3</sup>

Numerosos sistemas de grupos sanguíneos se han implicado en HDFN, incluidos ABO, Rhesus (Rh), Kell, Duffy, Kidd, MNS, Diego.P, Lutheran y Xg.<sup>4</sup> Rhesus y ABO son, con mucho, los más comunes. La incompatibilidad ABO generalmente ocurre en una madre del grupo O con un bebé del grupo A o B, pero la incompatibilidad ABO causa una enfermedad hemolítica menos grave del recién nacido que la incompatibilidad Rh (D).<sup>3,4</sup> Los bebés afectados generalmente son asintomáticos al nacer con anemia ausente o leve y desarrollan ictericia neonatal, que generalmente se trata con éxito con fototerapia.

La EHRN fue considerada hace unas décadas una enfermedad frecuente y grave que influía considerablemente en la morbilidad perinatal, en la actualidad es una patología de aparición ocasional cuya incidencia puede estimarse en 1 por cada 1000 nacidos vivos.<sup>5</sup>

Algunos autores reportan que el primer caso de enfermedad hemolítica del feto fue a finales de 1669,<sup>6</sup> pero el primer caso descrito de esta enfermedad fue en 1909 en Francia, la muerte de unos gemelos que presentaron ictericia e hidropesía sin causa probable lo cual no se pudo relacionar porque aún se desconocían los grupos sanguíneos con la incompatibilidad sanguínea materna; hacia 1932 algunos médicos de esa época asociaron la anemia, la hidropesía y la ictericia con la presencia de eritroblastos en la circulación sanguínea, relacionando toda la sintomatología en una enfermedad común pero sin lograr determinar la fisiopatología y la etiología. No fue hasta el 1940 que Landsteiner y Wiener descubrieron el antígeno Rh estableciendo la etiología y la patogenia de la eritroblastosis fetal.<sup>7</sup>

Nuestro país es pionero en diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la incompatibilidad RH del recién nacido, muchos han sido los logros alcanzados en este sentido, en la actualidad las investigaciones hematológicas han



alcanzado un importante nivel sobre todo en el logro de diagnósticos y métodos terapéuticos en las leucemias y otras hemopatías malignas con la aplicación de biología molecular, sobre todo en tratamientos de leucemias linfoblásticas agudas y trasplantes de médula.<sup>8</sup>

**Problema científico:** La eritroblastosis fetal afecta a 80/100.000 individuos anualmente sobre todo en África y Sudamérica por lo que se hace necesario la vigilancia y el control de esta problemática, teniendo gran importancia el diagnóstico precoz de los factores de riesgo y un control perinatal adecuado para evitar el incremento de los casos.

### **Objetivo General**

Describir el comportamiento de la eritroblastosis fetal, etiología, síntomas y signos; así como la prevención, diagnóstico y tratamiento actualizado.

### **Desarrollo:**

La transfusión de sangre alogénica y el embarazo implican siempre la exposición a un importante número de antígenos capaces de estimular la formación de anticuerpos. La frecuencia con que en la práctica transfusional encontramos unos u otros anticuerpos depende de varios factores como son la prevalencia de los individuos negativos para un antígeno específico, la inmunogenicidad de los diferentes antígenos y la capacidad de respuesta inmune del paciente transfundido o de la mujer embarazada.<sup>4</sup>

Aproximadamente el 10-15 % de los pacientes repetidamente transfundidos terminan generando aloanticuerpos frente a algún antígeno eritrocitario (esta frecuencia aumenta hasta un 30 % en los casos con drepanocitosis). En la población caucasiana las especificidades A, B, D, c, E, e, Kell, Kidd, Duffy y MSs son las asociadas con mayor frecuencia a reacción transfusional hemolítica.<sup>4,9</sup>

La enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido (EHFRN) o eritroblastosis fetal se origina como consecuencia de la destrucción de los hematíes fetales provocada por los aloanticuerpos eritrocitarios IgG de la madre que atraviesan la placenta y reaccionan con antígenos de origen paterno presentes en los hematíes del feto pero ausentes en los maternos.<sup>4</sup>



El factor Rh es una proteína que se encuentra en algunos glóbulos rojos, no presentes en todos los individuos, pero la mayoría de las personas la llevan y son Rh positivas. Los que no son portadoras de esta proteína son Rh negativos.

En la enfermedad hemolítica por Rh el papel del anticuerpo anti-Rh fue aclarado en 1941 por Levine y Katzin, casi todos los casos de eritroblastosis fetal son debido a incompatibilidad ABO o incompatibilidad Rh (o anti-D), solo el 2% se debe a grupos menores tales como: C, c, E, e, Kell, Duffy, etc. La frecuencia de incompatibilidad de parejas por Rh (+) es relativamente alta con respecto a los casos de Rh (-), en relación de 8:1.<sup>10</sup>

La etiopatogenia de esta enfermedad está basada en la incompatibilidad de grupo sanguíneo materno fetal, cuando los eritrocitos fetales poseen antígenos de origen paterno carentes en los glóbulos rojos de la madre. Esto origina el desarrollo de una respuesta inmunitaria en la madre y paso de anticuerpos (del tipo IgG) a través de la placenta.<sup>11</sup> Sin embargo otras bibliografías describen a un grupo de casos en los que no existe incompatibilidad Rh entre madre e hijo en la cual los autores sostienen que se debe probablemente a la existencia de otras incompatibilidades sanguíneas.<sup>11</sup>

Los Factores que condicionan la aloinmunización materna son, el volumen de la hemorragia fetomaterna, el antígeno implicado: mayor o menor capacidad inmunogénica, la expresión homocigota o heterocigota del antígeno, la repetición del estímulo antigénico, la compatibilidad ABO fetomaterna y la capacidad de respuesta inmune materna.<sup>10</sup>

Cuando los glóbulos rojos fetales cruzan la placenta pueden estimular la producción de anticuerpos maternos contra aquellos antígenos fetales no heredados de la madre y considerados, por lo tanto, como extraños. La respuesta con la formación del anticuerpo correspondiente depende, como otros factores, del poder inmunógeno del antígeno, del volumen eritrocitario sensibilizante y de la capacidad de respuesta del organismo materno.<sup>11</sup>

El factor Rh tiene un gran poder antigénico y el volumen de sangre capaz de inmunizar se ha estimado en, por lo menos 0,25 mm si existe concomitantemente compatibilidad de grupos clásicos. Cuando los grupos



clásicos son compatibles, la frecuencia de inmunización al factor Rh disminuye, ya que las aglutininas naturales del sistema ABO eliminan los glóbulos rojos positivos (+) de la circulación impidiendo la inmunización.<sup>10,11</sup>

La enfermedad hemolítica por Rh es rara (1%) en el primer embarazo que involucre a un feto Rh (+), pero la probabilidad de tener un feto afectado aumenta con cada embarazo siguiente, el primer embarazo generalmente se caracteriza por la sensibilización materna a los glóbulos rojos fetales. (ef) Esta sensibilización de la madre también puede deberse a abortos anteriores.<sup>10</sup>

La enfermedad hemolítica del recién nacido es cada vez menos frecuente, sobre todo la incompatibilidad por Rh que casi ha desaparecido por la introducción de la gammaglobulina anti Rh administrada a las pacientes Rh negativas, luego del primer parto, sangrado, aborto, etc., con una otra dosis alrededor del segundo trimestre del embarazo.<sup>12</sup>

### ***Etiopatogenia***

Según la literatura consultada podríamos identificar que esta afección tiene como causa más importante y frecuente la incompatibilidad que puede ser en el sistema ABO cuya evolución es benigna, es causada cuando mujeres del grupo O tienen hijos con grupos sanguíneos A o B; la incompatibilidad en el sistema Rh, el cual es uno de los más complejos por comprender una amplia gama de antígenos, desencadena en el feto de un segundo embarazo o de una madre sensibilizada una hemólisis acelerada seguida de una anemia severa con hiperbilirrubinemia que se manifiesta en las primeras 24 horas de vida.<sup>9</sup>

Esta incompatibilidad de grupo sanguíneo (ABO Y RH) adquiere gran importancia, debido a la gran tasa de morbilidad que presenta, la exposición materna a los antígenos extraños de los hematíes fetales causa la producción de anticuerpos maternos, que destruyen los hematíes fetales, fundamentalmente, en el bazo. El antígeno más frecuentemente implicado es el antígeno D; así como, los antígenos A y B, los casos de enfermedad hemolítica por Rh son hoy en día casos residuales, siendo la causa más frecuente, las isoimmunizaciones frente a los antígenos A o B.<sup>2</sup>



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 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). Y conllevan a la hemólisis de severidad variable.<sup>12</sup>

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 del sistema Rh son Anti-D, -c, -C, -Cw, -Cx, -e, -E, Ew, - ce, - Ces, -Rh32, -Goa, -Bea, -Evans, - LW, como los corroborados en nuestro paciente. Otros sistemas como el factor Kell, Duffy o Kidd tienen también importancia clínica.<sup>12</sup>

Síntomas y sintomatologías presentes en el recién nacido con EHRN:

Las manifestaciones clínicas más importantes son anemia, ictericia y hepatoesplenomegalia en los lactantes no tratados por encefalopatía bilirrubínica

- Anemia: de predominio macrocítico. Con policromatofilia. Reticulocitosis elevada. Eritroblastemia de amplio espectro (desde eritroblastos basófilos hasta ortocromáticos). Se puede acentuar en las horas siguientes al nacimiento.<sup>10</sup>
- Leucocitos: leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda (con promielocitos, mielocitos y metamielocitos).
- Plaquetas: normales. En las formas muy graves pueden estar disminuidas, con manifestaciones clínicas (púrpura trombocitopénica).
- Ictericia: aumenta rápidamente después del nacimiento. Es de tipo indirecto. Si la bilirrubinemia directa sobrepasa los 3 mg/100 ml, indica compromiso hepático.
- Edema: es propio de las formas muy graves, en las que puede llegar a la anasarca. Se acompaña de hipoalbuminemia y está agravada por insuficiencia cardíaca congestiva.



- Visceromegalia: hepatoesplenomegalia de grado variable, a veces muy acentuadas. Se debe principalmente a hematopoyesis extramedular y a insuficiencia cardíaca congestiva.
- Acidosis: se presenta en las formas graves, con distress respiratorio e hipoglucemia. Favorece el daño neurológico de la hiperbilirrubinemia indirecta.<sup>10</sup>

Otros autores encontraron en sus estudios que la mayoría de los recién nacidos no tienen ictericia al nacer porque toda la bilirrubina fetal es aclarada por el hígado materno pero aparece poco después.<sup>7,12</sup>

La ictericia aparece dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento y alcanza el máximo nivel entre el 3<sup>ro.</sup> y 4<sup>to.</sup> días en los neonatos no tratados.<sup>4,10,13</sup> La aparición de la ictericia se debe a la incapacidad del recién nacido para excretar la bilirrubina derivada de la lisis del hematíe. Cada gramo de Hb degradada se transforma aproximadamente en 35 mg de bilirrubina.<sup>9</sup> Una vez separado de la placenta, el recién nacido no es capaz de excretar una carga excesiva de bilirrubina, ya que esta se excreta en forma conjugada con ácido glucurónico, proceso que ocurre a nivel hepático dependiente de la enzima glucoronitransferasa.<sup>9,10,13</sup> En los recién nacidos y prematuros la actividad de esta enzima es baja. Además el hígado fetal es deficiente en 2 proteínas de transporte, X/Y, que son necesarias para el transporte activo de la bilirrubina en los conductos biliares. Concluyendo, la ictericia es el resultado del aumento en la producción de bilirrubina secundaria a la hemólisis y suele agravarse por la inmadurez hepática.<sup>11</sup>

La bilirrubina indirecta es liposoluble e insoluble en agua y circula en plasma unida a la albúmina. Cuando la capacidad de unión a la albúmina es excedida, comienza a aparecer bilirrubina libre en plasma, que difunde hacia los tejidos. Las membranas celulares están compuestas por una bicapa lipídica, lo cual favorece su difusión. El contenido lipídico de las membranas del tejido nervioso es superior al de otros tejidos, lo que explica la alta afinidad de la bilirrubina indirecta por este, y ocasiona alteraciones en la función de las mitocondrias neuronales y por consiguiente muerte neuronal. La acumulación de bilirrubina



en el tejido nervioso da lugar al *kernicterus*. Los infantes manifiestan signos de disfunción cerebral como: letargo e hipertonicidad, adoptan una posición de opistótonos, desaparece el reflejo del Moro, pueden presentarse convulsiones y finalmente arritmia respiratoria y muerte. Alrededor del 10 % de los recién nacidos con signos y síntomas de *kernicterus* no sobreviven, los que sobreviven, luego son niños con retardo intelectual severo, parálisis cerebral, sordera, estrabismo, etc.<sup>11</sup>

Abordando más sobre la anemia que se manifiesta se debe tener en cuenta que el grado de esta depende de la capacidad de la médula ósea para producir hematíes en respuesta al proceso hemolítico.

Al nacer, la mayoría de los recién nacidos se ven relativamente normales, con anemia mínima y discreta hepatoesple-nomegalia. Entre el 45 y 50 % de los recién nacidos afectados no requieren tratamiento, sus cifras de Hb de cordón umbilical oscilan entre 110 y 130 g/L y las cifras séricas de bilirrubina indirecta de cordón no exceden los 340  $\mu\text{mol/L}$  (200 mg/L). Existe un 25-30 % de los recién nacidos donde la anemia es moderada y la eritropoyesis es insuficiente para mantener un adecuado nivel de Hb fetal, el íctero es severo con riesgo de kerníctero, menos en los tratados antes del nacimiento. Cuando la anemia es severa, aparecen fallos orgánicos severos y se desarrolla el *hidrops* fetal. Entre el 20 y 25 % de los fetos en estas condiciones desarrolla un *hidrops* fetal *in útero*, del 10 al 12 % antes de las 34 semanas de gestación y la otra mitad después de esta fecha.<sup>11,12,13</sup>

En cuanto al sexo de los neonatos con Ictericia por Incompatibilidad, algunos estudios demostraron que no hay diferencias significativas, unos hablan que en sus resultados fue un 57 % masculino y 41% femeninos pero otros tuvieron 50/50 de resultados en sus investigaciones, quiere decir que no existe predilección de la enfermedad por un sexo u otro.<sup>2</sup>

### **Diagnóstico**

A la luz de los conocimientos actuales, el diagnóstico de esta enfermedad puede efectuarse con precisión, seguridad y precozmente; es posible incluso hacerlo



antes del nacimiento, por lo tanto, existen 2 tipos de diagnósticos: el prenatal y el postnatal.<sup>11,13</sup>

Diagnóstico prenatal.

Es importante realizarlo lo antes posible, para seguir la evolución del caso. Se debe proceder a:

Recogida del historial precedente.

- a) Obstétrico: historias de partos previos con recién nacidos hidrópicos,<sup>5</sup> ictericia en las primeras 24 horas después del parto, así como abortos en el primer trimestre del embarazo.
- b) Hemoterápico: se debe recoger si la gestante ha sido transfundida con anterioridad y si se conocía su condición de Rh negativo, así como si presentó reacción a la transfusión.
- Evidencias de incompatibilidad sanguínea entre los padres.
  - a) Sistema ABO: cuando la gestante es del grupo O y la pareja A ó B, existen posibilidades de EHPN.
  - b) Sistema Rh: las posibilidades son: cuando la mujer es Rh negativa y esposo Rh positivo, es la condición clásica de Levine y la causa más frecuente de EHPN, además cuando la mujer es Rh positiva y esposo Rh negativo que es la situación inversa a la anterior y cuando los padres son Rh positivos. Hay que proceder al estudio del genotipo de la pareja.
- Evidencias de aloinmunización.
- Evaluación de la gravedad de la EHRN.<sup>11</sup>

Diagnóstico posnatal.

Se puede efectuar:

Clínicamente: a partir del aspecto físico del recién nacido. Se puede encontrar palidez, taquicardia y taquipnea debido a la anemia. La taquipnea puede deberse también a derrames pleurales o hipoplasia pulmonar; la hepatoesplenomegalia secundaria al fallo cardíaco o debido



a la hemólisis extravascular y a la hematopoyesis extramedular; petequias y púrpuras pueden estar presentes por la trombocitopenia, íctero y además pueden constatarse signos neurológicos de la encefalopatía bilirrubínica (letargo, hipotonía). Otros signos incluyen vómitos, llanto de tono alto, fiebre, hipertonía y opistótonos.

- Inmuno hematológicamente: es muy completo porque confirma el diagnóstico, evalúa la gravedad y establece la conducta a seguir.<sup>11</sup>

### Prueba de Coombs

Si la madre ha comenzado a generar anticuerpos es necesario realizar una prueba indirecta de antiglobulinas o Test de Coombs indirecto.<sup>14</sup> Es una prueba no invasiva que se realiza a través de una muestra de sangre de la gestante en el primer trimestre, en la octava o novena semana y además se repite en el segundo trimestre a las 26 semanas de embarazo.

Una prueba de Coombs indirecta puede usarse para determinar si hay anticuerpos al factor Rh en la sangre de la madre. En este caso:

- Un resultado normal (negativo) significa que la madre no ha producido anticuerpos contra la sangre del feto. Una prueba de Coombs negativa indica que, en la actualidad, el feto no corre riesgo de tener problemas relacionados con incompatibilidad de Rh.
- Un resultado anormal (positivo) significa que la madre ha producido anticuerpos a los glóbulos rojos del feto y está sensibilizada. Sin embargo, una prueba de Coombs positiva solamente indica que existe la posibilidad de que un feto Rh positivo sufra daños. Una prueba positiva no puede indicar qué cantidad de daño fetal ha ocurrido o es posible que ocurra.<sup>14</sup>

Si los resultados de la prueba muestran que las cantidades de anticuerpos están aumentando durante el embarazo, es posible que el feto tenga un mayor riesgo de sufrir daños. Un feto con sangre Rh negativo no resultará dañado, incluso si la madre está sensibilizada.<sup>11,14</sup>



## **Tratamiento**

La terapia fetal no invasiva terapéutica consiste en tratar las enfermedades fetales a través de la madre. Hay que evaluar los efectos potenciales deletéreos en la madre y requieren monitorización frecuente de niveles terapéuticos.<sup>15</sup>

La inmunoglobulina Rho (D) es una preparación de anticuerpos que contienen IgG humana contra el antígeno Rho (D) de los glóbulos rojos. La inmunoglobulina Rho (D) se usa para la prevención de la enfermedad hemolítica Rh del recién nacido.<sup>10</sup>

La administración de inmunoglobulina Rho (D) a madres Rho (D) negativas en el momento de la exposición al antígeno, como el nacimiento de un niño Rho (D) positivo, bloquea la respuesta inmune primaria a las células extrañas. Por lo tanto, los anticuerpos maternos contra las células Rh positivas no se producen en embarazos posteriores y se evita la enfermedad hemolítica del neonato.<sup>10</sup>

RhoGAM debe administrarse a las 28 semanas ya que tiene una vida media de aproximadamente 12 semanas y cubre a la madre hasta el término o 40 semanas, y después del parto si el recién nacido es Rh positivo. Una dosis estándar de RhoGAM (0.3 mg) erradicará 15 ml de glóbulos rojos fetales. Esta dosis es adecuada para un embarazo de rutina.<sup>10,11</sup>

En casos de sangrado ante parto, traumatismo abdominal, amniocentesis o desprendimiento de la placenta donde se transfiere más sangre del feto a la madre de lo normal, la dosis estándar de 0.3 mg de RhoGAM puede no ser suficiente. Se debe realizar una prueba de Kleihauer-Betke que determina la cantidad de glóbulos rojos fetales en la circulación materna. Si la cantidad de glóbulos rojos fetales es mayor que la que puede eliminarse con la dosis única de RhoGAM, se deben administrar dosis adicionales.<sup>10</sup>

La cordocentesis y la medición de la hemoglobina fetal se utilizan para evaluar la gravedad de la anemia cuando los dopplers de MCA están elevados. La hemoglobina fetal es dos desviaciones estándar por debajo del valor medio para la edad gestacional. Un nivel de hemoglobina de más de 7 g / dL por debajo de la media normal para la edad gestacional o hidrops (nivel de hemoglobina real



de menos de 5 g / dL). Un hematocrito de menos del 30% también puede usarse como umbral para la transfusión fetal.<sup>10</sup>

### **Pronóstico**

El pronóstico de esta enfermedad ha mejorado significativamente debido a un enfoque multidisciplinario hacia el diagnóstico y el tratamiento. El equipo de enfermeras y médicos ahora tiene las herramientas y el testamento no invasivo, que cuando se realiza prenatalmente provocará un reconocimiento y tratamiento tempranos y mejorará la atención del paciente.<sup>15</sup> Pero a pesar de esto se puede generar un aumento en las complicaciones de la enfermedad debido a indisiplinas de la paciente al no asistir a las citas orquestadas por el médico, no cumplir con las medidas que se le indican y no realizarse las pruebas necesarias.

En general, se recomienda que a toda mujer embarazada se le realice en forma rutinaria, estudios de grupo sanguíneo, Rh y cribado de anticuerpos mediante la prueba de Coombs indirecto, para descartar problemas de sensibilización. La gravedad de la enfermedad hemolítica del RN por isoimmunización Rh varía desde leve a severa y puede ser evitada con la administración de gamma globulina anti Rh luego de cualquier hemorragia, aborto o primer embarazo y alrededor de la semana 28 de gestación.<sup>10</sup>

El seguimiento obstétrico es importante con pruebas serológicas y estudios de líquido amniótico. La evaluación de la historia perinatal, es el primer paso a considerar por parte del pediatra encargado de atender al hijo de una madre inmunizada. En sangre de cordón se determina inmediatamente hematocrito, hemoglobina, grupo, Rh, prueba de Coombs y otras determinaciones necesarias. Debe estar preparada sangre, de las mismas características que las descritas para el feto y cruzada con la madre. De acuerdo con los datos clínicos y severidad del cuadro se realiza fototerapia intensiva y recambio sanguíneo de acuerdo a normas establecidas.<sup>12</sup>

Generalmente se indica cuando los valores de Hb en sangre de cordón son < de 10 g/L o la bilirrubina > 5 mg/dL. Se ha demostrado una efectividad considerable con el uso de fototerapia intensiva, aun en casos de ictericia



hemolítica, también se sugiere en algunos casos la administración de fenobarbital y más recientemente de metaloporfirinas, aunque sin consenso universal. Estos niños pueden presentar anemia tardía (entre las 4-6 semanas de vida), que habrá que vigilar en particular en aquellas formas que no han precisado recambio sanguíneo y en las que la hemólisis ha seguido actuando más tiempo, como es el caso de nuestro paciente estudiado.<sup>12,16,17</sup>

Las experiencias llevadas a cabo en los años 60, partiendo de la hipótesis de que la isoimmunización podría prevenirse mediante la administración de anticuerpos específicos, llevó a la recomendación universal de esta medida con una drástica reducción en la aparición de nuevos casos. Sin embargo todavía se observan casos de hemólisis debido a la omisión de la profilaxis al momento del parto y /o luego de abortos, biopsia corial, o sangrados vaginales.<sup>10,12</sup>

El embarazo generalmente es seguido por un equipo multidisciplinario que incluye a la enfermera obstetra. Estos profesionales deben asegurarse de que las mujeres embarazadas no desarrollen eritroblastosis fetal, porque es prevenible. Durante todo el embarazo, el título de anticuerpos se sigue aproximadamente cada 4 semanas. Mientras permanezca por debajo de 1:16, el embarazo puede manejarse expectante. Sin embargo, si excede 1:16, la amniocentesis en serie debe iniciarse tan pronto como 16 a 20 semanas.<sup>10</sup>

En la primera amniocentesis, las células fetales se pueden recolectar y analizar para el antígeno Rh para determinar el estado Rh fetal. Si es negativo, el embarazo puede seguirse expectante. Sin embargo, si el feto es Rh positivo, se analiza la anemia fetal, utilizando mediciones Doppler de la arteria cerebral media fetales (MCA). Se demostró hace más de una década que en los fetos anémicos hay un mayor flujo sanguíneo al cerebro, por lo tanto, el Doppler MCA mide la velocidad sistólica máxima (PSV). En fetos con mayores mediciones de PSV, la preocupación por la anemia fetal merece pruebas más invasivas y un posible tratamiento.<sup>10</sup>



## **Epidemiología**

La introducción de la inmunoprofilaxis postnatal en 1970 redujo la incidencia de aloinmunización RhD materna del 14% al 1% o 2%. Posteriormente, también se inició la inmunoprofilaxis prenatal que redujo aún más la aloinmunización RhD al 0.1%.<sup>10</sup>

La incidencia de incompatibilidad Rh varía según la raza y el origen étnico. Aproximadamente el 15% de los blancos son Rh negativos, en comparación con solo del 5% al 8% de los afroamericanos y del 1% al 2% de los asiáticos y los nativos americanos. Entre los blancos, una mujer Rh negativa tiene una probabilidad aproximada del 85% de aparearse con un hombre Rh positivo, el 60% de los cuales son heterocigotos y el 40% de los cuales son homocigotos en el locus D.<sup>10,12,17</sup>

## **Conclusiones**

La eritroblastosis fetal se comporta de manera controlada en países desarrollados o con buen control prenatal, tiene como causa fundamental la incompatibilidad del sistema ABO entre la madre y el feto; encontramos la ictericia, la hidropesía y la anemia como signos primordiales para el diagnóstico positivo; la prevención y el control adecuado son los pilares fundamentales del tratamiento.

## **Recomendaciones**

Exhortamos a estudiantes y médicos en general continuar con la vigilancia prenatal, perinatal y posnatal; así como la profilaxis y la prevención de enfermedades que pueden desde cierto punto de vista ser controladas.



### **Referencias bibliográficas:**

1. Bi, Shao-Hua, et al. "Rh-incompatible hemolytic disease of the newborn in Hefei." *World journal of clinical cases* 2019; 7(20): 3202-3207.
2. Vizueta-Chávez CA, Lopez Silva BO, Balon-Benavides JE, Zambrano-Bonilla RH. Rh incompatibility in pregnancy. 3;(4), oct, 2017, 32-46, [acceso 11 de diciembre 2019]. Disponible en: <http://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/index>.
3. Nassar, GN, Cristin W. Eritroblastosis fetal.(2019). Consultado 12 nov 2019. Disponible en: <http://europepmc.org/article/MED/23118814>.
4. Moraleda Jiménez JM. Pregrado de hematología. 4ta edición: Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia; 2017.
5. Fonseca Joya M D, Murcia-Alarcón Á C, Pardo-Reyes Y P, Cruz-Rubio S, MerchanNuri Andrea. "Frecuencia y procedencia del antígeno Kell en mujeres donantes de sangre durante los años 2016-2017 Rev. Méd. Risaralda 2019; 25 (1): 30-32
6. Fazal S, Satheesh M, Anupriya MK, PoornimaAP. Combination of anti-G and anti-D antibodies in alloimmunized pregnant female causing severe hemolytic disease of the newborn. *J ClinNeonol*2017;6:254-8. [acceso 11 de diciembre 2019]. Disponible en: [http://www.jcnonweb.com/doi:10.4103/jcn.JCN\\_129\\_16](http://www.jcnonweb.com/doi:10.4103/jcn.JCN_129_16).
7. ShyamSundar M., Bhardwaj R, and Shobhna G. Hemolytic disease of newborn: Can think beyond Rh (D) and ABO incompatibilities. *J ClinNeonol*2017;6:37-9. [acceso 11 de diciembre 2019]. Disponible en: <http://www.jcnonweb.com/doi:10.4103/2249-4847.199756>.
8. V Congreso Latinoamericano de Medicina tropical. La ciencia y la tecnología en Cuba. Conferencia de la doctora Rosa Elena Simeón Negrín. Palacio de Convenciones, La Habana.
9. Albuja Aguilera DE, Pozo Díaz KG. Frecuencia de eritroblastosis fetal en recién nacidos que presentan hiperbilirrubinemia en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora de Quito, 2015. Tesis doctoral. PUCE; 2017.



10. Esteban Salmoral G, Federico Antunovic A, Hernán Reyes O, Lionel Reguera E. Eritroblastosis fetal Revista de Posgrado de la 6ta Cátedra de Medicina. N° 172 – Agosto 2007
11. López de Roux MR, Cortina Rosales L. Enfermedad hemolítica perinatal. RevCubanaHematolInmunolHemoter. Ciudad de la Habana sep.-dic. 2000
12. Montoya Ferrer R, Lorenzo González BC, Ávila Sánchez EA. Enfermedad hemolítica del recién nacido por isoimmunización a grupos sanguíneos menores. Un casopocofrecuente. *MULTIMED* 20.3 (2016): 623-629.
13. Mustafa A, et al. Is the Antiglobulin Test a Good Marker for Predicting the Development of Hemolytic Disease of the Newborn in ABO Incompatibility? *Pediatrics&Neonatology*; 57(5) (2016): 449.
14. Individuals and Families, Health and Wellness, Temas de Salud, Prueba de Coombs indirecta
15. Dezerega V et al. Terapia fetal. Desde sus inicios hasta el estado del arte. *Contacto Científico* 9.2 (2019).
16. Insuena A, Behnked EQ, Carrillo J. Enfermedad Hemolitica prenatal: manejo de la embarazada RhD. Rev. Chil. ObstGinecol.
17. Yucra Campos JW. Prevalencia de ictericia neonatal patológica asociada a incompatibilidad de grupo sanguíneo tipo ABO y Rh, en recién nacidos a término. Hospital regional Guillermo Díaz de la vega Abancay; 2017.