

11237



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**División de Estudios de Posgrado e Investigación**

**Facultad de Medicina**

**Hospital Infantil de México "Federico Gómez"**

**Estudio comparativo de enfermedad hemolítica del recién nacido por isoimmunización a grupos Rh y ABO en neonatos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez**

**TESIS**

Que presenta el:  
**Dr. Rodrigo Vázquez Frías**

Para obtener el Diploma de la Especialidad de:  
**Pediatría Médica**

Asesora:  
**Dra. Mónica Villa Guillén**



México, D. F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Estudio comparativo de enfermedad hemolítica del recién nacido por isoimmunización a grupos Rh y ABO en neonatos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de México  
Federico Gómez**

**ASESORA:** Dra. Mónica Villa Guillén

**TESISTA:** Dr. Rodrigo Vázquez Frias.

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"**

México D.F. a 20 de septiembre de 2004

ASESORA DE TESIS:



---

**Dra. Mónica Villa Guillén**  
Jefe de servicio de Terapia Intermedia  
del departamento de Neonatología  
del Hospital Infantil de México  
"Federico Gómez"



*Y.R. Peña*

SUBDIRECCION DE  
ENSEÑANZA

2004

Tesista:



---

**Dr. Rodrigo Vázquez Frias**





## **AGRADECIMIENTOS:**

A la doctora Mónica Villa Guillén con toda la admiración y respeto hacía una mujer exitosa en todos los ámbitos de su vida. Gracias por su gran paciencia y dedicación para la supervisión y enriquecimiento invaluable de esta tesis y por todas las enseñanzas otorgadas durante mi formación pediátrica.

Al doctor Héctor Carrillo por las palabras precisas en el momento justo!

Gracias a todos los que conforman el Hospital Infantil de México Federico Gómez, tanto a los niños pacientes, como a los adultos con corazón de niño que hacen de ésta la mejor institución en que uno puede desarrollarse en el aspecto profesional y humano.

## DEDICATORIAS

A Marcos, ¡una más!

A "Maco" por recordarme día a día que no hay nada más importante en la vida que la sonrisa e inocencia de un niño.

A mis Padres por toda la confianza y apoyo otorgados durante mi formación profesional. Gracias por los principios y valores que forjaron en mí.

A mi abuelita Ana por su cariño entrañable y confianza incondicional. Te quiero mucho.

A Silvia y Alejandro por ser quienes son, por demostrarme que cuento con ustedes y que siempre estaremos juntos. Sientan suyo éste éxito mío.

A Edgar mi hermano y confidente. Por siempre amigos en las buenas y en las malas.

A Brenda y Susana, mis amigas de la infancia, gracias por su cariño.

A Marco y Adriana, mis nuevos hermanos, por hacer felices a los míos.

A Vicky por sus cuidados y cariños de toda la vida.

A Tere Fortoul por su amistad incondicional. Gracias por siempre creer en mí.

A mis cómplices del hospital Bernie, Deno, Edu, Glen, Juan, Oli, Paco y Sandro, por su gran amistad y GRANDES momentos vividos, los recordaré por siempre!

## ÍNDICE

	Página
Introducción	1
Antecedentes históricos	2
Incompatibilidad a Grupo Rh	3
Incompatibilidad a Grupo ABO	7
Incompatibilidad a otros grupos	10
Manifestaciones clínicas de la enfermedad hemolítica por incompatibilidad a grupo sanguíneo.	10
Diagnóstico de incompatibilidad a grupo sanguíneo.	12
Tratamiento de enfermedad hemolítica por Incompatibilidad a grupo sanguíneo.	17
Planteamiento del problema	23
Objetivos	23
Metodología	23
Resultados	26
Discusión	37
Conclusiones	46
Bibliografía	47

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad hemolítica de recién nacido (EHRN) es una entidad en donde los eritrocitos fetales se recubren de aloanticuerpo IgG de origen materno, dirigido contra un antígeno de origen paterno presente en las células fetales y ausente de las células maternas. Las células recubiertas de IgG sufren una destrucción acelerada, antes y después del nacimiento, en donde la severidad clínica de la enfermedad puede variar desde la muerte intrauterina hasta las anomalías hematológicas, detectadas solo si la sangre de un lactante aparentemente sano es sometida a pruebas serológicas. Aunque se han identificado más de 60 antígenos capaz de producirla, se relaciona principalmente con el antígeno D del grupo Rh y con la incompatibilidad debida a los factores ABO. Antes del advenimiento de la antiglobulina D, la principal causa de enfermedad por incompatibilidad de grupo sanguíneo era por el complejo Rh, actualmente el de mayor frecuencia es el ABO (1). El objetivo del presente estudio fue analizar la enfermedad hemolítica del recién nacido debido a incompatibilidad a grupo sanguíneo presente en nuestro centro, la frecuencia de cada uno de los principales tipos de antígenos eritrocitarios como causa de la misma, factores asociados, estudios de laboratorio, así como el tratamiento requerido de los recién nacidos que fueron atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México, de enero de 1999 a diciembre de 2003.

## ANTECEDENTES HISTORICOS

En 1609, la partera *Louyse Bourgeois*, describió en la prensa laica francesa el nacimiento de gemelos. El primero, fue una niña hidrópica que murió a las pocas horas del nacimiento. El segundo gemelo fue un niño, que nació bien, pero en las primeras horas de vida presentó un íctero intenso y en posición de opistótonos falleció. <sup>(1)</sup>

Los pioneros en el estudio científico <sup>(2)</sup> de la ictericia datan del siglo XVIII, con las observaciones de Baumes, el cual describió a 10 recién nacidos con ictericia. En 1847, Hervieux realiza descripciones clínicas y anatomopatológicas en pacientes ictericos. Muchas de sus observaciones siguen vigentes hasta la fecha, como son, la naturaleza esencialmente benigna de la ictericia en la mayoría de los casos, la aparición de la ictericia después del 2º a 4º día de vida y desaparición entre la 2ª y 4ª semana y la progresión cefalocaudal de la misma. Describe así mismo, coloración amarilla del tejido cerebral en 31 de los 44 casos de autopsia de pacientes que cursaron con ictericia. En algunos casos los cerebros estaban uniformemente teñidos mientras que en otros, algunas regiones presentaban mayor pigmentación que otras. Sin embargo, toca a Johannes Orth, asistente de Virchow, hacer en 1875 la descripción clásica de lo que hoy conocemos como kernícterus. Otros casos similares fueron descritos, hasta que en 1882, *Ballantyne* los reunió en una entidad nosológica denominada *Hidrops foetalis universalis*.

En 1904, Christian Schmorl acuña el término kernícterus junto con la descripción de 280 autopsias en neonatos. Él sugiere que la coloración amarilla a nivel de los ganglios basales no es simplemente atribuida a la saturación del tejido con los pigmentos biliares, sino a la unión de dichos pigmentos a elementos estructurales específicos en el tejido. En 1932, *Diamond, Blackfan y Batty* unificaron todos estos síndromes en una entidad que llamaron *Erythroblastosis foetalis*.

En 1939, *Levine y Stetson* reportaron una reacción postransfusional en una mujer después del parto de un niño hidrópico. La madre presentó una hemorragia posparto y fue transfundida con sangre de su esposo. *Levine* demostró que la paciente tenía un anticuerpo que aglutinaba las células del esposo y postuló que se había inmunizado contra un antígeno fetal heredado del padre <sup>(1)</sup>. *Landsteiner y Wiener* determinaron el antígeno responsable y realizaron experimentos donde reportaron que el suero procedente de conejos previamente inmunizados con células rojas de monos *rhesus* contenía un anticuerpo que aglutinaba el 85 % de los hematíes de sujetos caucasianos. Tales sujetos fueron llamados *rhesus*

positivos (Rh positivos). El 15% restante presentaba células que no aglutinaban con este suero y a estas se les llamó *rhesus* negativos (Rh negativo). Este experimento sirvió de marco a la inmunohematología moderna. *Levine* y otros usando el suero anti-Rh de Landsteiner y Wiener, determinaron que las pacientes reportadas en 1939 eran Rh negativas y que tenían un anticuerpo anti-Rh que aglutinaba los hematíes de sus esposos e hijos, demostrando así la etiología de la enfermedad.

En 1945 es introducida por Wallerstein la exanguinotransfusión para el tratamiento de la enfermedad hemolítica grave del recién nacido. En 1947, Louis K. Diamond y cols. <sup>(3)</sup>, describieron la cateterización de la vena umbilical y la transfusión de reemplazo como tratamiento para la eritroblastosis fetal. En 1958, Cremer y colaboradores observaron que la exposición de niños prematuros a la luz del sol o luz azul fluorescente producía una disminución de la concentración sérica de la bilirrubina <sup>(4)</sup>.

La enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) también conocida como la eritroblastosis fetal es consecuencia del paso a través de la placenta de anticuerpos maternos activos contra los antígenos de los eritrocitos fetales, lo que conduce a un aumento del ritmo de destrucción de éstos últimos <sup>(5)</sup>. Aunque se ha disminuido su incidencia, sigue siendo una causa importante de anemia e ictericia en el recién nacido, a pesar del desarrollo de un método de prevención de la isoimmunización maternos por los antígenos Rh <sup>(6)</sup>. Se han identificado mas de 60 antígenos eritrocitarios diferentes capaces de provocar una respuesta inmunitaria en un receptor adecuado, pero este trastorno se relaciona principalmente con el antígeno D del grupo Rh y con la incompatibilidad debida a los factores ABO <sup>(7)</sup>. En muy raras ocasiones <sup>(8)</sup>, la enfermedad hemolítica puede deberse a los antígenos C o E o a otros antígenos eritrocitarios, como C<sup>w</sup>, C<sup>x</sup>, D<sup>u</sup>, K (Kell), Duffy, S, P MNS, Xg, Lutheran, Diego y Kidd. Los anticuerpos anti-Lewis nunca causan esta enfermedad. <sup>(9)</sup>

## **INCOMPATIBILIDAD A GRUPO Rh**

La incidencia de la isoimmunización materna al Rh, depende de la frecuencia génica del Rh en la población de estudio. Para México se estima que aproximadamente 1% de la población indígena y cerca de 3% de la población mestiza es RhD negativo.<sup>(10)</sup> Existen amplias variaciones locales derivadas de la mezcla génica, ya que el fenotipo Rh negativo no es de origen amerindio.<sup>(11)</sup>

La información sobre la enfermedad hemolítica por anti-D es escasa en México;<sup>(12)</sup> aunque se sabe que la isoimmunización apenas representa

0.33% de las tasas de mortalidad perinatal, se desconoce su prevalencia. Sin embargo, se tiene información de que en población caucásica la probabilidad de isoinmunización materna con fetos Rh incompatibles ocurre entre 9 y 22% de las mujeres en riesgo <sup>(13)</sup>. A pesar de los serios problemas de subregistro que existe en los informes hospitalarios, se sabe que la prevalencia de isoinmunización al RhD ha declinado significativamente, a partir de la introducción de nuevas modalidades de tratamiento en la década de los setenta. Así, entre 1970 y 1979, en mujeres sajonas, la tasa cruda de isoinmunización disminuyó de 9.1-10.3 a 1.4 casos por 1 000 nacimientos. La enfermedad hemolítica isoinmunitaria debida al antígeno D es unas tres veces mas frecuente en los individuos de raza blanca que en los de la raza negra <sup>(8)</sup>.

El riesgo para la salud perinatal de las mujeres Rh negativo, ocurre cuando están embarazadas y su feto es Rh positivo. Así, si no se toman las medidas de prevención correspondientes, entre 1 y 2% de estas mujeres resultarán isoinmunizadas en la etapa prenatal; aproximadamente 5-15% presentarán esta alteración al momento del nacimiento de su bebé, y de 3 a 6% lo harán después de un aborto.<sup>(14)</sup> No obstante, la amenaza de aborto rara vez se asocia a la isoinmunización, pues en menos de 10% de los casos se documenta hemorragia fetomaterna significativa.<sup>(15)</sup> Sin embargo, entre 2 y 5% de las pacientes se isoinmunizarán después de una amniocentesis o una aspiración de vellosidades coriónicas.<sup>(16)</sup> Con la cordocentesis no se tiene establecida con precisión la magnitud del riesgo de sensibilización.<sup>(17)</sup>

Utilizando la prueba de resistencia a la elución ácida de la hemoglobina fetal, se ha demostrado que ocurre hemorragia fetomaterna en el 3% de las embarazadas en el primer trimestre, en el 12% durante el segundo, en el 45% en el tercer trimestre y en el 64% inmediatamente después del parto,<sup>(18)</sup> y es mayor si el nacimiento es por cesárea. Los antígenos Rh están bien desarrollados entre los 30 y 45 días de la gestación. <sup>(19,20)</sup>

Los determinantes antigénicos del Rh, son transmitidos genéticamente por cada progenitor, determinan el tipo de Rh y dirigen la producción de una serie de factores de grupos sanguíneos (C, c, D, d, E y e). Cada uno de esos factores puede inducir una respuesta inmunitaria específica en determinadas condiciones; el 90% de los casos son debidos al antígeno D, y el resto al C o al E. En el sistema Rh hay al menos 43 antígenos además de los descritos.

No todas las mujeres Rh negativas que tienen hijos de hombres Rh positivos se inmunizan. Se plantea que entre el 25 y 30 % de las mujeres D-negativas son no respondedoras, <sup>(18,21)</sup> el resto es catalogado como respondedoras. La razón por la cual mujeres con riesgo no desarrollan esta sensibilización,

todavía no está clara. Existen teorías que apuntan hacia una supresión de células T, inducción de un estado de tolerancia por pequeñas cantidades de antígenos y la posibilidad de que si estén inmunizadas pero que existan bajos títulos de anti-D que no pueden ser detectados por los métodos de diagnóstico disponibles. <sup>(19)</sup>

Se ha demostrado que el genotipo paterno influye en la inmunización materna por el antígeno; Mollison, Engelfriet y Contreras en 1987 probaron que los individuos con haplotipos R2 (DcE) predominan en la aloinmunización sobre los individuos con haplotipo R1 (DCe). <sup>(22)</sup>

La incompatibilidad ABO confiere cierta protección parcial contra la inmunización por Rh <sup>(20,21,23)</sup>. La incidencia de inmunización por Rh, 6 meses después de un parto ABO incompatible, con un feto además D-positivo, es entre el 1,5 % y el 2 %.<sup>19</sup> La protección parcial puede ser resultado de la hemólisis intravascular rápida de los eritrocitos ABO incompatibles. Las células D-positivas se destruirían en el bazo por los macrófagos presentes en este órgano, antes de que se monte una respuesta anti-D. Esta protección es solo frente a la inmunización primaria contra el antígeno D. No ocurre así una vez que la madre está sensibilizada.

La respuesta primaria se produce a continuación de la primera exposición a un antígeno extraño. Es una respuesta débil y lenta. El estímulo para producirla debe ser lo suficientemente intenso y mayor como para producir una respuesta secundaria a dicho antígeno. En esta etapa de la respuesta inmune los anticuerpos que se producen son de tipo IgM y pueden aparecer tan tempranamente como a las 4 semanas después del estímulo; usualmente la respuesta oscila entre 8 y 9 semanas. <sup>(18,21)</sup> El anticuerpo IgM no atraviesa la placenta, por eso en el caso de un primer embarazo con feto D-positivo y sin evento aloinmunizante anterior, el niño no se afecta. Una vez que la respuesta primaria se ha desarrollado, basta con un pequeño estímulo para que se desencadene la respuesta secundaria. Esta puede ocurrir después de la exposición de cantidades pequeñas como 0,03 mL de sangre D-positiva. <sup>(18,21)</sup> El título de anticuerpos se eleva a las 48 horas y alcanza su punto máximo a los 6 días.

Hay pruebas de que la intensidad del estímulo antigénico y la modalidad de la aloinmunización condicionan la producción de subclases de IgG. La mayoría de los casos presenta más de una subclase de IgG, pero son predominantes las IgG1 y las IgG3. <sup>(18,19,21)</sup> Las IgG2 y las IgG4 sensibilizan a los hematíes fetales, pero no disminuyen su vida media debido a la poca o ninguna unión a los receptores Fc de los macrófagos y a la no activación del sistema del complemento. La IgG1 pasa a la circulación fetal a las 26 semanas de gestación. Por sus características produce una anemia más



intensa y de forma precoz, aunque *in vitro* sea menos hemolítica que la IgG3. La IgG3 pasa a la circulación fetal entre las 28 y las 32 semanas de gestación y produce anemia de forma tardía e hiperbilirrubinemia en el recién nacido. La capacidad de la IgG3 de unirse a los receptores Fc de los macrófagos es mayor que la de los anticuerpos IgG1. En experimentos *in vitro* se ha comprobado que la IgG3 es más potente y letal que la IgG1; <sup>(1)</sup> probablemente se deba a que el aclaramiento de células Rh positivas es causado por menos moléculas de IgG3 anti-D que de IgG1 anti-D. La EHRN causada por IgG3 sola, se observa con menor frecuencia y los títulos de anticuerpos anti-D son más bajos y el cuadro clínico moderado, caracterizado por anemia tardía e hiperbilirrubinemia en el recién nacido. La combinación de estas 2 subclases produce una enfermedad hemolítica del recién nacido más severa. <sup>(18,21)</sup>

Las células rojas fetales recubiertas de IgG actúan como opsoninas para las células efectoras (monocitos y/o macrófagos) a la fagocitosis o provocando la activación del sistema de complemento. La fagocitosis puede ser parcial o completa. En el caso de la fagocitosis parcial, los eritrocitos fetales recubiertos por anticuerpos pierden fragmentos de membrana y se produce una disminución de la relación entre la superficie de la célula y el volumen, se convierten en esferocitos con pérdida de la deformabilidad y son destruidos en el bazo.

La posibilidad de que con el primer hijo afectado tras la sensibilización la madre pueda perder la capacidad de tener hijos Rh (+) obliga a prevenir urgentemente esa sensibilización cuando ello sea posible. Dicha prevención consiste en la inyección a la madre de la gammaglobulina anti D, la cual comenzó en 1965 <sup>(8)</sup>. La afectación fetal en gestaciones posteriores puede prevenirse mediante la administración a la madre de una dosis elevada de globulina inmune Rh0(D) en las 72 h posteriores al parto, ya que la producción de anticuerpos no suele iniciarse en la mujer embarazada no sensibilizada previamente hasta después del parto. Este preparado debe administrarse después de cada embarazo, ya finalice en el parto, en gestación ectópica o en aborto. Los anticuerpos anti-Rh que aporta el preparado hacen que se destruyan los eritrocitos fetales presentes en sangre materna antes de que puedan sensibilizar su sistema inmune.

## **INCOMPATIBILIDAD MATERNO-FETAL AL GRUPO ABO**

Los primeros casos de enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad a grupo ABO (EHRN-ABO) fueron descritos por *Halbretch* en 1944. Existe una gran discordancia en la frecuencia de ésta, con una mayor incidencia en Latinoamérica; una posible explicación es la presencia de infecciones frecuentes en la población con bacterias que presentan antígenos con reactividad cruzada con los grupos químicos de especificidad A ó B, además ha sido ampliamente demostrada la presencia de sustancias A ó B en el medio ambiente, abarcando un amplio espectro antigénico que comprende bacterias, alimentos, vacunas y parásitos. <sup>(24,25)</sup>

En aproximadamente el 15% de los embarazos se produce una incompatibilidad ABO <sup>(26)</sup>, aunque la enfermedad clínicamente significativa es rara, esto se debe a que existe un desarrollo incompleto de los antígenos eritrocitarios ABO en el recién nacido además de que las sustancias A y B no son exclusivas de la membrana eritrocitaria y sólo una pequeña fracción de IgG que cruza la placenta se unirá a los hematíes fetales <sup>(27)</sup>.

La incidencia de EHRN-ABO es de 7 a 8 por 1000 recién nacidos vivos (RNV), siendo entonces un poco más de tres veces más frecuente que la EH por Rh (1-2 por 1,000 RNV)<sup>(28,29)</sup> y es variable según la población estudiada. En diferentes estudios, la incidencia fue menor en la población caucásica que en la población negra <sup>(29)</sup> y que en ciertas poblaciones de América central <sup>(30)</sup>. En otro estudio, la población árabe presentó una incidencia similar a la población negra pero con una gravedad mayor que en la población europea <sup>(31)</sup>. En el estudio de Romero y cols. <sup>(32)</sup>, hecho en población mexicana, reportaron que hubo una prevalencia de incompatibilidad a grupo ABO similar a la reportada en la literatura.

La frecuencia fenotípica promedio para el grupo ABO en México es del 65% para el grupo O, 25% del grupo A, 8.6% del grupo B y 1.4% del grupo AB. La negatividad del RhD es del 3.1% de la población.<sup>(33)</sup> La incompatibilidad por grupo ABO se produce casi exclusivamente en madres de tipo O, dado que los anticuerpos apropiados producidos por madres A o madres B son sobre todo anticuerpos IgM que no atraviesan la placenta. La ictericia de la incompatibilidad ABO heteroespecífica suele aparecer en las primeras 24-72 horas tras el nacimiento, más tarde que la de la incompatibilidad Rh.

En la genética del grupo ABO <sup>(34)</sup> intervienen 3 genes alomórficos independientes denominados A, B y O que se sitúan en un mismo locus del cromosoma IX. Los genes A y B son codominantes y producen enzimas que actúan como transferasas específicas, capaces de transformar una sustancia presente en todos los hematíes denominada sustancia H, fijando sobre ella un azúcar que le confiere la especificidad antigénica final A o B (la sustancia H se transforma en Ag A o en Ag B). El gen O parece ser amorfo, puesto que no expresa ningún producto, ni siquiera en estado homocigoto, y por esta razón no produce modificación de la sustancia H, por lo cual en los individuos de grupo cero, hay grandes cantidades de dicha sustancia H. La sustancia H es el producto de la transformación de una sustancia precursora como resultado de la acción de una enzima producida por el sistema genético, constituido por dos alelos H y h, no se conoce en que cromosoma. El gen H es dominante y de muy alta frecuencia, mientras que el gen h se considera silencioso o amorfo, ya que no genera producto. Los individuos con genotipo HH o Hh producen la enzima que transforma la sustancia precursora en sustancia H mientras que los individuos hh no producen dicha enzima y por este motivo son incapaces de modificar la sustancia precursora, por lo que los genes del sistema ABO no pueden expresarse en ellos por falta de sustancia H, que es donde actúan; a estos individuos, fenotípicamente se los considera BOMBAY, presentando de manera constante en el suero, anticuerpos anti A, anti B y anti H, por lo que solo pueden recibir sangre de otro bombay.

Cada individuo hereda 2 genes del sistema ABO, uno de cada progenitor, los cuales determinan que antígenos están presentes en los hematíes. Del fenotipo A pueden distinguirse 2 subgrupos principales A1 y A2 que dan expresión de 2 alelos. Ambas formas antigénicas son reconocidas por los anticuerpos anti A naturales del grupo B y del grupo O, aunque los A1 reaccionan mas intensamente que los A2. <sup>(34)</sup>

En casi todos los casos de incompatibilidad ABO, el grupo sanguíneo de la madre es O y el del recién nacido es A o B. La sensibilización anti A es más frecuente, pero la sensibilización anti B suele producir una enfermedad hemolítica más grave. Aunque el feto puede desarrollar anemia intrauterina, ésta no es casi nunca lo suficientemente grave como para causar hidropesía fetal o muerte intrauterina. El problema clínico principal es el desarrollo de una hiperbilirrubinemia significativa después del nacimiento.

Brouwers y otros demostraron la presencia de las 4 subclases de IgG en el suero de 39 madres. <sup>(35)</sup> El mecanismo hemolítico en este tipo de enfermedad está encuadrado en el de lisis citotóxica inducida por células fagocíticas, realizada particularmente en el bazo. Brouwers demostró que

el complemento no es activado por los anticuerpos IgG anti-A o anti-B en la enfermedad hemolítica por incompatibilidad a grupo ABO. (36)

Desde el punto de vista serológico, el estudio de la EHRN-ABO presenta ciertas particularidades; si se utilizan técnicas serológicas sensibles, siempre es posible encontrar pequeñas cantidades de IgG anti-A o anti-B unidas a la membrana de los eritrocitos de los hijos en aquellos embarazos con incompatibilidad ABO (37). En un estudio (7) cuyo objetivo fue comparar dos técnicas inmunohematológicas para el diagnóstico serológico de incompatibilidad ABO tan sólo el 8,2% de los casos presentaron una prueba de antiglobulina directa (PAD) positiva mientras que el 57,7% de los casos estudiados con PAD negativa presentaron un eluío positivo. La explicación de este hecho se debe a la diferente sensibilidad de las técnicas serológicas. La PAD que se practica de forma rutinaria permite detectar entre 100 y 500 moléculas de IgG por eritrocito y entre 400 y 1.100 moléculas de C3d por eritrocito. La elución, en cambio, es un procedimiento que interfiere en la unión no covalente entre antígeno y anticuerpo y que mantiene este último unido a la membrana del hematíe. De esta forma, la unión se rompe y el anticuerpo queda libre, aumenta su concentración y se facilita su identificación (38,39,40,41,42).

El método más sensible y satisfactorio para su estudio es tratar el suero de la madre con sustancias reductoras como el ditioneitol (DTT) y el 2-mercaptoetanol (2-ME), que inactivan los anticuerpos IgM y luego se determina el título de IgG anti-A, anti-B mediante la prueba de antiglobulina indirecta (PAI) con el reactivo de Coombs mono-específico anti-IgG. Empleando este método, un título de 512 o más alto fue definido como muy sugestivo de enfermedad hemolítica por grupo ABO. (22) Contreras plantea que empleando esta técnica un título de 64 o más es indicativo de EHRN por grupo ABO.(43) Como pueden existir diferencias en cuanto al valor crítico del título por encima del cual este es sugestivo de EHRN-ABO, cada laboratorio debe determinar el valor crítico de esta prueba, y ajustarlo a sus condiciones de trabajo.

Desde el punto de vista analítico, el estudio del hematocrito de la sangre de cordón también puede poner de manifiesto la incompatibilidad ABO. En el estudio mencionado(7), los casos con incompatibilidad ABO presentaron un valor de hematocrito inferior que los casos sin incompatibilidad con una diferencia estadísticamente significativa. Otros estudios han demostrado en muestras de sangre de cordón con incompatibilidad ABO unos valores inferiores de hemoglobina así como valores mayores de reticulocitos y bilirrubina cuando se compararon con muestras sin incompatibilidad ABO (44). Además, otros autores han descrito reacciones hemolíticas en prematuros transfundidos con hematíes isogrupo

aunque la PAD fuera negativa <sup>(45)</sup>. Esto se debe a que, en prematuros, la prueba de la antiglobulina directa y el eluido casi siempre son negativos; sin embargo, puede existir un anticuerpo libre detectado por la prueba de la antiglobulina indirecta frente a eritrocitos A1 o B, que provoque hemólisis de los hematíes A1 o B transfundidos. El análisis conjunto de estos hechos demuestra que, si bien la enfermedad hemolítica ABO grave es infrecuente, un pequeño grado de destrucción eritrocitaria siempre existe, y cuando tal destrucción provoca anemia sintomática y se indica la transfusión de hematíes, éstos siempre deben ser de grupo O.

### **OTROS ANTÍGENOS**

Generalmente, menos de un 2% de lactantes con enfermedad hemolítica tienen isoinmunización causada por anticuerpos de los grupos sanguíneos de incidencia menor. Sin embargo, dado que los casos producidos por incompatibilidad Rh han decrecido espectacularmente desde que se instituyó el uso de anticuerpos bloqueantes, el porcentaje de contribución por incompatibilidades con los grupos sanguíneos menos frecuentes es más elevado.

Los anticuerpos contra los antígenos menores implicados con muy poca frecuencia en la enfermedad hemolítica del recién nacido son: Anti-K, -k, -Ku, -Kpa, -Kpb, -Jsa, -Jsb, -Fya, -Fy3, -Jka, -Jkb, -M, -N, -S, -s, -U, -Vw, -Far, -Mv, -Mit, -Mta, -Mur, -Hil, -Hut, -Ena, -PP1Pk, -Lua, -Lub, -Lu9, -Dia, -Dib, -Yta, -Ytb, -Doa, -Coa, -Wra. <sup>(1)</sup>

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO**

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad hemolítica del recién nacido son el resultado del grado de hemólisis y de producción compensatoria de eritrocitos del feto. En general mientras más intensa es la reacción, más graves son las manifestaciones clínicas y mayor el riesgo de daño del SNC causado por la hiperbilirrubinemia. <sup>(1)</sup>

La mayoría de los recién nacidos no tienen ictericia al nacer, porque toda la bilirrubina fetal es aclarada por el hígado materno. La ictericia aparece dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento y alcanza el máximo nivel entre el 3ro. y 4to. días en los neonatos no tratados.<sup>(19)</sup> La aparición de la ictericia se debe a la incapacidad del recién nacido para excretar la bilirrubina derivada de la lisis del eritrocito. Cada gramo de Hb degradada se transforma aproximadamente en 34 mg de bilirrubina. <sup>(6)</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 glucoroniltransferasa. <sup>(6)</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 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. 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, el cual aunque es un diagnóstico histopatológico, se puede sospechar el mismo. 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 grave, parálisis cerebral, sordera, estrabismo, etc. <sup>(23)</sup>

El grado de anemia 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 hepatoesplenomegalia. 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, la ictericia es grave con riesgo de kerníctero, menos en los tratados antes del nacimiento. Cuando la anemia es grave, aparecen fallos orgánicos graves 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>(21)</sup> Originalmente se pensaba que el *hidrops* fetal estaba causado solo por el fallo cardíaco; hoy se conoce que no es del todo así. Debido a la hemólisis grave, se produce una eritropoyesis extramedular extensa, asumiendo este papel el hígado, bazo, riñón y glándulas suprarrenales. Los cordones hepáticos y la circulación hepática están afectados por los islotes de eritropoyesis, y como consecuencia de esto ocurre una obstrucción portal

y umbilical que origina hipertensión portal. Todo lo anterior provoca interferencias en la función del hepatocito. La producción de albúmina disminuye, lo cual repercute sobre la presión coloidosmótica plasmática, que desciende y da lugar al desarrollo de edema generalizado, ascitis, derrame pericárdico y pleural (anasarca).<sup>(18,19,21)</sup> La teoría del daño hepático en la patogénesis del *hidrops* fetal explica la inconsistente relación entre el *hidrops* y el grado de anemia de algunos fetos. Aunque la mayor parte de los fetos hidróticos presenta una anemia grave, algunos tienen niveles de Hb por encima de 7 mg/dL, en contraste otros fetos que no son hidróticos tienen niveles de Hb mucho menores, por ejemplo, 2.5mg/dL.<sup>(21)</sup>

## **DIAGNOSTICO DE INCOMPATIBILIDAD FETO-MATERNA**

El abordaje diagnóstico que se hace para el diagnóstico de incompatibilidad fetomaterna debe empezar desde el período prenatal y debe de incluir la historia clínica, antecedentes importantes de hermanos con misma patología. La determinación de grupo sanguíneo a la madre desde el período prenatal es indispensable en todas las mujeres gestantes. De principal importancia será la duración del embarazo, debido a la asociación de prematuridad con la presentación de ictericia y el riesgo de kernícterus.

Toda gestante Rh negativa o positiva se deben investigar los anticuerpos irregulares; inicialmente a través de pruebas de tamizaje (prueba de antiglobulina indirecta, PAI) y cuando el resultado sea positivo, se deberá investigar especificidad y el título. Cuando el título de anti-D sea inferior a 1/16 hasta el final de la gestación, hay pocas posibilidades de muerte fetal neonatal; la enfermedad hemolítica perinatal será, por lo regular, leve o moderada. Pueden existir diferencias en cuanto al valor crítico del título, por lo que cada laboratorio deberá determinar el valor crítico de esta prueba, ajustándolo a sus condiciones de trabajo. Cuando la investigación de anticuerpos irregulares significativos sea negativa, es necesario repetirla a las semanas 12, 20, 28, 32 y a los 15 días antes de la fecha probable del nacimiento. No se han definido bien los títulos críticos para anticuerpos diferentes del anti-D. <sup>(1)</sup>

Al evaluar al neonato con ictericia, es importante determinar si ha existido alguna enfermedad inexplicable durante el embarazo que pueda indicar la presencia de infección congénita, aunque la mayoría de los niños tendrán algún grado de hiperbilirrubinemia directa. Los neonatos cuyas madres han sufrido preeclampsia o diabetes mellitus también están predispuestos a presentar ictericia. Está bien reconocido que un embarazo previo puede resultar en sensibilización a antígenos sanguíneos con una

isoimmunización del feto, pero frecuentemente se olvida que los abortos espontáneos o inducidos tienen un potencial similar, sobretodo si no se les ha aplicado inmunoglobulina anti-Rh. La presencia de fiebre materna, ruptura prolongada de membranas o evidencia de amnioítis aporta datos para incluir a la sepsis neonatal en el diagnóstico diferencial, aunque la mayoría de los niños tendrán algún grado de hiperbilirrubinemia directa. El progreso en el trabajo de parto y el parto mismo deben de conocerse o investigarse, debido al que el trauma durante estos períodos o la utilización de fórceps o extracción con ventosas de succión pueden resultar en sangre extravasada en los tejidos del recién nacido, incrementando la producción de bilirrubina.

La necesidad de reanimación y la valoración de Apgar nos aportarán datos para asfixia perinatal, lo que ocasiona hipoxia, acidosis y un incremento en el riesgo de encefalopatía bilirrubínica. Debido a que los neonatos con anemia hemolítica congénita pueden estar ictericos desde los primeros días de vida, una historia familiar de ictericia, anemia, enfermedades de la vesícula biliar o esplenectomía será útil en el diagnóstico. La ocurrencia de ictericia en un hermano anterior puede indicar la presencia de anemia hemolítica o de otros problemas familiares, como anomalías congénitas del hígado o fibrosis quística.

El tiempo de inicio de la ictericia puede ser útil, ya que cuando ésta se presenta antes de las 24 horas de vida indica que existe una tasa incrementada de hemólisis, más frecuentemente asociada a isoimmunización. Para investigar la posibilidad de que la circulación enterohepática sea una causa importante del problema, el ingreso calórico y de líquidos del niño deberán de ser determinados, así como la presencia de vómito, retraso para evacuar meconio o una falla para subir de peso después de la pérdida normal inicial de éste. Si la ictericia se inicia poco después en el período neonatal, será importante saber si el niño es alimentado con leche materna o con fórmula, ya que la alimentación con leche materna es la causa principal de ictericia que persiste después de los primeros días de vida.

La exploración física es un factor importante para sospechar la etiología de la hiperbilirrubinemia. La temperatura del niño debe de ser tomada como medición de base ya que la hipotermia o fiebre incrementa la posibilidad de sepsis en el niño icterico. El peso y la talla deben de registrarse ya que un niño pequeño puede indicar que sea prematuro o con bajo peso para su edad gestacional; ambas situaciones están asociadas con incremento en la incidencia de ictericia. Por otro lado el neonato macrosómico puede tener una madre diabética diagnosticada o no, lo que también predisponen a la hiperbilirrubinemia. La circunferencia cefálica debe de



medirse, ya que la microcefalia es comúnmente vista en infecciones intrauterinas, las cuales pueden estar asociadas a ictericia. La presencia de cefalohematoma o equimosis extensas pueden indicar que la hemorragia es la causa de hiperbilirrubinemia. El crecimiento del hígado o del bazo puede indicar la presencia de anemia hemolítica o infección congénita. Una masa abdominal o distensión pueden indicar la presencia de obstrucción intestinal o hemorragia suprarrenal, las cuales son causas raras de ictericia persistente. Finalmente la piel deberá de ser cuidadosamente examinada. La plétora puede indicar la presencia de policitemia, la palidez es un dato para la presencia de anemia y las petequias pueden estar presentes en el neonato con infección congénita, septicemia, o enfermedad hemolítica severa.

En la presencia de ictericia, el grupo sanguíneo de la madre debe de ser determinado para indicar la posibilidad de incompatibilidad a grupo ABO o Rh. Se debe de realizar la prueba de determinación de variantes débiles del antígeno D(D<sup>u</sup>) pues pacientes D<sup>u</sup> pueden ser considerados Rh positivos y tratados como tal; PAI para determinar aloanticuerpos maternos y su especificidad; prueba de rosetas, para determinar si hubo o no paso de eritrocitos fetales a la circulación materna; prueba de Kleihauer-Betke, para cuantificar la cantidad de sangre fetal en la circulación materna y la citometría de flujo para precisar si ocurrió o no hemorragia fetomaterna y cuantificarla. (1,19)

La evaluación del paciente deberá de incluir la determinación de bilirrubinas totales y fracciones, grupo sanguíneo y Rh, prueba directa de Coombs (prueba de antiglobulina directa o PAD), fórmula roja, reticulocitos y frotis de sangre periférica para determinar la morfología de los glóbulos rojos. La determinación de bilirrubinas nos permite conocer con exactitud los niveles sanguíneos y tipo de bilirrubina aumentada. Si la bilirrubina indirecta está aumentada podemos establecer si el grado de hiperbilirrubinemia puede ser considerado fisiológico. El grupo sanguíneo, ABO y Rh, y la prueba de Coombs nos ayudan a precisar si hay isoimmunización. El hematocrito nos ayuda a descartar policitemia o anemia. La cuenta de reticulocitos deberá de realizarse para determinar si existe la presencia de enfermedad hemolítica (inmunológica o no) y el frotis de sangre periférica para determinar la morfología de los glóbulos rojos, como la presencia de esferocitos o fragmentación de los eritrocitos observados en coagulación intravascular diseminada.

Así mismo se deben determinar la albúmina sérica y la relación albúmina/bilirrubina así como la determinación de carboxihemoglobina ya que los niveles de ésta están aumentados en neonatos con hemólisis. (46)

Debido al egreso temprano del binomio madre hijo en algunos hospitales, se ha incrementado la rehospitalización del neonato, principalmente debido a hiperbilirrubinemia. Un pequeño grupo de estos pacientes ha desarrollado kernícterus. La Academia Americana de pediatría ha sugerido una consulta de seguimiento a los 2 ó 3 días de vida para los neonatos egresados antes de las 48 horas de nacidos <sup>(47)</sup>. Algunos estudios <sup>(48,49)</sup> sugieren que los valores de bilirrubina sérica tomados en las primeras 24 horas de vida y que sean mayores de 5 a 6 mg/dL pueden asociarse a elevaciones importantes de bilirrubina en días posteriores que requieran mayor estudio o tratamiento. Bhutani y cols. <sup>(50)</sup> crearon un nomograma para valorar el riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia significativa en la primera semana de vida en neonatos de término o cerca de término, de acuerdo a los valores de bilirrubina sérica total tomadas en las primeras horas de vida (antes de egresarse del hospital). Este riesgo también puede ser determinado con el análisis de bilirrubina tomado por un aparato transcutáneo <sup>(51)</sup>.

En un estudio <sup>(52)</sup> se demostró que el contar con el antecedente de un hermano con ictericia por incompatibilidad a grupo, la cuenta de reticulocitos, Coombs directo positivo son factores predictivos positivos para el desarrollo de enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad a grupo ABO. Así mismo se concluyó que las mediciones de bilirrubina sérica y el uso de valores críticos de 4mg/dl y 6mg/dl a las 6 horas de vida predecirán casi todos los recién nacidos que tendrán hiperbilirrubinemia significativa y aquellos que desarrollarán enfermedad hemolítica grave respectivamente en el caso de isoimmunización por ABO, junto con los antecedentes de hermano.

La fijación de anticuerpos de tipo IgM a los eritrocitos generalmente produce aglutinación. Por el contrario, los anticuerpos IgG se fijan a los eritrocitos (como sucede en la incompatibilidad fetomaterna), pero generalmente no producen aglutinación.

La sensibilización de eritrocitos por IgG puede detectarse mediante la técnica de la antiglobulina (prueba de Coombs), de la cual existen dos tipos: la directa y la indirecta. Ambas tienen el mismo fundamento, las dos detectan el anticuerpo o el complemento unido a la célula. La prueba directa de la antiglobulina es positiva cuando los eritrocitos del paciente han sido sensibilizados en su propio organismo (*in vivo*), mientras que la prueba indirecta de la antiglobulina detecta la sensibilización *in vitro*. En cada caso, el anticuerpo sensibilizante o el complemento actúan como antígeno para el reactivo antiglobulina.

La prueba de Coombs directa o prueba de antiglobulina directa (PAD) es un método simple que se encuentra en la práctica disponible hasta en el

más rutinario laboratorio de serología de modo que se puede practicar a todos los recién nacidos junto con la determinación del grupo sanguíneo y así poder detectar precozmente al grupo que presenta EH. La titulación de la prueba de Coombs no constituye un factor predictivo en el desarrollo de EHRN por ABO. <sup>(53)</sup> Debido a la existencia de menor cantidad y mayor dispersión de sitios reactivos A o B sobre el glóbulo rojo fetal, se puede dar menor sensibilidad a la prueba de Coombs directo y aparecer algunas con resultado negativo.

La prueba indirecta de la antiglobulina (PAI o Coombs indirecto) se realiza incubando el suero de la sangre materna con eritrocito de fenotipo conocido para detectar en aquel anticuerpos dirigidos contra un antígeno eritrocitario específico. También se utiliza para la determinación de fenotipos específicos utilizando un anticuerpo de especificidad conocida e incubando con los eritrocitos maternos para identificar en éstos los antígenos específicos de grupo sanguíneo.

Es importante que los reactivos antiglobulina utilizados contengan anticomplemento, ya que la mayoría de los anticuerpos IgM y principalmente algunos de los anticuerpos de tipo IgG fijan el complemento. Contando con el anticomplemento en la prueba de antiglobulina la sensibilización in vitro detectada por la prueba indirecta es debida a la IgG fijada y/o a Crb. Se ha estimado que se requieren aproximadamente 200 moléculas de IgG unidas a los hematíes para obtener una prueba de antiglobulina positiva, de tal forma que las sensibilizaciones con una concentración de anticuerpos inferior a la referida no serán detectados por el anti-IgG, pero si el anticuerpo causante de la sensibilización fija complemento podrá ser detectada por el reactivo que contenga anti-C3b.

Son bien conocidos los resultados discrepantes de la Prueba de Antiglobulina Directa (PAD) como diagnóstico de enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO, ya que esta puede ser positiva, débil o moderada y aún negativa en niños que presentan enfermedad hemolítica severa. En 1973, *Romano* y otros demostraron que este fenómeno es debido a que existen pocas moléculas de IgG A o anti-B sensibilizando los eritrocitos del recién nacido (menos de 220 moléculas IgG por eritrocito). <sup>(24)</sup> Se ha señalado que usando un método más sensible que el tubo para la PAD, como por ejemplo el autoanalizador, esta es positiva en todos los casos de incompatibilidad ABO, pues esta metodología emplea potenciadores de baja fuerza iónica que pueden detectar niveles entre 8 y 85 moléculas de IgG en la membrana eritrocitaria.<sup>(24)</sup> La elución de anticuerpos de las células rojas del recién nacido para enfrentarlas células A ó B es otra técnica que se aplica en el estudio de esta entidad,

cuando la PAD es negativa. <sup>(22)</sup> También se realiza la prueba de autoaglutinación de glóbulos rojos, la cual es positiva. <sup>(24)</sup>

La prueba de elución consiste en la separación de los anticuerpos fijados a los eritrocitos mediante medios físicos (calor o congelación) o químicos (cambio de pH, éter, xileno, digitonina). El calor constituye el método más eficaz para la elución de anti-A o anti-B de tipo IgG de los eritrocitos de los recién nacidos con EHRN-ABO.

En relación con el recuento de reticulocitos, se citan cifras variables, entre 8 y 15 %. La presencia de microsferocitosis (80 %) es igualmente un hallazgo prominente en los extendidos de sangre periférica, se observan cambios en la curva de fragilidad osmótica, los cuales pueden persistir hasta 2 ó 3 semanas después del nacimiento. <sup>(24)</sup>

### **TRATAMIENTO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA POR INCOMPATIBILIDAD FETO-MATERNA**

El tratamiento de la EHRN ha pasado por varias etapas. Primeramente la inducción temprana del parto comenzó a plantearse como alternativa del tratamiento de los fetos con alto riesgo de desarrollar *hidrops fetalis* después de las 32-34 semanas de gestación. Con la introducción de nuevos métodos para el tratamiento de esta enfermedad esto ha cambiado. <sup>(18,21)</sup> Ya desde 1941, *Levine* y otros mostraron que los recién nacidos se beneficiaban con la administración de sangre Rh negativa; a partir de esta fecha la transfusión de sangre se convirtió en el principal tratamiento de esta enfermedad. Las técnicas para la transfusión se fueron perfeccionando. *Diamond* propuso la transfusión por vía umbilical, en 1947; *Liley* la transfusión intrauterina (TIU) por vía peritoneal; que fue mejorada a partir de 1976 por *Hobbins* y otros en su ejecución, con la introducción de la ultrasonografía dinámica; y finalmente *Rodeck* y otros en 1981 propusieron la vía intravascular para la TIU. <sup>(1)</sup>

El diagnóstico de esta enfermedad puede efectuarse precozmente, es posible incluso hacerlo antes del nacimiento e indicar la transfusión fetal intrauterina como método de salvamento de los fetos con hematocritos (Hto) menores o iguales al 30 %. <sup>(1)</sup>

La meta del tratamiento de la hiperbilirrubinemia es de prevenir que la concentración de bilirrubina indirecta en la sangre alcance niveles en los cuales puede ocurrir neurotoxicidad, mientras se estudia o trata la causa subyacente evitando tratamientos que sean más riesgosos. La ictericia en

el neonato es un problema único, por el riesgo de encefalopatía bilirrubínica a esta edad. En general las dos formas de tratamiento más comúnmente utilizadas son la fototerapia y la exanguinotransfusión. Cada una de ellas reduce la concentración sérica de bilirrubina, la fototerapia por fotoisomerización de la bilirrubina a un producto que se elimine más fácilmente y la exanguinotransfusión por remoción directa. En ciertas circunstancias, la administración de un medicamento como el fenobarbital, el cual induce la actividad de las enzimas hepáticas, puede estar indicado, pero el inicio de acción es lento y puede ocurrir sedación importante.

Uno de los problemas clínicos que más frecuentemente afecta al neonato es la hiperbilirrubinemia asociada con la alimentación de leche materna. Múltiples mecanismos están involucrados, incluyendo la posibilidad de que algunas madres tengan sustancias en su leche que agraven la tendencia fisiológica de la hiperbilirrubinemia. También importante es la posibilidad de que el niño no se esté alimentando lo bastante frecuente o que no consuma el suficiente volumen a la hora de alimentarse. Estos factores incrementan la circulación enterohepática y reducen la cantidad de bilirrubina eliminada en las evacuaciones. Una vez que las otras causas de hiperbilirrubinemia han sido eliminadas, parece razonable asumir que en el neonato alimentado con leche materna y por demás sano tenga ictericia como resultado de alimentarse con seno materno. Ningún tratamiento es requerido a excepción del monitoreo de la concentración sérica de bilirrubina para asegurar que no alcance niveles potencialmente tóxicos. El riesgo de encefalopatía en tales niños es extremadamente bajo. Si la concentración sérica de bilirrubina se acerca a los 20 mg/dL, puede ser juicioso complementar o interrumpir la alimentación al seno materno por 24 horas, sustituyendo por una fórmula apropiada, y volver a medir la concentración de bilirrubina para documentar una disminución adecuada. Tal procedimiento es a la vez diagnóstico y terapéutico. Si existe la preocupación de que la cantidad de leche humana es inadecuada, complementar con una fórmula apropiada por 24 a 48 horas puede tener un efecto saludable. La alimentación frecuente para asegurar una ingesta de líquidos y calorías es importante. La determinación frecuente del peso puede ayudar a determinar lo adecuado de la ingesta.

La fototerapia es innecesaria a menos que las maniobras anteriores fallen y los niveles de bilirrubina sérica excedan los 18 a 20 mg/dL. En el raro caso de un neonato que tenga concentraciones más altas de bilirrubina o que tenga indicios de letargia, succión débil, o su alimentación inadecuada, se deberá realizar un tratamiento más agresivo<sup>(54)</sup>. Los neonatos pretérmino están en riesgo más elevado de encefalopatía. De la misma manera, la presencia de acidosis, hipoxia, hipoglicemia o infección incrementa el



riesgo de kernícterus, por lo tanto, un manejo más agresivo de la hiperbilirrubinemia en neonatos pretérmino está indicado a una concentración más baja de bilirrubina. Al tomar decisiones con respecto a la institución del tratamiento, deben tomarse en cuenta los límites de precisión de las mediciones de laboratorio de la concentración de bilirrubina sérica.

Actualmente existen guías para el manejo de la hiperbilirrubinemia en el neonato de 35 o más semanas de gestación, publicadas por la academia americana de pediatría en el *Pediatrics* de Julio de 2004. (47)

La fototerapia deberá de iniciarse cuando los niveles séricos de bilirrubina, tomados en conjunto con la tasa de incremento de la misma y la edad del paciente, indican la posibilidad de que la concentración de bilirrubina se incrementará a tal punto en que la encefalopatía puede ser posible. La observación clínica de la ictericia no es confiable una vez que la fototerapia ha sido iniciada. La concentración de bilirrubina sérica debe de ser medida repetidamente hasta que se esté seguro que la concentración de la misma esté disminuyendo. Después de suspender la fototerapia, los niveles de bilirrubina deben de ser medidos nuevamente de seis a doce horas, debido a la posibilidad de rebote de dichos niveles. En general, el neonato por demás sano puede ser dado de alta del hospital si el incremento después de la terminación de la fototerapia no excede los 2 a 3 mg/dL. Existen diferentes tipos de fototerapia: convencional con luz fluorescente blanca, azul o verde, halógena, LED (55) (diodos de emisión de luz), fibra óptica, etc. Aunque teóricamente pueden existir diferencias entre ellas, los estudios clínicos no han demostrado aumento de la eficacia sobre la fototerapia convencional aunque sí en menores efectos indeseables. Los efectos indeseables de la fototerapia son: deshidratación, hipertermia, daño ocular, disminución del flujo mesentérico y síndrome de niño bronceado. Esta última se ha reportado con elevaciones de bilirrubina directa en sangre.

La exanguinotransfusión está indicada cuando los valores de bilirrubina séricas han alcanzado una concentración a la cual el neonato está en riesgo de encefalopatía, cuando el recién nacido tiene síntomas iniciales de encefalopatía o cuando la tasa de incremento es tal que se pueden alcanzar concentraciones peligrosas de bilirrubina sérica. Todos los niños con enfermedad hemolítica de recién nacido clínicamente significativa deberán de ser tratados con fototerapia en un esfuerzo para evitar la necesidad de exanguinotransfusión. De la misma manera, todos los neonatos que han tenido una exanguinotransfusión deben de ser tratados con fototerapia para prevenir, si es posible, la necesidad de un segundo procedimiento. Las indicaciones para una exanguinotransfusión de

repetición son las mismas que para la primera. Los estudios reportados por Jackson <sup>(56)</sup> y Watchko y Claassen <sup>(57)</sup> sugieren que los niveles de bilirrubina para realizar exanguinotransfusión en neonatos prematuros no deberán de ser menores que en los neonatos a término debido a la baja incidencia de kernícterus en el primer grupo y el aumento de riesgo de morbimortalidad en éstos. Los efectos indeseables de la exanguinotransfusión son: hipocalcemia, trombocitopenia (sangrados), apnea, bradicardia, enterocolitis necrosante, infecciones transmitidas por la sangre del donador o relacionadas con el catéter (trombosis, hipertensión renovascular, onfalitis, septicemia, nudo del catéter).

Otra alternativa en el tratamiento de los neonatos con hiperbilirrubinemia en el empleo de inductores de la bilirrubin-glucuronil-transferasa. En la literatura existen estudios relacionados con el empleo de estos compuestos, pero muchos de ellos tienen objeciones metodológicas. La administración de una dosis diaria de fenobarbital a la madre, por ocho días, antes del parto ha mostrado ser efectiva para disminuir la concentración de bilirrubina, a dosis de 5 a 8 mg por kilogramo de peso; induce a las enzimas microsomales que favorecen la conjugación y excreción de la bilirrubina indirecta, a la vez que aumenta el flujo biliar. <sup>(58,59,60)</sup>

Algunos autores no observaron efectos secundarios, pero con estas dosis cabe la posibilidad de que haya cierta acción sedativa. El fenobarbital también ha sido objeto de diferentes trabajos cuyos resultados han sido contradictorios ya que encuentran que su eficacia es discutible y en ocasiones menos eficaz que la fototerapia. <sup>(61)</sup>

El clofibrato es también un poderosos inductor de la actividad de la enzima bilirrubin-glucuronil-transferasa y de la síntesis de una de las dos proteínas transportadoras intrahepáticas (Z). Estos dos efectos se han relacionado con aumento en el aclaramiento hepático para la bilirrubina indirecta; el cual puede llegar a ser de hasta de tres veces con respecto al fenobarbital. Algo importante de resaltar es que el ácido clofibrato (compuesto activo del clofibrato) se fija a las proteínas séricas, sin desplazar a la BI unidad albúmina. El clofibrato puede evitar el desarrollo de hiperbilirrubinemia en neonatos a riesgo, sobre todo en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, disminuye los días de fototerapia en los niños, así como el lapso de hospitalización y la necesidad de exanguinotransfusión. No se puede afirmar que el empleo del clofibrato sea completamente seguro, aunque no se han encontrado efectos secundarios atribuibles a su empleo. Este aspecto deberá de ser investigado si se decide administrarlo por mayor tiempo. <sup>(61)</sup>

Otro tratamiento es el uso de la mesoporfirina <sup>(62)</sup>, que es un inhibidor de la producción de bilirrubina. La dosis recomendada es de 6 µmol/kg de peso al nacer, por vía intramuscular. Los efectos clínicos son que reduce el uso de fototerapia y el tiempo para el alta del paciente icterico, así como el número de tomas de muestras en el niño lo que reduce el dolor y "stress" en el neonato, además de que aminora el costo por tratamiento. El mecanismo de acción consiste en ser un inhibidor competitivo de la enzima hem oxigenasa que transforma el grupo hem en biliverdina. La ventaja del uso de mesoporfirina sobre la fototerapia y la exanguinotransfusión es que la primera evita la formación de bilirrubina mientras que los otros dos tratan de disminuirla una vez que ésta se ha formado y pasado a los tejidos. Los efectos indeseables se han limitado a la presencia de eritema en algunos pacientes que han requerido fototerapia.

Otra forma de tratamiento descrita es la de infusión de inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia por isoimmunización, la cual ha demostrado ser un tratamiento efectivo, pero la respuesta al tratamiento varía, <sup>(63)</sup> en algunos estudios se concluye que el uso de IVIG reduce la necesidad de transfusión neonatal en el niño con ictericia hemolítica isoimmune al disminuir la hemolisis. Las dosis múltiples de IVIG paran mejor la hemolisis que las dosis únicas. Pero según la revisión de Cochrane <sup>(64)</sup> del presente año concluye que a pesar de que los resultados muestran una reducción significativa en la realización de exanguinotransfusión en aquellos pacientes tratados con inmunoglobulina intravenosa, la aplicabilidad de los resultados es limitada, requiriéndose estudios mejor diseñados antes del uso rutinario de esta. Existen lineamientos para el suministro de inmunoglobulina intravenosa en recién nacidos a término sanos con prueba de Coombs positiva e incompatibilidad ABO <sup>(6)</sup>:

Primeras 12 horas de vida	BT >12 mg/dl a pesar de uso de fototerapia (4 horas mínimo)
12 a 24 horas de vida	BT > 16 mg/dl a pesar de uso de fototerapia (4 horas mínimo)
24 a 72 horas de vida	BT > 18 mg/dl a pesar de uso de fototerapia (4 horas mínimo)
Criterios adicionales	Hemoglobina total < 13 mg/dl

En la literatura mexicana y universal se menciona que la principal causa de enfermedad hemolítica es debida a la incompatibilidad por grupo ABO, pero existen discordancias en cuanto a la incidencia de ésta, así como al manejo requerido. Son pocos los estudios nacionales que analizan esta problemática. En un estudio <sup>(32)</sup> publicado en el acta pediátrica mexicana



en 1997, se corroboró que la principal causa de de incompatibilidad era debido a grupo ABO.

Existen así mismo problemas para un diagnóstico específico. En un estudio publicado en *Pediatrics* 2003 se concluye que la cuenta reticulocitaria, un Coombs directo positivo así como la presencia de hermanos con ictericia neonatales eran buenos predictores para el desarrollo de hiperbilirrubinemia significativa y enfermedad hemolítica grave del recién nacido. <sup>(52)</sup>

En un estudio chileno en 1989 <sup>(28)</sup> se encontró que la prueba de Coombs positivo se asoció a ictericia precoz, ya que se observó que el 56% y el 40% de los recién nacidos con EH por ABO y Rh respectivamente, la presentan; definida esta como bilirrubinemia mayor de 8% dentro de las primeras 24hrs, resultado similar encuentra Whyte. Después de las 24 horas siguientes al diagnóstico de EH el nivel de bilirrubina sigue aumentando en los RN llegando a un valor superior a 12 mg en el 50% y 80% con EH por ABO Y Rh, porcentajes que son estadísticamente significativos si se compara con el grupo control; similares resultados encontraron Emilfork 28%, Kaplán 35% y Fernández, a pesar de haberse puesto precozmente en fototerapia; siendo ella útil en reducir o prevenir un aumento del nivel plasmático de bilirrubina y también fue beneficiosa en la reducción de la necesidad de exanguinotransfusión .

Su incidencia y severidad no muestran un comportamiento universal, pues en países anglosajones es una entidad clínica muy benigna y es muy raro que el recién nacido requiera de exanguinotransfusión (ET); sin embargo, en países de Sudamérica, el Caribe, Medio Oriente, Asia y África, la incompatibilidad ABO es causa de EHPN severa. Tradicionalmente se considera que la incompatibilidad ABO puede resolverse sin tratamiento o con fototerapia y algunos casos requerirán exanguinotransfusión. Existe gran discordancia ante tal aseveración ya que existen diferencias en cuanto al tratamiento requerido en diferentes estudios.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Uno de los padecimientos que es causa frecuente de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México es el de enfermedad hemolítica del recién nacido debido a incompatibilidad a grupo sanguíneo. De los pacientes que acuden a esta institución con el diagnóstico de EHRN por incompatibilidad a grupo sanguíneo únicamente ingresan a la UCIN aquellos que requieren cuidados intensivos, por lo que el grupo de pacientes con esta enfermedad corresponden a una minoría del espectro de la EHRN, por lo que la evolución clínica de los pacientes así como el tratamiento requerido para la EHRN por incompatibilidad a grupo sanguíneo presenta un comportamiento diferente a lo referido en la literatura médica.

## **JUSTIFICACIÓN**

Conocer los principales aspectos relacionados con la EHRN por incompatibilidad a grupo sanguíneo de los pacientes que son ingresados a la UCIN del HIMFG, tales como antecedentes perinatales, manifestaciones clínicas, comportamiento de las diferentes variables laboratoriales, tratamiento requerido así como secuelas de la misma permitirá una mejor atención y manejo de estos pacientes.

## **OBJETIVOS**

1. Conocer la frecuencia de la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad a Rh y ABO en los pacientes atendidos en la UCIN del HIMFG.
2. Describir antecedentes de importancia, características clínicas, de laboratorio y el tipo de tratamiento requerido para cada una de ellas.
3. Comparar la EHRN por Rh con la producida por ABO.
4. Conocer la frecuencia de hipoacusia neurosensorial que se presenta en este grupo de pacientes.

## **METODOLOGIA**

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo que consistió en revisar los expedientes de neonatos que presentaron enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad a grupo sanguíneo, y que fueron ingresados a la sala de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el período comprendido de 1° enero 1999 a 31 diciembre 2003. Los expedientes de estos pacientes se encuentran en el Departamento de Bioestadística y Archivo Clínico del propio hospital.

Se diseñó una hoja de captura de datos en la cual se recolectan datos generales como fecha y edad al ingreso, antecedentes perinatales, tipo de alimentación diagnósticos al ingreso, exámenes de laboratorio, tratamiento requerido y estudio de potenciales evocados auditivos y de tallo cerebral para valoración de hipoacusia neurosensorial en el grupo de pacientes elegidos.

Con los programas SPSS 12.0 y Primer se realizaron: a) análisis de frecuencias, y b) prueba exacta de Fisher, t de Student o Mann-Whitney para comparar los resultados entre ambos grupos. Se consideró significativa una  $p < 0.05$

Las variables que se consideraron en el estudio fueron:

PESO = se definió como gramos (g) al nacer, se dividió en los siguientes 3 intervalos: menores de 1500g, de 1500 a 2499g, de 2500g o más.

EDAD GESTACIONAL = Definida como la fecha de última menstruación que cuando se registró una diferencia de +/- 2 semanas de gestación (sdg) con la valoración clínica (Capurro o Ballard), se dio el valor de ésta última.

Pretérmino: se dividió en dos grupos, a) menores de 32 sdg y b) entre 32.1/7 a 36.6/7 sdg. Término de 37 a 41.6/7 sdg.

EDAD AL INGRESO = en días de vida extrauterina.

ASFIXIA PERINATAL = considerada cuando la valoración de Apgar fue de 6 ó menos.

ALIMENTACIÓN = tipo de alimento consumido hasta el momento de su ingreso: 1) seno materno, 2) fórmula de inicio, 3) mixta.

INICIO DE LA ICTERICIA = en días, definido como el tiempo en que apareció clínicamente la ictericia.

SEPSIS = definido como la presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica con sospecha de evento infeccioso.

DESHIDRATACION = referido en el expediente como mal hidratación de mucosas y tegumentos. Se valora únicamente la presencia o ausencia de deshidratación.

CRISIS CONVULSIVAS = referidos en el expediente como movimientos anormales de tipo tónicos, clónicos o tónico-clónicos, ya sean parciales o generalizados.

VENTILACIÓN MECANICA = definida como el uso de fase III de ventilación.

ACIDOSIS = definida como la determinación de pH menor de 7.25 en gasometría.

ENCEFALOPATÍA = definido como el desorden cerebral difuso caracterizado por alteración en el estado de conciencia, tono muscular, reflejos de estiramiento muscular, convulsiones y se divide en grado I, II y III dependiendo de diferentes variables clínicas.

HIPOGLUCEMIA = glucosa sérica menor de 40 mg/dL.

PRUEBA DE ANTIGLOBULINA DIRECTA = conocida también como prueba de Coombs directa, detección e anticuerpos de origen materno pegados a los eritrocitos del paciente.

PRUEBA DE ANTIGLOBULINA INDIRECTA = (Coombs indirecto) se realiza incubando el suero de la sangre materna con eritrocito de fenotipo conocido para detectar en aquel anticuerpos dirigidos contra un antígeno eritrocitario específico.

ELUIDO = La prueba de elución consiste en la separación de los anticuerpos fijados a los eritrocitos mediante medios físicos y la determinación de aquellos.

ANTICUERPOS MATERNOS = determinación de anticuerpos anti-A, anti-B o anti-Rh en el suero de la madre.

INCOMPATIBILIDAD MATERNO FETAL = definida en el caso de grupo Rh, como madre Rh negativa (ya sea a D, C o E) e hijo Rh positivo; en el caso de ABO, madre O e hijo A, B ya que en este estudio no se encontró ningún paciente AB.

BILIRRUBINA TOTAL MÁXIMA = definida como el valor máximo determinado durante la evolución del paciente, expresada en mg/dL.

ANEMIA: definida como la determinación de hemoglobina menor de 14.5g% en los pacientes con edad gestacional menor de 28 sdg, menor de 15g% entre 28 y 32 sdg, menor de 13.5g% en mayores de 32sdg en el primer día de vida, menor de 14.5g% entre el 1° y 3° día de vida, menor de de 13.4 g% entre 4 y 28 días de vida.

TIEMPO INGRESO - EXANGUINOTRANSFUSIÓN: en horas y se define como el tiempo transcurrido entre el ingreso del paciente y el momento en que se inicia la exanguinotransfusión.

HIPOACUSIA: de tipo neurosensorial y se divide de acuerdo al umbral en decibeles en superficial, moderada, grave y profunda.

## RESULTADOS

En el período antes mencionado se lograron recolectar 43 casos de neonatos con diagnóstico de enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad a grupo sanguíneo.

De acuerdo al tipo de incompatibilidad presentada en la EHRN, se encontró que el 25% de los casos (n:11) fueron debidos a incompatibilidad al grupo Rh, y el 75% debidos al grupo ABO (n=32, de los cuales 26 debidos al antígeno A y 6 debidos al antígeno B).

En cuanto a la distribución por sexo, el 60% de los casos fueron masculino (n=26) y 40% femenino (n=17).

Según su edad gestacional al nacimiento fueron pretérminos el 23.2% (n=10) y 76.7% de término (n=33), en una distribución de acuerdo a como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Edad gestacional y tipo de isoimmunización. N=43

sdg*	N	%	Incompatibilidad	N (%)
Menor de 32	1	2.3	Rh	0 (0)
			ABO	1 (3.1)
32-36	9	20.9	Rh	2 (18.2)
			ABO	7 (21.9)
≥ 37	33	76.7	Rh	9 (81.8)
			ABO	24 (75)
Total	43	100	Rh	11
			ABO	32

\* sdg = semanas de gestación.

En cuanto al peso se distribuyeron en 3 grupos tal y como se observa en la Tabla 2.

Tabla 2. Peso al nacer y tipo de isoimmunización. N=43

Gramos	n	%	Incompatibilidad	N (%)
Menor 1500	1	2.3	Rh	0 (0)
			ABO	1 (9.1)
1500 - 2499	4	9.3	Rh	1 (9.1)
			ABO	3(9.4)
Mayor 2499	38	88.4	Rh	9 (81.8)
			ABO	29 (90.6)

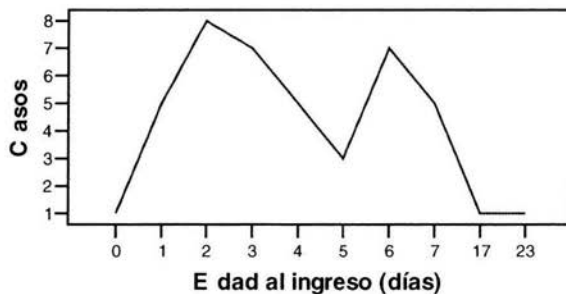
Se realizaron medidas de tendencia central, desviación estándar y rango para las variables de edad al ingreso, semanas de gestación, peso, inicio de ictericia, bilirrubina total máxima y hemoglobina menor según se muestra en la tabla 3. Con estudio de T de student para hemoglobina menor y para ambos grupos sanguíneos una p significativa, principalmente para el grupo A ( $p = 0.000$ ) cuando se comparó con el grupo B, y cuando se comparó con grupo Rh ( $p = 0.018$ ). Para el resto de las variables descritas en la tabla 3 no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 3. Características generales.

	Edad al ingreso (días)	Semanas de Gestación	Peso (gramos)	Inicio Ictericia (días)	Bilirrubina total máxima (mg/dL)	Hb mínima (g%)
N	43	43	43	43	43	43
Promedio	4.5116	38	2996.0465	2.2907	31.41	10.45
Mediana	4	38	3000	1	30.6	10.3
Desviación estándar	4.06713	1.82574	518.71586	3.80981	9.55	1.83
Rango	0 - 23	31.5 - 41	1400 - 4090	0 - 22	15-52	8 - 14

En cuanto a la edad al ingreso se encontró que fluctuó entre 0 y 23 días con una mayor presentación entre 1 y 7 días de vida. Ver Gráfica 1

Gráfica 1. Edad al ingreso.



La determinación de bilirrubina total máxima estuvo en un rango de 15 a 52, con un promedio de 31.41 mg/dL.

Diversas variables que se consideraron podrían modificar la evolución del paciente con EHRN fueron tomadas en cuenta, como antecedentes perinatales, tipo de alimentación, características clínicas a su ingreso, estudios de laboratorio, incluso la presencia de encefalopatía y la

hipoacusia como complicaciones. La tabla 4 nos muestra los resultados obtenidos de estas variables, mostrando el porcentaje de pacientes que presentaron esa característica.

Llama la atención el antecedente de alimentación al seno materno en casi la mitad (48.8%) de los pacientes. Se estableció el diagnóstico de sepsis en base a características clínicas en la cuarta parte de los casos (25.6%). La acidosis se presentó en una tercera parte de los pacientes. Así mismo se ve que la mayor proporción de pacientes presentan niveles de bilirrubina por arriba de 30 mg/dL y que se presentó hipoacusia como complicación en casi la mitad de los pacientes (44.2%).

Tabla 4. Características generales.

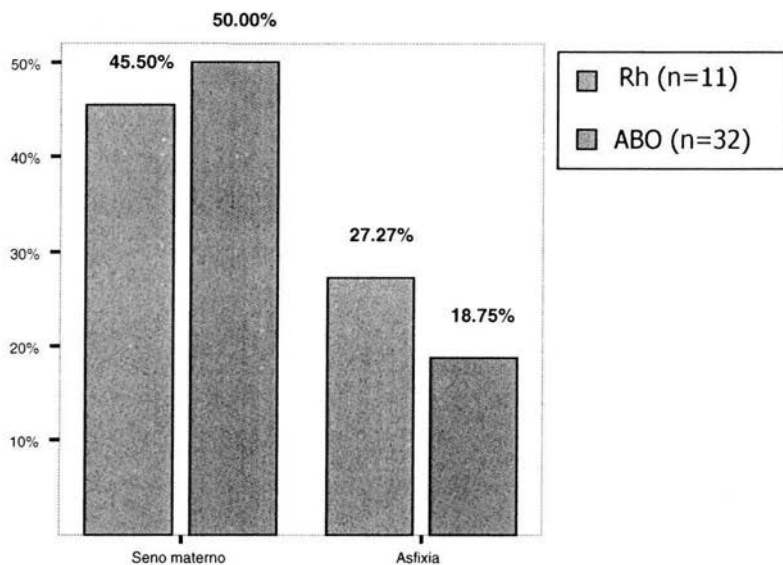
Característica		n	%
Seno materno		43	48.8
Asfixia Perinatal		43	20.9
Sepsis clínica		43	25.6
Encefalopatía		43	39.5
Deshidratación		43	16.3
Crisis Convulsivas		43	9.3
Acidosis		15	33.3
Hipoglucemia		35	25.7
Ventilación mecánica		43	4.7
Bilirrubina Total Máxima (mg/dL)	Menor de 20	4	9.3
	20 - 24.9	8	18.6
	25 - 29.9	11	25.6
	Mayor de 30	20	46.5
Hipoacusia	Total	19	44.2
	Superficial	8	18.6
	Moderada	3	7
	Profunda	8	18.6

De los estudios de laboratorio para determinación de causa de EHRN, el estudio de PAD se realizó en todos los pacientes (n=43). El estudio sólo fue realizado en 2 de los pacientes con resultado negativo en ambas. Se realizó determinación de anticuerpos maternos en 15 de los pacientes con EHRN por ABO con un resultado positivo en todos.

Dentro de los antecedentes de importancia se tomó en cuenta el antecedente de asfixia perinatal y la alimentación al seno materno. Veintiuno del total de los pacientes cuentan con el antecedente de haber sido alimentados al seno materno, el resto fue alimentado con fórmula de

inicio sola o combinada con seno materno. Únicamente 9 de los 43 pacientes tienen el antecedente de asfixia perinatal. Ver tabla 4. Así mismo se hizo una comparación con respecto al grupo de incompatibilidad. Ver Gráfica 2.

Gráfica 2. Seno materno y asfixia por tipo de incompatibilidad.

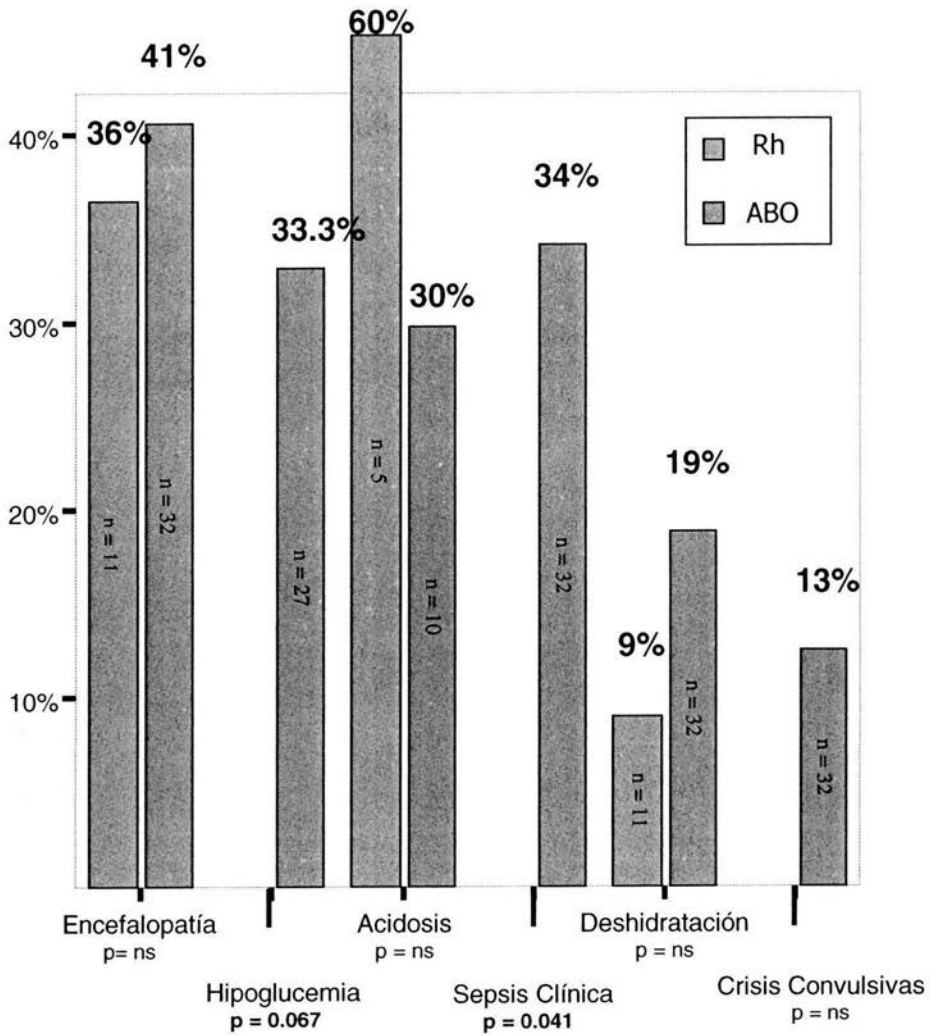


\* p = ns.

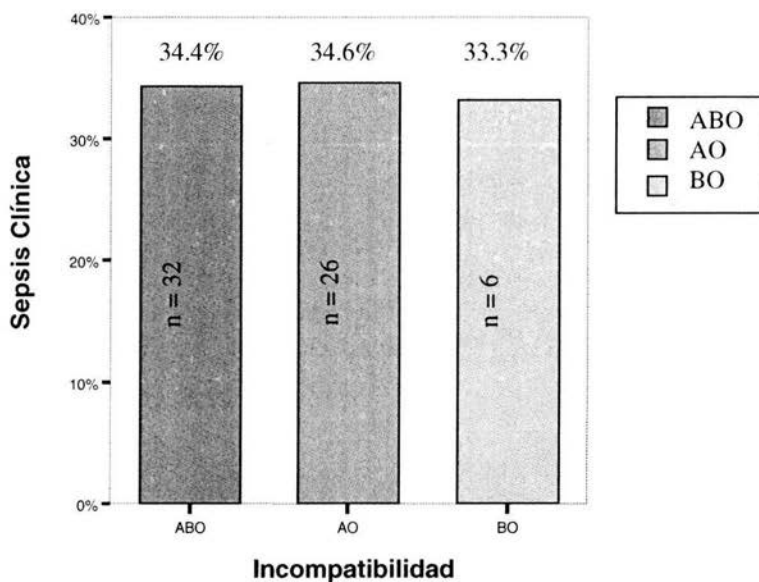
Se estudiaron algunas variables que influyen en la evolución del paciente, tales como deshidratación, acidosis, hipoglucemia, sepsis clínica (ya que en ninguno se tuvo hemocultivo positivo), crisis convulsivas y encefalopatía, cuyos datos se muestran en la gráfica 3, mostrándose la diferencia en cuanto al tipo de incompatibilidad encontrada.



Gráfica 3. Variables por tipo de incompatibilidad.



Gráfica 4. Presencia de sepsis en Grupos ABO, AO y BO.



\* Fisher: ABO/Rh  $p = 0.041$ , AO/Rh  $p = 0.036$ ; BO/Rh y AO/BO  $p = ns$ .

Se realizó prueba de Fisher encontrándose asociación entre sepsis clínica y el tipo de isoimmunización a grupo ABO ( $p=0.041$ ), y cuando se hizo la comparación por grupos de ABO, el grupo A resultó con significativamente mayor porcentaje de sepsis que ABO y B por separado (Ver gráfica 3 y 4) y aunque hipoglucemia y EHRN-ABO presentó una  $p = 0.067$ , lo cual no es estadísticamente significativo se encuentra en los límites y quizá es debido a que la  $n$  del estudio es pequeña. En el resto de las variables del cuadro no fue significativa.

La tabla 5 muestra los diferentes tipos de encefalopatía comparados con el tipo de incompatibilidad encontrada (Rh, AO y BO). De los 11 pacientes con EHRN-RH cuatro cursaron con encefalopatía lo que representa el 36.7%. Trece pacientes de 32 de EHRN-ABO presentaron encefalopatía, es decir un 39.5%. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

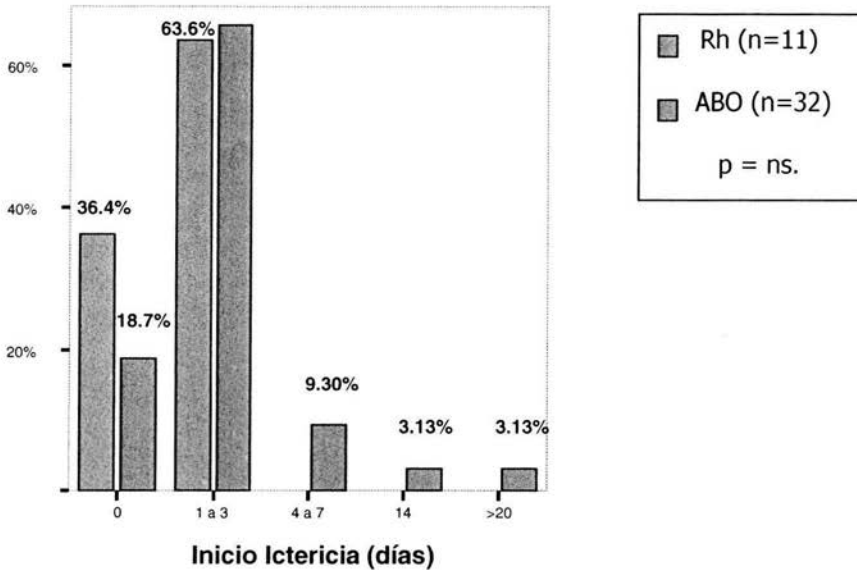
Tabla 5. Grado encefalopatía por tipo de incompatibilidad

		Encefalopatía n (%)			Total
		Sin encefalopatía	Grado I	Grado II	
Incompatibilidad	Rh	7 (63.3)	1 (9)	3 (27.7)	11
	AO	17 (65.4)	4 (15.4)	5 (19.2)	26
	BO	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	6
	ABO	19 (59.3)	6 (18.8)	7 (21.9)	32
Total		26 (60.5)	7 (16.2)	10 (23.3)	43

\* p = ns entre todos los grados.

Dentro de las características de la hiperbilirrubinemia se tomó en cuenta el inicio del fenómeno hemolítico, manifestado como inicio de la ictericia. La gráfica 5 muestra el inicio de la ictericia dependiendo del tipo de incompatibilidad. Se realizó estudio de T-student sin encontrarse estadísticamente significativo para ambos grupos sanguíneos.

Gráfica 5. Inicio de la ictericia por tipo de incompatibilidad.



De los 43 pacientes, 22 presentaron niveles de bilirrubina total (BT) mayor de 30 mg/dL, 16 entre 20mg/dL y 30mg/dL y solo 5 presentaron menos de

20mg/dL. De los 22 que presentaron los niveles de BT mayores de 30mg/dL, 18 correspondieron a incompatibilidad a grupo ABO y sólo 4 a grupo Rh tal y como se muestra en la tabla 6.

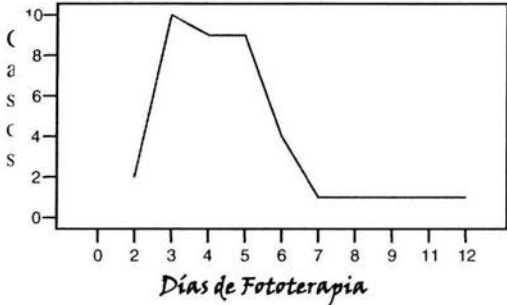
Tabla 6. Bilirrubina total máxima por tipo de incompatibilidad.

INCOMPATIBILIDAD		BILIRRUBINA TOTAL MÁXIMA n (%)		
		Menos de 20	Entre 20 y 30	Mas de 30
D	n=11	0	7 (63.3)	4 (36.6)
AO	n=26	5 (19.23)	6 (23.07)	16 (57.7)
BO	n=6	0	3 (50)	3 (50)
ABO	n = 32	5 (15.6)	9 (28.1)	19 (56.3)

p = ns entre todos los grupos

En cuanto al tratamiento requerido, los 43 pacientes recibieron fototerapia. El tiempo que requirieron tratamiento con fototerapia varió entre 2 y 12 días, con un pico máximo entre los 3 y 5 días, tal y como se muestra en la gráfica 6.

Gráfica 6. Días de fototerapia.



Treinta y cuatro pacientes requirieron exanguinotransfusión; 23 en una sola ocasión, 7 en dos ocasiones y 4 en 3 ocasiones. El número de exanguinotransfusiones dependiendo del tipo de incompatibilidad se expone en la tabla 7.

Tabla 7. Número de exanguinotransfusiones dependiendo del tipo de incompatibilidad.

Incompatibilidad	Exanguinotransfusión n (%)			
	1 ET	2 ET	3 ET	Total
Rh n = 11	8 (72.7)	1 (9)	1 (9)	10 (90.7)
AO n = 26	13 (50)	4 (15)	2 (7.7)	19 (72.7)
BO n = 6	2 (33.3)	2 (37.3)	1 (16.7)	5 (87.3)
ABO n = 32	15 (46.9)	6 (18.8)	3 (9.3)	24 (75)
p = ns entre todos los grupos.				

El tiempo medido en horas que pasó entre el ingreso y la realización de la exanguinotransfusión fue en promedio de casi 10 hrs., con un rango entre 3 y 48 hrs., tal y como se muestra en la tabla 8.

**Tabla 8. Tiempo ingreso - exanguinotransfusión**

	N	Media*	Desviación estándar*	Mediana	Rango
General	34	9.93	8.458	7.75	3-48
RH	10	6.32	2.62	6	3-12
ABO	24	11.44	9.58	8	3-48
AO	19	12.45	10.5	9.5	3-48
BO	5	7.6	2.88	8	3-11

\*expresado en horas

Mann-Whitney p=ns, Rh vs AO p=0.066

**Tabla 9. Edad de ingreso\***

	N	Media	Desviación estándar	Mediana	Rango
General	43	4.51	4.06	4	0-23
Rh	11	3.09	2.0	2	1-7
ABO	32	5	4.48	4	0-23
AO	26	5.35	4.79	4	0-23
BO	6	3.5	2.58	3	1-7

\*expresada en días.

Mann-Whitney p=ns

**Tabla 10. Inicio de la ictericia\***

	N	media	Desviación estándar	Mediana	Rango
General	43	4.51	4.06	4	0-23
Rh	11	1.18	1.68	1	0-3
ABO	32	2.67	4.31	1	0-22
AO	26	2.88	4.72	1	0-22
BO	6	1.92	1.8	1.25	0-5

\* expresado en días  
Mann-Whitney p=ns

**Tabla 11. Hemoglobina mínima\***

	N	Media	Desviación estándar
General	43	10.45	1.83
Rh	11	9.29	1.61
ABO	32	10.84	1.75
AO	26	10.89	1.87
BO	6	10.63	1.2

\* expresada en g/dL  
t student p= ns

**Tabla 12. Bilirrubina total máxima\***

	N	Media	Desviación estándar
General	43	31.41	9.55
Rh	11	29.81	7.52
ABO	32	31.96	10.2
AO	26	31.55	10.39
BO	6	33.7	10.03

\* expresada en mg/dL  
t student p= ns

En 3 casos se dió fenobarbital como tratamiento, el cual sirvió de forma coadyuvante, ya que su indicación fue por la presencia de crisis convulsivas. Solo un paciente fue manejado con IgIV, el cual además requirió 3 exanguinotransfusiones y fototerapia, evolucionando de forma favorable, si presentar hipoacusia posteriormente.

A los 43 casos estudiados se les hizo una (o varias) valoraciones de la audición con estudio de Potenciales Evocados Auditivos y de Tallo

Cerebral (PEATC) en la que 24 quedaron con audición normal, 8 con hipoacusia superficial, 3 moderada y 8 profunda. Los 8 pacientes que presentaron hipoacusia profunda correspondieron a incompatibilidad por grupo ABO. Ver tabla 13.

**Tabla 13. Hipoacusia dependiendo de tipo incompatibilidad**

		Por estudio de Potenciales Evocados Auditivos y de Tallo Cerebral n (%)				Total
		Audición normal	Hipoacusia superficial	Hipoacusia moderada	Hipoacusia profunda	
Incompatibilidad	Rh	8 (72.7%)	1 (9.1%)	2 (18.2%)	0	11
	AO	13 (50%)	6 (23%)	1 (4%)	6 (23%)	26
	BO	3 (50%)	1 (16.6%)	0	2 (33.4%)	6
	Total	24 (55.8%)	8 (18.6%)	3 (7%)	8 (18.6%)	43

Fisher p= ns

De los 8 pacientes con hipoacusia profunda, 6 tuvieron una determinación de bilirrubina total (BT) mayor de 30 y 2 entre 20 y 30. Los 3 pacientes con hipoacusia moderada presentaron BT mayor de 30, con hipoacusia superficial 4 presentaron BT mayor de 30 y 4 entre 20 y 30. Prueba exacta de Fisher muestra asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.035$ ) en relación hipoacusia con hiperbilirrubinemia mayor de 30.

Siete pacientes presentaron complicaciones por la exanguinotransfusión (20%): 5 infecciones de catéter con cultivos positivos, 1 paciente con disfunción de catéter y un paciente con síndrome de vena cava superior con oclusión por trombo por catéter y oclusión total de vena inominada (diagnóstico ecocardiográfico).

El único caso de muerte fue el de un paciente del sexo masculino, con incompatibilidad a grupo sanguíneo ABO (madre O+, hijo A+), con anticuerpos maternos anti A 1:2048, con bilirrubina total de 48 mg%, quien cursó con hipoglucemia al ingreso. Los diagnósticos finales fueron de meningitis, infarto pulmonar en lóbulo superior derecho, necrosis tubular aguda, hepatomegalia congestiva y choque.

## DISCUSIÓN:

Los trastornos hemolíticos neonatales son la principal causa de anemia que aparece en los primeros días de vida. Entre estos trastornos se encuentra la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) por incompatibilidad Rh o ABO. Esta última puede aparecer en el caso de una gestante de grupo O con un hijo de grupo A, B o AB. En nuestro estudio incluimos la incompatibilidad ABO cuando una gestante de grupo O tuvo un hijo de grupo A o B ya que no apareció ningún caso de madre de grupo O con un hijo de grupo AB, así como tampoco madre de grupo A o B, con hijo B ó A respectivamente. La EHRN por Rh o ABO continua siendo un padecimiento de proporción considerable del total de los ingresos a la UCIN, de tal forma casi el 4% de los ingresos corresponden a este padecimiento.

El tipo de incompatibilidad a grupo sanguíneo más frecuente que se encontró en esta serie de neonatos con enfermedad hemolítica del recién nacido fue debido al grupo ABO (75%) comparada con la producida por incompatibilidad a grupo Rh (25%), siendo entonces 3 veces mas frecuente la EHRN-ABO que la EHRN-Rh. Dato que concuerda con lo publicado por la literatura mundial <sup>(28,29)</sup> . Uno de los casos de incompatibilidad a grupo Rh correspondió al antígeno CE y el resto al antígeno D.

El sexo más afectado resultó ser el masculino con un 60% en una proporción de 1.5:1 con el sexo femenino, dato que no concuerda con lo publicado por Grundbacher <sup>(53)</sup> quien refiere que por razones no bien precisadas y que no se estudian en este trabajo, las niñas tienen mayores posibilidades de ser afectadas que los niños en una proporción de 3:1.

El 28% de los pacientes fueron pretérminos, que por razones bien descritas tienen mayor susceptibilidad a presentar hiperbilirrubinemia por inmadurez del hígado para la depuración de bilirrubina <sup>(67)</sup>. El porcentaje de pacientes pretérminos es pequeño si se compara con la proporción de pacientes que se ingresan en general a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) que es de 1:1.5 con respecto a los de término (es decir, un 40%). Una posible explicación podría ser que, como se explica mas adelante, los pacientes que ingresan a la UCIN de nuestra institución son referidos de otros hospitales o, por sus propios medios, acuden al servicio de urgencias. Los pacientes que llegan a urgencias generalmente son pacientes de término, que en el hospital donde nacieron fueron dados de alta. El paciente pretérmino por esta condición no es dado de alta en los primeros días de vida, tiempo que le vale, para que en el caso de que se presente ictericia, ésta sea diagnosticada y tratada y a menos que la evolución del paciente no sea satisfactoria solicitan traslado a esta



institución. La diferencia en proporción de pretérminos ABO y Rh no fue significativa estadísticamente con prueba de Fisher.

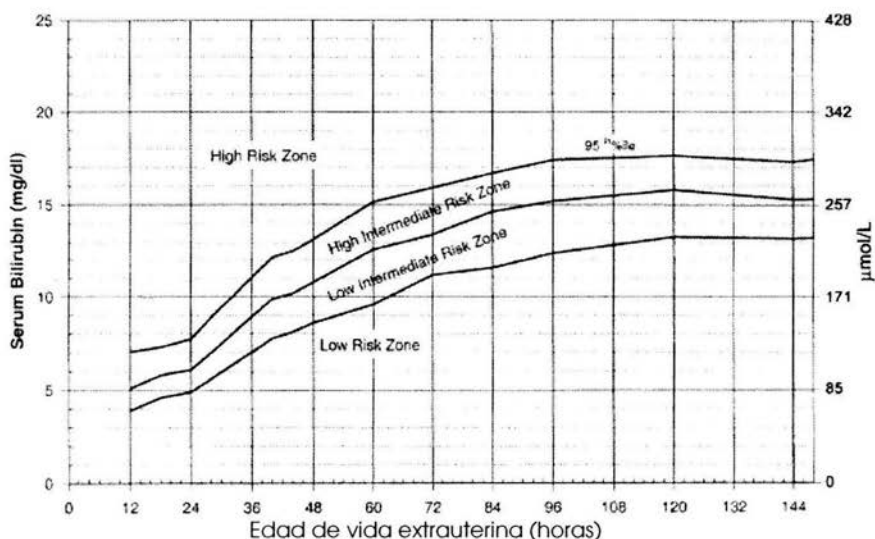
El peso de los pacientes en el 90.6% de los que cursaron con incompatibilidad a ABO y en el 81.8% con incompatibilidad a Rh fue mayor de 2500 gramos, sin ser estadísticamente significativo.

La edad promedio al ingreso fue de 4.5 días, esto debido a que los pacientes que son atendidos en la UCIN del HIMFG son referidos de otros hospitales ya que no se cuenta con un servicio de toco-cirugía en nuestra institución, o bien llegan al servicio de urgencias días posteriores a haber sido egresados de los hospitales donde fueron atendidos al nacer.

El tiempo de inicio de la ictericia en el grupo de los pacientes con incompatibilidad a grupo Rh fue en los primeros 3 días de vida, se observó que el 36.4% lo hizo antes de las veinticuatro horas de vida. El 84.2% de los pacientes con incompatibilidad a grupo ABO presentó ictericia en los primeros 3 días, pero se refiere incluso su inicio en uno de los pacientes hasta el día 22 de vida extrauterina. Si bien se dice en la literatura que el inicio de la ictericia en la EHRN-ABO sucede en los 2 a 3 días de vida<sup>(19)</sup>, de forma similar a lo encontrado; existe la posibilidad de que el egreso temprano del binomio posterior a la atención del recién nacido y la falta de adiestramiento a la madre en cuanto a la identificación de la ictericia sean causas de que no se haya identificado antes el fenómeno icterico.

En este punto la academia americana de pediatría (AAP)<sup>(47)</sup> sugiere realizar una evaluación general de todos los pacientes, previo a su egreso, para subsecuentes riesgos de ictericia neonatal; establecer citas de revisión entre los 3 a 5 días de vida, cuando los niveles de bilirrubina en el neonato son mas altos; dar alimentación al seno materno por lo menos entre 8 a 12 veces al día, lo que va a hacer que se produzca suficiente cantidad de leche y ayudar a mantener los niveles de bilirrubina bajos, así como también proveer información en forma escrita u oral sobre la ictericia neonatal y su identificación. La AAP desarrolló un nomograma para establecer el riesgo en recién nacidos sanos de 36 o mas semanas de gestación con peso al nacimiento mayor de 2000g o recién nacidos sanos de 35 o mas semanas de gestación con peso al nacimiento mayor de 2500g basado en las horas de vida al momento de la determinación de los niveles de bilirrubina. Estos niveles se toman previos al egreso del paciente y se establece en que zona de la gráfica (que se encuentra a continuación) cae el valor y aquellos que excedan la percentil 95 se encuentran en alto riesgo de desarrollo de niveles altos de bilirrubina. Ver gráfica 7.

Gráfica 7. Riesgo para desarrollar altos niveles de bilirrubina.



Debido al egreso temprano del binomio madre hijo en algunos hospitales, se ha incrementado la rehospitalización del neonato, principalmente debido a hiperbilirrubinemia. Un pequeño grupo de estos pacientes ha desarrollado kernícterus. Algunos estudios <sup>(48,49)</sup> sugieren que los valores de bilirrubina sérica tomados en las primeras 24 horas de vida y que sean mayores de 5 a 6mg/dL pueden asociarse a elevaciones importantes de bilirrubina en días posteriores que requieran mayor estudio o tratamiento, pero lamentablemente no contamos con dichos datos en los pacientes de este estudio ya que en casi ninguno de los hospitales realiza este tipo de tamizaje.

Si la ictericia se inicia 2 a 3 días después, durante el período neonatal, es importante saber si el niño es alimentado con leche materna o con fórmula, ya que la alimentación con leche materna es la causa principal de ictericia que persiste después de los primeros días de vida <sup>(19)</sup>, antecedente con el que cuenta casi el 50% de los pacientes de esta serie.

La necesidad de reanimación y la valoración de Apgar nos aportan datos para asfixia perinatal, lo que ocasiona hipoxia, acidosis y un incremento en el riesgo de encefalopatía bilirrubínica <sup>(19)</sup>. Se encontró que el 27.27% de los pacientes con EHRN-Rh y el 18.75% con EHRN-ABO presentaron encefalopatía bilirrubínica, sin ser estadísticamente significativa esta asociación en esta serie de casos. La hipoglucemia, la acidosis y

deshidratación son factores de riesgo para mayor hiperbilirrubinemia y desarrollo de encefalopatía bilirrubínica, tal como se refiere en el estudio de Satar y cols <sup>(65)</sup> en el cual se encontró que la asfixia es el mayor factor de riesgo para mayor toxicidad por bilirrubina. El 18% de los pacientes con EHRN-Rh y el 9% con EHRN-ABO presentaron acidosis (establecida como pH menor de 7.25), aunque no a todos los pacientes de les realizó gasometría a su ingreso, sino horas después en que medidas generales como hidratación con soluciones intravenosas ya habían sido establecidas. De los pacientes que se les determinó glicemia a su ingreso, el 33% presentó hipoglucemia y todos ellos presentaron EHRN-ABO, con una p de 0.067 cuando se comparó con EHRN- ABO, que si bien no es significativo se encuentra en límites, quizás debido a que el tamaño de la muestra es pequeño. Existen varias referencias que apoyan el hecho de que la hipoglucemia es un factor agravante para la toxicidad por bilirrubina <sup>(65,66)</sup>. Ninguno de los otros factores asociados fue estadísticamente significativo en esta serie de casos, quizás debido en parte al tamaño de la muestra y por a que no todos los pacientes se les realiza determinación de glucosa o gasometría a su ingreso (por no ser de rutina en el servicio de urgencias).

Treinta y cuatro por ciento de los pacientes con EHRN-ABO presentaron el diagnóstico clínico de sepsis (ya que en ninguno de los casos se aisló germen por cultivos) y ninguno de los pacientes con EHRN-Rh lo presentó. Se realizó análisis de asociación con prueba exacta de Fisher encontrándose asociación estadísticamente significativa para sepsis con EHRN-ABO (Específicamente con el grupo A), sin encontrarse causa aparente para dicha asociación.

El 36% y 41% de los pacientes con EHRN debidas a incompatibilidad a grupo Rh y ABO, respectivamente, presentaron encefalopatía. Aunque se refiere que la evolución clínica de los pacientes con EHRN-ABO tiene un curso más benigno <sup>(1,7,8,9)</sup> se observó que existe una mayor proporción de pacientes con encefalopatía en este grupo, sin existir asociación por prueba exacta de Fisher, ya que los porcentajes son muy similares. Aunque esto podría ser explicado por el hecho de que el grupo de pacientes analizados corresponde a un grupo selecto de pacientes que fueron ingresados a la UCIN por requerir cuidados intensivos y no refleja la generalidad de los pacientes que cursan con EHRN-ABO. Lo mismo pasa con los niveles de bilirrubina total medidos, ya que se observó una tendencia a mayores niveles de BT dentro del grupo con EHRN-ABO, pero sin ser estadísticamente significativo.

En el abordaje de la hiperbilirrubinemia indirecta es de vital importancia establecer si es de tipo hemolítica o no. El estudio del frotis sanguíneo es importante para descartar alteraciones en la forma y/o corroborar la

presencia de destrucción celular. En ninguno de los pacientes de este estudio se reporta la observación al frotis directo, por lo que no sabemos si no se realizó o estaba normal y ese haya sido el motivo por lo que no se hizo anotación alguna. Por lo tanto es de vital importancia el estudio del frotis sanguíneo en todos los pacientes en que se sospecha EHRN.

En la determinación de hemoglobina como parámetro de la anemia que presentan en la EHRN se encontró por medio de estudio de T Student asociación entre hemoglobina menor medida e Incompatibilidad a grupo tanto Rh como ABO, con valores de p menores en el caso asociado específicamente con A. Contrario a lo referido en la literatura en que se dice que los niveles de hemoglobina son menores en los pacientes con EHRN-Rh <sup>(1,19,46)</sup>. Los niveles de Bilirrubina Total máxima medida se presentaron con promedios semejantes en ambos grupos sin evidenciarse diferencia estadística significativa, a pesar de que se aprecia que los pacientes con EHRN-ABO presentaron niveles más altos. Esto no concuerda con lo reportado en la literatura en que se refiere que la EHRN-ABO suele tener un curso más benigno y los niveles de bilirrubina no son tan elevados, incluso que suele ser una enfermedad que únicamente requiere medidas generales.

El estudio de prueba de Coombs o prueba de antiglobulina directa (PAD) se realizó a todos los pacientes. El 72.7% de los pacientes con EHRN-Rh tuvieron PAD positiva, mientras que solo el 16.67% lo fue en EHRN-ABO. Mismo fue el caso con la prueba de antiglobulina indirecta (PAI), la cual fue positiva en 72.7% y 7.7% en los pacientes con EHRN-Rh y EHRN-ABO, respectivamente. No se tomo en cuenta la titulación de anticuerpos ya que ésta no se correlaciona con la gravedad del fenómeno hemolítico. Son bien conocidos los resultados discrepantes de la Prueba de Antiglobulina Directa (PAD) como diagnóstico de enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO, ya que esta puede ser positiva, débil o moderada y aún negativa en niños que presentan enfermedad hemolítica grave <sup>(7,19)</sup>, por lo que el estudio de elusión se tiene que realizar a todos los pacientes con resultado de PAD negativos. Solo se le realizó el estudio de eluido a dos pacientes uno con incompatibilidad a Rh y otro a Grupo ABO (específicamente incompatibilidad BO), con resultado negativo. Si bien es cierto que su sensibilidad y especificada no es muy alta, aumenta la probabilidad de detección de fenómeno hemolítico por incompatibilidad, tal como lo demuestra Cid y colaboradores <sup>(7)</sup> en un estudio que incluyo 134 pacientes con EHRN-ABO, en el cual, cuando existió incompatibilidad ABO, tan sólo el 8,2% de los casos presentaron una PAD positiva mientras que el 57,7% de los casos estudiados con PAD negativa presentaron un eluido positivo <sup>(7)</sup>, por lo que la determinación de eluido en todo paciente con PAD y PAI

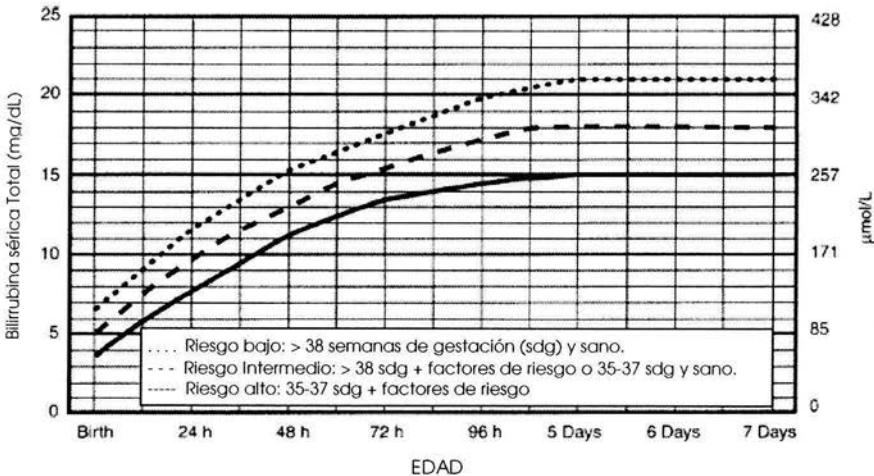
negativos debería de ser rutinario en nuestra institución. Es de llamar la atención que el porcentaje que obtuvimos de PAD positivas (16.7%) es mayor al referido en la literatura (8.2%), en el grupo de EHRN-ABO.

Se realizó determinación de anticuerpos maternos únicamente a una parte de los pacientes con incompatibilidad a grupo ABO (11 de 32), siendo positivo en el 66.7% de los casos. Al igual que con el eluido, la determinación de los anticuerpos maternos es útil para confirmación diagnóstica y debería de ser rutinaria en todo paciente con sospecha de EHRN-ABO con PAD, PAI y eluido negativos.

En cuanto al tratamiento requerido, todos los pacientes requirieron fototerapia. El tiempo requerido de fototerapia estuvo entre 1 y 12 días con mayor proporción de pacientes que requirieron entre 3 y 6 días. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el promedio de días de fototerapia entre los grupos ABO y Rh.

La academia americana de pediatría <sup>(47)</sup> publicó en julio de 2004 unas guías para el tratamiento con fototerapia en niños con ictericia neonatal mayores de 35 semanas de gestación, basada en la determinación de bilirrubina total (BT). Estas guías hacen referencia al tratamiento con fototerapia "intensiva" lo que implica la irradiación con espectro de luz azul-verde (longitud de onda 430-490 nm) de por lo menos 30 microW/cm<sup>2</sup> por nm en la mayor área de superficie corporal posible. Ver gráfica 8.

Gráfica 8. Guía para inicio de fototerapia.



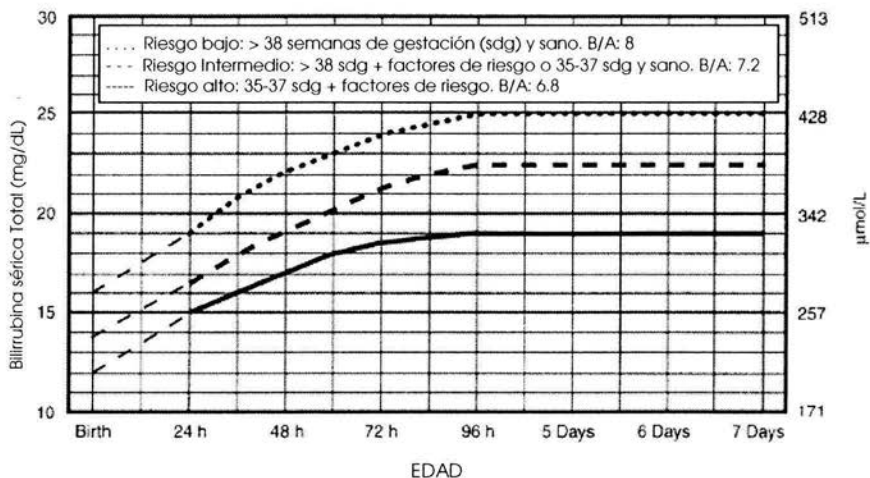
Debe recordarse que se debe de tomar en cuenta la cifra total de bilirrubinas y el valor obtenido se debe cruzar en la gráfica antes expuesta dependiendo de la edad de vida extrauterina. Los factores de riesgo son EHRN, deficiencia de glucosa 6-P deshidrogenasa, asfixia, letargia significativa, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis, albúmina sérica menor de 3.0g/dL. <sup>(47)</sup>. Solo a 11 pacientes se les hizo determinación de albúmina sérica y ninguno de ellos presento hipoalbuminemia. Es importante que a todos los pacientes se les realice determinación de albúmina sérica para el mejor abordaje terapéutico de los pacientes con EHRN.

En cuanto a aquellos pacientes que requirieron exanguinotransfusión (ET) correspondieron al 91% de EHRN-Rh y 75% de EHRH-ABO. Siete pacientes requirieron ET en dos ocasiones (1 de Rh y 6 de ABO) y requirieron en 3 ocasiones 4 pacientes (1 de Rh y 3 de ABO). En este grupo de pacientes se observa que casi todos los pacientes requirieron ET, independientemente del tipo de incompatibilidad de que se trató y que los pacientes que requirieron 2 ó 3 procedimientos de ET correspondieron en mayor proporción a EHRN-ABO sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa; contrario a lo que se refiere en la literatura donde se menciona que el tratamiento requerido para la EHRN-ABO generalmente es con medidas de sostén, algunos casos con fototerapia y excepcionalmente ET, nosotros observamos que varios pacientes con EHRN-ABO requirieron medidas mas agresivas, quizá por hipoglucemia, acidosis y sepsis clínica concomitante. Ahora bien se debe recordar que el estudio fue realizado con un grupo selecto de pacientes que requieren cuidados intensivos y que la necesidad de realizar procedimiento de ET por la hiperbilirrubinemia alta que presenta fue uno de los criterios para entrar a la UCIN del HIMFG, de otro modo hubiese sido derivado a un hospital de segundo nivel para su manejo. Aquellos pacientes que no se exanguinaron fue porque los niveles de BT disminuyeron con el tratamiento con fototerapia.

La academia americana de pediatría <sup>(47)</sup>, estableció las guías para manejo de la ictericia neonatal con exanguinotransfusión, tomando en cuenta la determinación de BT y la edad postnatal como se muestra en el siguiente gráfico: (Gráfica 9)



Gráfica 9. Guía para manejo con exanguinotransfusión



Es importante recordar que se debe de tomar en cuenta la cifra total de bilirrubinas y el valor obtenido se debe cruzar en la gráfica antes expuesta dependiendo de la edad de vida extrauterina. Los factores de riesgo son EHRN, deficiencia de glucosa 6-P deshidrogenasa, asfixia, letargia significativa, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis, albúmina sérica menor de 3.0g/dL. Las líneas discontinuas en el primer día de vida indican que los límites son inciertos debido al gran rango de circunstancias clínicas y respuestas a fototerapia. Es recomendada la ET de forma inmediata si el paciente muestra signos de encefalopatía bilirrubínica aguda tales como hipertensión, arqueamiento, opistótonos, fiebre, llanto agudo. En todo paciente en que se considere necesario la realización de ET debe de determinarse el nivel de albúmina sérica y calcularse el índice Bilirrubina/Albúmina (B/A), que junto con la determinación de BT y otros factores para determinar la necesidad de ET.

Otra variable que se determinó fue el tiempo transcurrido entre el ingreso del paciente al hospital (Urgencias o UCIN) y el inicio de la ET (tiempo ingreso-exanguinotransfusión, tiempo I-ET), en el cual se encontró que el promedio fue de casi 10 horas con un rango que osciló entre 3 y 48 horas. EL tiempo I-ET promedio en el grupo Rh fue de 6.32 horas y el de ABO de 12.45 horas encontrándose diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.040$ ). Es de llamar la atención que se difiera tanto tiempo en realizar la exanguinotransfusión al momento de su ingreso, mas a un si se ve que el tiempo mínimo que se presentó fue de 3 horas lo que indica que si se puede realizar en este tiempo y no tengan que pasar 8 horas para

realizarla, en el entendido de que se tiene que realizar cuanto antes la exanguinotransfusión para evitar los efectos tóxicos deletéreos de la bilirrubina y la premura con que se realice la ET repercutirá en una mejor evolución del paciente.

Otros manejos administrados fueron el uso de Fenobarbital en el 9% de los pacientes con AHRN-ABO, aunque cabe mencionar que la indicación del manejo con fenobarbital fue por la presencia de crisis convulsiva. Un paciente con incompatibilidad a antígeno B fue manejado con Inmunoglobulina intravenosa (IgIV), lo cual representó el 3% de los pacientes con EHRN-ABO, sin complicación alguna.

El uso de la IgIV ha mostrado reducir la necesidad de ET en la EHRN-RH y ABO y aunque los datos son limitados es razonable asumir que la IgIV puede ser útil en otros tipos de de EHRN-Rh tales como anti-C y anti-E. (47) Quizás los pacientes que requirieron 2 ó 3 ET se hubieran visto beneficiados con el uso de IgIV.

Una de las complicaciones que se puede presentar por la hiperbilirrubinemia es la hipoacusia neurosensorial, motivo por el cual se valoró a través de Potenciales Evocados Auditivos y de Tallo Cerebral (PEATC), a través del cual se valora la audición, determinando si ésta es normal o existe hipoacusia, la cual puede ser clasificada como superficial, moderada o profunda. A todos los pacientes que son ingresados por hiperbilirrubinemia en la UCIN del HIMFG se les realiza estudio de PEATC previo a egreso o días posteriores a la estabilización del paciente y en ocasiones subsiguientes. En este estudio se encontró que el 45% de los pacientes con EHRN quedaron con secuelas de hipoacusia. EL 27.3% de los pacientes con EHRN-Rh presentó hipoacusia, mientras que en el grupo de EHRN-ABO fue del 50%. En la literatura se reporta una frecuencia del 2-10% (68) de hipoacusia en recién nacidos de alto riesgo por lo que nuestro resultado es muy alto, sin embargo, es importante considerar que todos los PAETC se realizaron antes de los tres meses de vida, cuando la inmadurez de la vía auditiva puede influir en los resultados, por lo que se debe tomar con reserva esta cifra tan elevada de hipoacusia.

Parece, como se ha comentado anteriormente, que la EHRN-ABO fue mas grave en este grupo de pacientes que la EHRN-Rh, pero sin encontrarse asociación estadísticamente significativa por prueba exacta de Fisher, pero en valores límites ( $p = 0.07$ ).

Aunque el estudio es pequeño por el número de muestra y la dificultad en la recolección de datos por ser un estudio retrospectivo y algunos datos no se recolectaron por no estar asentados en el expediente o no haberse



determinado, este estudio constituye una base para estudios posteriores y da información de las deficiencias que se tienen en el abordaje del paciente con enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad a grupo sanguíneo en nuestra institución.

## **CONCLUSIONES:**

1. La enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad a grupo sanguíneo continua siendo un padecimiento de proporción considerable que causa ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de México.
2. La frecuencia de de EHRN por ABO y RH mantienen una proporción similar a lo reportado en la literatura.
3. Sobresale en los pacientes con EHRN debida a incompatibilidad por grupo ABO el ingreso tardío y su asociación con sepsis.
4. Se observa una evolución menos benigna de la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad a grupo ABO que lo referido en la literatura.
5. Llama la atención la frecuencia alta de hipoacusia presentada en este grupo de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López RMR, Cortina RL. Enfermedad Hemolítica Perinatal. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2000;16(3):161-83.
2. Hansen TWR. Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. Pediatrics 2000. 106(2)e15
3. Diamond LK. Erythroblastosis fetalis or hemolytic disease of the newborn. Proc R Soc Med 1947; 40:546-550
4. Maisels MJ. Neonatal Jaundice. In Avery GB. Neonatology. Pathophysiology and management of the newborn. 3<sup>rd</sup> Edition, Philadelphia 1987. JB Lippincott Co.
5. Zipursky A, Bowman JM. Isoimmune hemolytic disease. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders;1993 :44 -74
6. Villa GM, Mata SA, Murguía dST. Ictericia Neonatal en Urgencias en Pediatría. Hospital Infantil de México. 4<sup>o</sup> edición. McGraw-Hill Interamericana. México D.F.: 2002.
7. Cid VJ, Elies FE. Estudio inmunohematológico de la enfermedad hemolítica ABO. Anales españoles de Pediatría. Vol 53, No 3, 2000.
8. Fraga JM, Cruz M. Enfermedad hemolítica de recién nacido En M. Cruz Tratado de Pediatría. 8<sup>o</sup> ed. Ediciones Ergon. España: 2001.
9. Omeñaca TF, De la Cámara M. Enfermedad hemolítica del Recién Nacido. En Hematología y Oncología pediátricas. Madero L, Muñoz VA. Ergon, 1997.
10. Grunbaum BW, Selvin S, Pace N, Black DM. Frequency distribution and discrimination probability of twelve protein genetic variants in human blood as functions of race, sex, and gene. J Forensic Sci 1978;23:577-578.
11. Lisker R. Estructura de la población genética en México. México, DF.: Salvat, 1982.
12. Baptista GHA, Rosenfeld MF, Pérez PJ, Quintanar GE. Anticuerpos irregulares antierytrocitarios fuera del sistema ABO en el periodo perinatal. Bol Med Hosp Infant Mex 1991;48:814-820.
13. Baptista GHA, Rosenfeld MF, Leiss MT. Prevención de la isoimmunización materna al RhD, con g-globulina anti-D. Salud pública Méx v.43 n.1 Cuernavaca ene. /feb. 2001
14. Huchcroft S, Gunto P, Bowen T. Compliance with postpartum Rh isoimmunization prophylaxis in Alberta. Can Med Assoc J 1985;133:871-875.
15. Von Stein GA, Munsick S, Stiver K, Ryder K. Fetomaternal hemorrhage in threatened abortion. Obstet Gynecol 1992;79:383-386.
16. Smidt-Jenson S, Philip J. Comparison of transabdominal and transcervical CVS and amniocentesis: sampling success and risk. Prenat Diagn 1991;11:529-537.

17. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: A study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:655-660.
18. Foerster J. Alloimmune hemolytic anemias. En: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 10a ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998:1210-32.
19. De Palma L, Luban NLC. Alloimmune hemolytic disease of the newborn. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, ed. *Williams Hematology*. 5th ed. New York: Mc Graw Hill, 1995:697-704.
20. Zipursky A, Bowman JM. Isoimmune hemolytic diseases. En: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and childhood*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1993:44-73.
21. Bowman JM. Immune hemolytic disease. En: Nathan DG, Orkin SH, ed. *Hematology of infancy and childhood*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1998:53-78.
22. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood transfusion in clinical medicine*. 8 ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1987.
23. Peterc SM. Management of neonatal Rh disease. *Clin Perinatol* 1995;22:561-92.
24. Linares J. Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO (EH-ABO). *Rev Argent Transf* 1996;12(1):11-21.
25. DeAlarcón PA. Transfusiones en el paciente pediátrico y neonato. *Rev Argent Transf* 1996;22:63-9.
26. McCullough J. *Transfusion medicine*. Nueva York: McGrawHill, 1998.
27. Kaplán E., Herz F., Scheye E., Robinson L. Phototherapy in ABO hemolytic disease of the newborn infant *J Pediatr* 1971;79:914.
28. Águila A., Muñoz C., Fernández P., et al. Evolución clínica de la enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO y Rh. *Rev. Pediatría (Santiago)*. Vol. 32 : 73-76, 198
29. Kirkman NN. Further evidence for a racial difference in frequency of ABO hemolytic disease. *J Pediatr* 1977; 90: 717-720.
30. Cariani L, Romano EL, Martínez N, Montano R, Suárez G, Ruiz I et al. ABO-haemolytic disease of the newborn (ABO-HDN): factors influencing its severity and incidence in Venezuela. *J Trop Pediatr* 1995; 41: 14-21.
31. Al-Jawad ST, Keenan P, Kholeif S. Incidence of ABO haemolytic disease in a mixed Arab population. *Saudi Med J* 1985; 7: 41-45.
32. Romero LD, Loral Mendez JD, Bravo LA. Prevalencia de incompatibilidad ABO y Rh en niños con ictericia. *Acta Pediatr Mex* 1997; 18(3): 148.
33. Del Peón-Hidalgo L, Pacheco-Cano MG, Zavala-Ruiz M, et al. Frecuencias de grupos sanguíneos e incompatibilidades ABO y RhD, en La Paz, Baja California Sur, México. *Salud Pública Mex* 2002; 44:406-412.

34. [http://www.drondonpediatra.com/incomp\\_abo.htm](http://www.drondonpediatra.com/incomp_abo.htm)
35. Brouwers HAA, Overbeeke MAM, Gemke RBJ, et al. Sensitive methods for determining subclasses of IgG anti-A and Anti-B in sera of blood group o women with a blood-group-A or B child. *Br J Haematol* 1987;66:267-70.
36. Brouwers HAA, Overbeke WH, Ouwehand K, et al. Maternal antibodies against fetal blood group antigens A or B: lityc activity of IgG subclasses in monocyte-driven cytotoxicity and correlation with ABO haemolytic disease of the newborn. *Br J Haematol* 1988;70:465-9.
37. Voak D, Bowley CC. A detailed serological study on the prediction and diagnosis of ABO haemolytic disease of the newborn (ABO-HDN). *Vox Sang* 1969; 17: 321-326.
38. Vengelen-Tyler V. Technical manual (12.a ed.). Bethesda: AABB, 1996.
39. Melvin JR, Sanfillipo JS, Dobra KW, Cronholm LS, Maldonado A. An improved method of acid elution and its application in obstetric and immunohematology. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 25-29.
40. Álvarez A, Rives S, Montoto S, Sanz C, Pereira A. Relative sensitivity of direct antiglobulin test, antibody's elution and flow cytometry in the serologic diagnosis of immunehemolytic transfusion reactions. *Transfusion* 1999; 39: S59.
41. Voak D, Williams MA. An explanation of the failure of the direct antiglobulin test to detect erythrocyte sensitisation in ABO haemolytic disease of the newborn and observations on pinocytosis of Ig anti-A antibodies in infant (cord) red cells. *Brit J Haematol* 1971; 20: 9-16.
42. Álvarez A, Rives S, Montoto S, Sanz C, Pereira A. Relative sensitivity of direct antiglobulin test, antibody's elution and flow cytometry in the serologic diagnosis of immune hemolytic transfusion reactions. *Haematologica* 2000; 85: 186-188.
43. Contreras M, Knight RC. General approach to blood transfusion and immunohematology and red blood cell serology. En: Chanarin I. *Laboratory hematology*. London: Churchill Livingstone. 1989:403-33.
44. Rosenfield R, Ohno G. A-B hemolytic disease of the newborn. *Rev Hémat* 1955; 10: 231-236.
45. Falterman CG, Richardson J. Transfusion reaction due to unrecognised ABO haemolytic disease of the newborn infant. *J Pediatr* 1980; 97: 812-814.
46. Peterc SM. Management of neonatal Rh disease. *Clin Perinatol* 1995;22:561-92.
47. American Academy of pediatrics. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Clinical practice guidelines. Pediatrics* Vol. 114 No. 1 July 2004.

48. Bhutani VK, Johnson LH, Sivieri EM. Universal newborn bilirubin screening. *Pediatr Res.* 1997;41:191A
49. Alpay F, Sarici SU, Tosuncuk HD, Serdar MA, Inanç N, Gökçav E. The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics* 2000;106(2)e16.
50. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics.* 1999;103:6-14.
51. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischage newborn population to asses the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2000;106(2)e17.
52. Sarici SU, Yurdakök M, Serdar MA, et al. An Early (Sixth-Hour) Serum Bilirubin Measurement Is Useful in Predicting the Development of Significant Hyperbilirubinemia and Severe ABO Hemolytic Disease in a Selective High-Risk Population of Newborns With ABO Incompatibility. *Pediatrics.* 2002 Apr; 109(4): e53.
53. Grundbacher F. The etiology of hemolitic disease of the newborn. *Transfusion* 1980;20:563.
54. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics.* 1994;94:558-565.
55. Seidman DS, Moise J, Ergaz Z, Laor A, Vreman HJ, Stevenson DK, Gale R. A new blue light-emitting phototherapy device: a prospective randomized controlled study. *J Pediatr.* 2000 Jun;136(6):771-4.
56. Jackson, JC. Adverse Events Associated With Exchange Transfusion in Healthy and Ill Newborns. *Pediatrics.* 1997; 99: e7.
57. Watchko, JF, Claassen, D. Kernicterus in premature infants: current prevalence and relationship to NICHD Phototherapy Study exchange criteria. *Pediatrics.* 1994; 93: 996-999.
58. Maurer HM, Wolff JA, Glinster M, Poppess PJ, Pantrick E, Kuntzman R et al. Reduction in concentration of total serum bilirubin in offspring of women treated with phenobarbitone during pregnancy. *Lancet* 1968; 2: 122-4.
59. Valaes T, Kipouros K, Petmezaki S, Solman M, Doxiadis SA. Effectiveness and safety of prenatal phenobarbital for the prevention of neonatal jaundice. *Pediatr Res* 1980; 14: 947-52.
60. Trolle D. Decrease of total serum-bilirubin concentration in newborn infants after phenobarbital treatment. *Lancet* 1968; 2:705-8.
61. Caballero NB, Hernández PS, Rodríguez BJE, et al. Efecto del clofibrato asociado a fototerapia sobre la concentración de

- bilirrubina en niños recién nacidos. *Rev Mex Pediatr* 2001; 68(5): 176-180
62. Martinez JC, Garcia HO, Otheguy LE, Drummond GS, Kappas. Control of severe hyperbilirubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirubin production Sn-Mesoporphyrin. *Pediatrics* 1999;103:1-5.
  63. Tanyer G, Siklar Z, Dallar Y, et al. Multiple doses IVIG treatment in neonatal immune hemolytic jaundice. *Journal of Tropical Pediatrics* 2001; 47: 5-53.
  64. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonate. *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
  65. Satar M, Atici A, Oktay R. The influence of clinical status on total bilirubin binding capacity in newborn infants. *J Trop Pediatr*. 1996 Feb;42(1):43-5.
  66. Sugita K, Sato T, Nakajima H. Effects of pH and hypoglycemia on bilirubin cytotoxicity in vitro. *Biol Neonate*. 1987;52(1):22-5.
  67. Mata-Sandoval A, Villa-Guillen M, Murguía-de Sierra T. Ictericia neonatal I. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 2000; 57: 167-75.
  68. Meyer C, Witte J, Hildmann A, Hennecke KH, Schunck KU, Maul K and col. Neonatal screening for hearing disorders in infants at risk: incidence, risk factors and follow up. *Pediatrics* 1999; 104(4): 900-904.