

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIA
EMPRESARIALES

MICROBIOLOGIA

TEMA

Enfermedades Hemolíticas
Perinatales

ASIGNATURA

Dirigida I

ALUMNO

NORLAN RODRIGUEZ

Director de Investigación:

Dr. ALVARO BANCHS FABREGAT

Viernes, 19 de Marzo del 2010



MICROBIOLOGIA

Tema:

Enfermedades Hemolíticas Perinatales.

Asignatura:

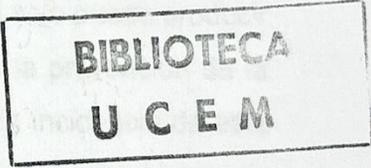
Dirigida I.

Alumno:

Norlan Rodríguez

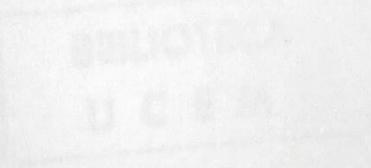
Director de investigación:

Dr. Alvaro Banchs Fabregat.



Fecha:

Viernes 19 de marzo del 2010.



No. Reg. 6217/12
Fecha ingreso
30/Ene/2012

Capítulo I

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hemolítica perinatal, conocida como Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido, es una afección inmunológica, que se caracteriza por la existencia de anemia hemolítica en la cual la sobrevivencia del hematíe fetal y del recién nacido está acortada debido a la acción de anticuerpos maternos que pasa a través de la placenta y que son específicos contra antígenos de origen paterno presentes en las células rojas fetales y del recién nacido, más frecuentemente los del sistema ABO y el factor Rh.

La Enfermedad Hemolítica Perinatal por el sistema ABO ha sido siempre más frecuente pero su relación con muerte fetal o neonatal es menor que la de enfermedad hemolítica perinatal por el factor Rh.

La enfermedad hemolítica perinatal por el factor Rh suele ser severa, en particular por el antígeno D. Es muy común encontrar el anti-D asociado con otros anticuerpos Rh (C, E) de menor título, el anti-C por si solo puede producir enfermedad hemolítica perinatal severa. Los avances en la prevención de la inmunización con gammaglobulina anti-D han disminuido la incidencia de esta enfermedad. La variabilidad en la intensidad de la enfermedad y su ocurrencia actual obedece a:

1. Inmunización producida durante el embarazo.
2. No administración de gammaglobulina anti-D profiláctica después del parto de un hijo Rh (+), después de un aborto u otro evento inmunizante (en caso que exista el factor Rh diferente).
3. Administración de una dosis insuficiente de gammaglobulina anti-D para cubrir un gran estímulo antigénico.

BIBLIOTECA
U C E M

Desde el descubrimiento del factor Rh por Landsteiner y Wiener y el del anticuerpo anti-Rh por Levine y Stetson hasta la fecha han ocurrido grandes progresos en el conocimiento de los grupos sanguíneos que han permitido precisar que la Enfermedades Hemolíticas Perinatales no sólo se debe a Anticuerpos contra el antígeno D, sino que también están involucrados otros antígenos del factor Rh, el sistema ABO y de otros sistemas antigénicos.

Con este trabajo se pretende brindar informaciones importantes, además demostrar la necesidad de la realización de exámenes de laboratorio que contribuyan al diagnóstico (bilirubinas, tipo y Rh, Coombs directo e indirecto, hematócrito), para el mejoramiento del conocimiento que presenten esta enfermedad y así dar aportes de información a estudiantes, maestros y profesionales que quieran informarse de este tema.

Los Microbiólogos Químicos clínicos juegan un papel importante en la realización de estas pruebas de laboratorio para diagnóstico que orienta al médico a aplicar un tratamiento adecuado.

Plan de **JUSTIFICACION**

El presente trabajo se realizó con la finalidad de conocer los aspectos relacionado con las EHPN así como profundizar los conocimientos sobre el manejo de la enfermedad hemolítica perinatal, lo que se pretende proporcionar datos valiosos que permitan mejorar la calidad del conocimiento científico-técnico de los análisis del laboratorio.

Con este trabajo se pretende brindar informaciones importantes, además demostrar la necesidad de la realización de exámenes de laboratorio que contribuyan al diagnóstico (bilirrubinas, tipo y Rh, Coombs directo e indirecto, hematocrito), para el mejoramiento del conocimiento que presentan esta enfermedad y así dar aportes de información a estudiantes, maestros y profesionales que quieran informarse de este tema.

Los Microbiólogos Químicos clínicos, juegan un papel importante en la realización de estas pruebas de laboratorio para diagnóstico que orienta al médico a aplicar un tratamiento adecuado.

Planteamiento de problema

Las Enfermedades Hemolíticas Perinatales son uno de los grandes problemas que existe en la actualidad debido a que puede incrementarse la muerte de los recién nacidos y por esto planteo lo siguiente interrogantes:

¿Cómo podrá ayudar a solucionar la incompatibilidad de madre y recién nacido por factores y grupo sanguíneo mediante la aplicación de exámenes de laboratorio?

¿Cuáles son los exámenes que se aplican en laboratorio correspondientes a las Enfermedades Hemolíticas Perinatales?

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Explicar la incompatibilidad de la madre y el recién nacido por factores de grupo sanguíneo y Rh.
- Describir el proceso para la compatibilización de la madre y el recién nacido.
- Describir los exámenes de laboratorio que se aplican en el laboratorio.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Analizar las Enfermedades Hemolíticas Perinatales para así ampliar el conocimiento teórico de dicha enfermedad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Explicar la incompatibilidad de la madre y el recién nacido, según el sistema de grupo sanguíneo y el factor Rh.
- Describir el proceso para la realización de Pruebas de Coombs Directo, Coombs Indirecto, Bilirrubinas, Grupo y Rh.

Capítulo II

Grupos sanguíneos

Sistema ABO

(Extraído de Linares J. Enfermedades Hemolíticas del recién nacido por incompatibilidad ABO (EHABO) Rev. Argent. 1996)

Aspecto histórico

El avance de la ciencia médica ha sido y es constante y firme. Hay descubrimientos que condicionan un salto cualitativo en nuestro quehacer tal es el caso del sistema ABO por Landsteiner en 1900 – 1902. Kart Landsteiner en 1900, probando su propia sangre y la de sus colaboradores descubrió que el suero de algunos individuos aglutinaba los eritrocitos de otros; identificó así los aloantígenos designados A y B y denominó los grupos sanguíneos A, B y O el nombre de este último proviene del vocablo alemán Ohne que significa sin o ausente de ya que estos eritrocitos no eran aglutinados por los sueros, por lo que concluyó que no tenían algo que los otros si poseían. Dos años después Sturli y Von Decastello, descubrieron el cuarto grupo designado como AB, desde entonces este sistema que impulsó el avance de la transfusión, ha sido un tema apasionante para muchas áreas de la medicina. En la actualidad se conoce ya la estructura molecular genética base por base que codifica para la síntesis de estos antígenos.

Estructura fundamental del sistema ABO.

Los antígenos de los sistemas de grupos sanguíneos y las características de los anticuerpos correspondientes son una pieza fundamental en el buen manejo de los presentes que requieren transfusión o trasplante ya que están presentes no solo en los eritrocitos sino también en muchas otras células entre ellas las endoteliales de los vasos sanguíneos.

Los antígenos eritrocitarios se han clasificado en sistemas, colecciones y grupos. El sistema ABO encabeza la designación numérica propuesta internacionalmente para la identificación de estos sistemas de grupos sanguíneos.

Los anticuerpos del sistema ABO son de gran importancia clínica, existen en todos los individuos desde el momento en que son capaces de montar una respuesta inmunológica. Los anticuerpos se producen contra los antígenos ABO de los cuales carece el individuo (anticuerpos antitéticos), son válidos los producidos a partir de los 4 a 6 meses de edad ya que antes de ese tiempo, los anticuerpos circulantes en los bebés provienen de la madre, pues le han sido transferidos a través de la placenta.

Los anticuerpos anti-B en realidad son xenoanticuerpos porque su producción obedece al estímulo de estructuras bioquímicas de gran semejanza con los azúcares inmunodominantes humanos con otros ampliamente distribuidos en la naturaleza como son los de las bacterias.

Los anticuerpos antitéticos correspondientes del sistema ABO perduran por toda la vida por ello se les ha denominado anticuerpos naturales regulares, su significancia clínica radica en que son activos en un amplio rango térmico (de 4 a 37° C) son una mezcla de IgG, IgM e IgA. Cuando son IgM al entrar en contacto con eritrocitos incompatibles, producen hemólisis intravascular por su capacidad de activar el complemento hasta C9.

Los individuos de grupos sanguíneos AB no producen anticuerpos antitéticos, puesto que conocen ambos antígenos. Los de grupo O producen un anticuerpo anti-AB, que no es la suma de Anti-A más anti-B, ya que es capaz de aglutinar tanto células A como B y su actividad no puede ser separada por adsorción diferencial con glóbulos A o B. Este anticuerpo reacciona con mayor intensidad que los anti-A y anti-B provenientes de individuos B y A respectivamente.

AB cis.

Los antígenos del sistema ABO se heredan de acuerdo a las leyes de Mendel, el A y el B son dominantes sobre el grupo O y codominantes cuando se heredan ambos, durante el proceso de meiosis hay una etapa en la cual los cromosomas intercambian material genético que se denomina entrecruzamiento. Para que este proceso se dé en forma normal, los cromosomas deben alinearse perfectamente por medio del llamado aparato sinaptonémico.

Puede darse el caso en que en las células germinales de un individuo de grupo AB, estos genes queden en un solo cromosoma por un entrecruzamiento desigual, por lo que este cromosoma podrá heredar a su prole el grupo AB, que en este caso se denomina AB cis, expresen antígenos A,B débiles, no se ha descrito un A1B cis. Otra aplicación que se ha dado para el fenómeno AB cis es su producción por mutación del gen A o B para la producción de enzimas capaces de transferir ambos azúcares a la sustancia H.

Antígenos AB Débiles.

En el sistema ABO existen grupos de expresión débil que se caracterizan por que en los antígenos celulares y en la saliva en el caso de secretores, son de menor cuantía, por ello su reactividad con los anticuerpos específicos es variable.

Las variantes débiles son más frecuentes en el grupo A, la más común es la variante A2. Las enzimas que corresponden a los grupos débiles son de moléculas más largas, lo que posiblemente condiciona que sean menos activas, por lo tanto convierten menor cantidad de sustancia precursora, en sustancia de grupo A.

Caracterización de los grupos ABO.

La tipificación por norma debe hacerse de los antígenos eritrocitarios (prueba directa) y de los anticuerpos presentes en el suero de la misma muestra de sangre (prueba inversa).

Actualmente se usan anticuerpos monoclonales anti-A y anti-B de excelente especificidad frecuentemente en la clasificación de los antígenos de los eritrocitos, se utilizan solamente estos dos sueros (anti-A y anti-B), el suero anti-A, B de origen humano es policlonal y frecuentemente reacciona contra los grupos A débil, por eso es recomendable su empleo rutinario.

REACCIONES OBTENIDAS EN LA PRUEBA GLOBULAR Y SÉRICA PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS ABO.

Prueba Globular			Prueba Inversa					Grupo Sanguíneo
Anti A	Anti B	Anti A,B	A1	A2	B	O	Autocontrol	
+	-	+	-	-	+	-	-	A
-	+	+	+	+	-	-	-	B
-	-	-	+	+	+	-	-	O
+	+	+	-	-	-	-	-	AB

con las del grupo A o B, así como para formar IgG anti-A, anti-B y anti-AB. Esto explica porque el primer hijo (A o B) puede ser a menudo afectado hasta en el 50%.

Factor RH

Karl Landsteiner, Alexander S. Wiener y Philip Levine, sin duda son figuras independientes en el desarrollo de la inmunohematología, gracias a su ingenio y a la observación se caracterizaron los sistemas grupo ABO y el factor RH. En los últimos años se ha precisado que los diferentes fenotipos con deficiencia de los factores RH_D y RH_{CE}. El primero origina el

INCOMPATIBILIDAD ABO DE GRUPOS SANGUÍNEOS

La incompatibilidad ABO, conocida también como incompatibilidad de grupos sanguíneos, es un problema ocasionado por el suero de la madre, cuando este contiene anticuerpos que actúan contra la sangre del bebé.

Entre otras cosas, puede causar un colapso eritrocitario (de los glóbulos rojos o hematies), así como ictericia después del nacimiento.

No es tan grave como la enfermedad Rh, ya que por lo general deriva en anemia de leve a moderada en el bebé, se estima que menos de 1% de los bebés con incompatibilidad ABO, requieren de una transfusión. Así como, la incompatibilidad ABO se produce entre el 20 y 25% de los embarazos.

La enfermedad hemolítica perinatal por incompatibilidad ABO reviste características muy particulares que las diferencia de otras formas de enfermedades del recién nacido y ello es debido a que los Acs anti-A, anti-B anti-AB, están presente en el suero de casi todas las personas que no poseen en sus glóbulos rojos el antígeno correspondiente.

La presencia de estos Acs; tanto IgM como IgG, no es independiente de previas exposiciones al antígeno. Las personas del grupo O, en comparación con las del grupo A o B, son más aptas para formar IgG anti-A, anti-B y anti-AB. Esto explica porque el primer hijo (A o B) puede ser a menudo afectado hasta en el 50%.

Factor RH

Karl Landsteiner, Alexander S, Wiener y Philip Levine, sin duda son figuras trascendentes en el desarrollo de la inmunohematología; gracias a su ingenio y poder de observación se caracterizaron los sistemas grupo ABO y el factor Rh. En los últimos años se ha precisado que los diferentes fenotipos son definidos por dos genes estrechamente ligados: RHD y RHCE. El primero origina el

antígeno D; el segundo los antígenos Cc y Ee. El factor Rh es el más importante después del sistema ABO por la potencia inmunogénica de la mayor parte de sus antígenos que trasciende en la terapia transfusional y en la enfermedad hemolítica perinatal.

Antígenos del factor Rh.

Los eritrocitos humanos se clasifican con Rh positivo o Rh negativo según si en la membrana celular esté presente o no el antígeno D. La presencia o la ausencia del antígeno D se determinan poniendo en contacto los eritrocitos con un suero anti-D, ya que en suero de persona D negativo (Rh negativo) normalmente no están presente anticuerpos anti-D, no es posible realizar un test indirecto de verificación del tipo Rh como se hace por el grupo ABO.

Cuando el suero de una persona Rh negativo se encuentra un anticuerpo anti-D se debe pensar que seguramente esta persona ha sido en contacto con eritrocitos Rh positivo. Esto se puede dar por una transfusión Rh positivo a personas Rh negativo o por un embarazo madre Rh negativo, hijo Rh positivo además del antígeno D que permite distinguir entre sujetos Rh positivos y Rh negativos del sistema Rhesus está constituido por otros antígenos los más importantes son C, c, E, e.

Los antígenos del factor Rh son codificados por dos genes ubicados en el cromosoma número uno; en gen RHD es responsable de la síntesis de una proteína que atraviesa la membrana lipídica del eritrocito 12 a 13 veces y conforman las determinantes correspondientes al antígeno D. Las personas con D negativo no poseen la información correspondiente a este gen por lo que se considera deletado. El segundo gen, denominado RHC comprende cuatro alelos CE, ce, Ce; cE. Estas determinantes se encuentran ubicadas en una sola proteína que al igual que la del antígeno D, entra y sale a través de la membrana 12 veces y posee 417 aminoácidos.

Algunas personas con D+ que hacen anticuerpos anti-D poseen antígenos D débiles por falta de alguno de los determinantes antigénicos de éste, se les denomina actualmente D parciales débiles, los antígenos D débiles en general se detectan con el empleo de la técnica de la antiglobulina humana.

Rh nulo

El primer caso fue descrito por Vos. Puede ser resultado de la inhibición de los genes Rh, de un gen regulador según Race y Sanger o de un gen silencioso. El fenotipo Rh nulo es muy raro. Las personas con Rh nulo presentan cierto grado de anemia hemolítica que requiere estudio de supervida de glóbulos rojos marcados con isótopos radiactivos para su comprobación. Estas pueden tener cierto grado de estomatocitosis. A este cuadro clínico se le ha denominado síndrome o enfermedad de Rh nulo.

Anticuerpos contra antígenos del factor Rh.

La mayor parte son anticuerpos IgG que no activan el complemento, es importante mencionar que el anti-E frecuentemente es considerado como natural irregular.

Por muchos años fue manejado el término variante Du; actualmente es obsoleto, en tanto es un conjunto de expresiones débiles del antígeno D (D parcial débil) que para fines transfusionales se comportan como individuos con Rh positivo. Estas expresiones débiles resultan de tres formas de herencia diferentes.

Efecto de posición: Los antígenos D y C en posición trans que debilita la expresión del antígeno D.

Codificación genética para menor número de sitios antigénicos, llamado Rh.

Antígeno D incompleto que se relaciona con los epítopes que conforman el antígeno Rh, se han descrito nueve epítopes identificados con sueros

monoclonales anti-D que permiten caracterizar siete categorías de células. En la categoría seis, se identifican los epítopes D3, D4 y D9 mientras que en la categoría tres, se identifican los nueve epítopes.

La baja frecuencia de las variantes débiles del antígeno D (D parcial débil) explica su falta de trascendencia clínica. Algunos de estos individuos pueden producir anticuerpos anti-D contra el epítopo que no tienen, lo que explica la observación de individuos con Rh D positivo con anticuerpos anti-D en su suero.

Otros sistemas de grupos sanguíneos.

El descubrimiento del sistema ABO, la transfusión y la identificación del anticuerpo anti-D, como causante de reacción transfusional y de la enfermedad hemolítica perinatal, propiciaron la identificación de varios de los numerosos sistemas polimórficos de los grupos sanguíneos eritrocitarios.

Etiopatogenia de la Enfermedad Hemolítica Perinatal.

- Sistema MNSs.
- Sistema P.
- Sistema Kell.
- Sistema Duffy.
- Sistema Kidd.
- Sistema Lutheran.

Los antígenos y anticuerpos de estos sistemas pueden causar enfermedad hemolítica perinatal.

Mecanismo de producción.

En la EHPN, el mecanismo de producción implica la formación de anticuerpos por el aparato inmunológico materno contra antígenos de los eritrocitos fetales heredados del padre. El estímulo antigénico ocurre en un número relativamente menor en las mujeres primíparas (alrededor de 10%), en esto

Capítulo III

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA PERINATAL

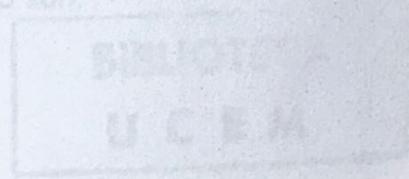
La Enfermedad Hemolítica Perinatal conocida como enfermedad hemolítica del recién nacido es un padecimiento fetal y neonatal, derivado del conflicto entre los grupos sanguíneos incompatibles de una gestante y su homigénito o por la diferencia del factor Rh, donde los anticuerpos maternos ya sean naturales o producidos por contacto con un antígeno extraño (de origen paterno) atacan los eritrocitos del feto y del recién nacido, que dependiendo de la cantidad de anticuerpos que atraviesen la placenta así va a ser la severidad de la enfermedad.

Etiopatogenia de la Enfermedad Hemolítica Perinatal.

La etiopatogenia de esta enfermedad está basada en la incompatibilidad de grupos sanguíneos materno-fetal, cuando los eritrocitos fetales poseen antígenos de origen paterno carentes en los glóbulos rojos de la madre. Esto origina el desarrollo de una respuesta inmunitaria en la madre y paso de anticuerpos (Acs) del tipo IgG a través de la placenta. Estos Acs se unen a la membrana del hematíe fetal y facilitan su hemólisis (excepto en la enfermedad hemolítica perinatal por ABO donde los Acs está preformados).

Mecanismo de producción.

En la EHPN, el mecanismo de producción implica la formación de anticuerpos por el aparato inmunológico materno contra antígeno de los eritrocitos fetales heredados del padre. El estímulo antigénico ocurre en un número relativamente menor en las mujeres primíparas (alrededor de 10%); en ello



deben considerarse algunos factores como son: la tolerancia inmunológica, los antecedentes de transfusiones previas y la especificidad del antígeno causal.

Se sabe que la EHPN secundaria a anticuerpos contra el antígeno D puede ser de pronóstico grave; es probable que, hasta antes del descubrimiento del factor de antígenos Rh, la transfusión de sangre incompatible por antígeno D haya causado muchos mortinatos con hidrops fetal. Aunque el antígeno D sigue siendo reconocido como el más inmunogénico, el empleo preventivo post partum de la inmunoglobulina hiperinmune anti-D ha sido un factor atenuante en la frecuencia de la observación de estos casos.

La EHPN por anticuerpos contra antígenos A, B tiene una prevalencia muy alta en comparación con la producida por el antígeno D y de otros sistemas, no se tiene una explicación clara al respecto, en tanto en muy pocos casos requiere tratamiento, de hecho, en los que es necesario la mayor parte ceden con helioterapia.

Las personas se sensibilizan a antígenos incompatibles según el volumen de eritrocitos transfundidos. En voluntarios se ha demostrado que 0.1 ml de eritrocitos con suficientes para sensibilizar el antígeno D; 30% de personas con RhD negativo no se sensibilizan aún con volúmenes grandes de sangre con RhD positivo.

Gestación.

El estímulo antigénico puede producirse por gestación, utilizando la prueba de resistencia a la elusión ácida de la hemoglobina fetal, se ha demostrado que ocurre hemorragia feto materna (HFM) en el 3% de las embarazadas en el primer trimestre, el 12% durante el segundo, el 45% en el tercer trimestre y en el 64% inmediatamente después del parto y es mayor si el nacimiento es por cesárea. Con el desarrollo de la tecnología, específicamente con el uso de la citometría de flujo, se han encontrado progenitores de células rojas nucleadas fetales en la circulación materna desde épocas tempranas de la gestación.

Ciertas situaciones obstétricas incrementan el riesgo de HFM, como son:

Enfermedades de la gestante: toxemia gravídica, diabetes, cardiopatía, hipertensión arterial crónica, etc.

Gestaciones anormales: embarazo ectópico, aborto, placenta previa, placenta acreta, coriosarcoma, corioangioma, óbito fetal.

Manipulación uterina: Versión externa, amniocentesis, transfusión intraútero, biopsia coriónica.

Parto: anestesia general, parto distócico, fórceps, cesáreas, maniobra extractiva, remoción manual de la placenta y uso de la oxitocina para favorecer la dinámica del trabajo de parto.

Otras: trauma abdominal cerrado, sobre todo en el tercer trimestre y embarazos gemelares.

Los antígenos Rh están bien desarrollados entre 30 y 45 de la gestación. Después de un aborto provocado o terapéutico, alrededor del 4% de las mujeres tienen HFM de más de 0.2 ml o más de sangre fetal pasan a la madre y que después de un aborto espontáneo el paso de sangre fetal nunca excede los 0.05 ml.

(Extraído de Clovis P. enfermedad Hemolítica Perinatal. En: López Borrasca A. Enciclopedia Iberoamericana de hematología. 1992.)

HEMOTERAPIA

También produce estímulo antigénico. Basado en estudio con voluntarios sanos Rh negativos, las cantidades de sangre D-positivas requeridas para producir inmunización Rh pueden ser muy pequeñas, concluyéndose por lo tanto que las transfusiones de sangre incompatible constituyen eventos muy aloinmunizantes.

Aloinmunización

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 R1.

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. El anticuerpo IgM no atraviesa la placenta, por eso en el caso del 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. El título de anticuerpos se eleva a las 48 horas y alcanza su punto máximo a los 6 días. Generalmente los anticuerpos producidos en esta etapa son de tipo IgG, los cuales si atraviesan la placenta, se unen a las células rojas fetales y las destruyen por 2 mecanismos:

- 1) Activando el sistema del complemento hasta la fase de lisis celular (hemólisis intravascular).
- 2) A través de la unión del anticuerpo anti-D a los receptores Fc de los macrófagos, produciéndose a nivel del bazo la lisis de los eritrocitos (hemólisis extravascular).

En el caso de los anticuerpos del sistema Rh, Duffy, Kell y otros, los hematíes son destruidos por el segundo mecanismo. El grado de avidez del anticuerpo

anti-Rh por el antígeno Rh es el responsable de la severidad de la enfermedad hemolítica del recién nacido.

Enfermedad hemolítica perinatal debido a incompatibilidad de grupo sanguíneo.

Hallazgos serológicos en la madre.

Se determina el título de IgG anti-A, anti-B, mediante la Prueba de antiglobulina indirecta, con el reactivo de Coombs monoespecífico anti-IgG. Esta técnica se realiza en nuestro país.

Brouwer y otros demostraron la presencia de las 4 subclases de IgG en el suero de 39 madres. El mecanismo hemolítico en este tipo de enfermedad está encuadrado en el de lisis citotóxica inducida por células fagocíticas, realizada particularmente en el bazo. Brouwer demostró que el complemento no es activado por los anticuerpos IgG anti-A o anti-B en esta enfermedad.

Hallazgos serológicos en el niño.

Son bien conocidos los resultados discrepantes de la Prueba de antiglobulina directa (PAD), como diagnóstico de EHPN 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 anti-A o anti-B sensibilizando los eritrocitos del recién nacido (menos de 220 moléculas de IgG por hematíes).

Hallazgos hematológicos.

Existe un incremento de los reticulocitos y los valores pueden variar entre 10 y hasta el 30% como evidencia de un proceso hemolítico compensado. En relación con el recuento de eritroblastos, se citan cifras variables, entre 8 y 15%. La presencia de microesferocitosis (80%) es igualmente un hallazgo prominente en los extendidos de sangre periférica, se observan los cambios en

la curva de fragilidad osmótica, los cuales pueden persistir hasta 2 ó 3 semanas después del nacimiento.

Manejo de la enfermedad hemolítica perinatal por la incompatibilidad ABO.

La incompatibilidad ABO no reviste la severidad y progresión de la observada en la incompatibilidad por Rh, por lo que no hay indicación para la realización de pruebas predictivas en la madre, a menos que exista una historia previa de enfermedad hemolítica perinatal por incompatibilidad ABO. Después del parto, como el recién nacido no presenta una anemia severa por lo general, el aumento de los niveles de bilirrubina puede tratarse con fototerapia, si el recién nacido presenta anemia severa y amerita una exanguinotransfusión, esta debe realizarse utilizando glóbulos rojos de grupo O, suspendidos en plasma de grupo AB, preferiblemente de donante AB.

Enfermedad Hemolítica debido a incompatibilidad Rh.

Paso de anticuerpos maternos al feto.

Los anticuerpos IgG pasan activamente a través del trofoblasto a la circulación fetal, puesto que este tejido posee receptores para la fracción Fc de esta inmunoglobulina. Una vez reconocida la molécula de IgG, esta es transportada al interior del trofoblasto en una vesícula endocítica y llevada hasta el lado fetal, donde se produce la exocitosis de la IgG a la circulación fetal. En el primer trimestre del embarazo el paso es lento y pequeño. Solo es significativo cuando la concentración de anticuerpos anti-Rh es alta. Esto fue demostrado por Chown (1955) y Mollison (1951) en fetos de 6 a 10 semanas, que presentaban una prueba de antiglobulina directa positiva.

Hay pruebas que, debido a la intensidad del estímulo antigénico y la modalidad de la aloinmunización condicionan la producción de subclases de IgG pero son predominantes las IgG1 y las IgG3. 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 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; 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 enfermedad hemolítica perinatal 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 dos subclases produce una enfermedad hemolítica perinatal más severa.

(Extraído de es.wikipedia.org/wiki/)

Acciones derivadas de la unión de los anticuerpos maternos sobre los hematíes fetales.

Las células rojas fetales recubiertas de IgG1 actúan como opsoninas para las células efectoras (monocitos y lo macrófago) 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 no pueden atravesar los espacios interendoteliales del bazo; retenidos en esta zona son atrapados por los macrófagos y fagocitados. La fagocitosis completa se realiza en la pulpa roja del bazo donde la sangre está más concentrada y circula

lentamente. Esto ocasiona la destrucción de los hematíes extracorpúscularmente, lo que explica la ausencia de hemoglobinuria. La evidencia de que la destrucción eritrocitaria ocurre en los macrófagos se demostró al encontrar hemosiderina en el interior de estas células.

Características clínicas de la enfermedad hemolítica perinatal.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad hemolítica perinatal 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 al SNC causado por la hiperbilirrubinemi.

Ictericia.

Ictericia neonatal es el término que designa todas las situaciones en las que la bilirrubina sérica está suficientemente aumentada para que la piel y la esclerótica ocular estén por lo menos ligeramente amarillas.

La mayoría de los recién nacidos no tiene ictericia al nacer, porque toda la bilirrubina fetal es aclarada por el hígado materno. La ictericia después del nacimiento alcanza el máximo nivel entre el tercer y cuarto día en los neonatos no tratados. La aparición de la ictericia se debe a la incapacidad del recién nacido para excretar la bilirrubina derivada de la lisis de hematíes, ya que esta se excreta en forma conjugada con ácido glucorónico, proceso que ocurre a nivel hepático dependiente de la enzima glucoroniltransferasa. En los recién nacidos y prematuros la actividad de esta enzima es baja.

El desarrollo de medidas terapéuticas como la exangunotransfusión y profilácticas como el uso de la globulina inmune anti Rh para prevenir la sensibilidad materna ha conducido a un espectacular descenso en su incidencia. Sin embargo, la neurotoxicidad de la bilirrubina sigue siendo una amenaza en la práctica asistencial neonatal, aunque extraordinariamente infrecuente a pesar de la elevada frecuencia de la ictericia neonatal, ya que el

65% de los recién nacidos a término presentan un nivel sérico de bilirrubina superior a 12.9 mg/dl y en el 3% de recién nacidos a término presentan un nivel sérico de bilirrubina superior a 12.9 mg/dl y en el 3% de recién nacidos a término sanos se detecta un nivel sérico de bilirrubina superior a 15 mg/dl.

Hiperbilirrubinemia fisiológica.

El nivel sérico de bilirrubina indirecta suele aumentar en los recién nacidos a término hasta un máximo de 6-8 mg/dl a los 3 días de vida y posteriormente disminuye, encontrándose dentro de los límites fisiológicos hasta 12 mg/dl al quinto día de vida, aumentando posiblemente hasta niveles superiores a 15 mg/dl al quinto día de vida, aumentando posiblemente hasta niveles superiores a 15 mg/dl sin ninguna anomalía específica del metabolismo de la bilirrubina.

Hiperbilirrubinemia no fisiológica.

Los siguientes signos y síntomas sugieren una hiperbilirrubinemia no fisiológica:

- a) Ictericia en las primeras 36 horas de vida.
- b) Bilirrubina sérica total mayor de 12 mg/dl.
- c) Ictericia que persiste después del octavo día.
- d) Bilirrubina directa superior a 1.5 mg/dl.
- e) Incremento de la bilirrubina sérica mayor de 5 mg/dl.

Ictericia y lactancia materna.

Para establecer firmemente el diagnóstico, lo que es necesario cuando el nivel de bilirrubina está por encima de 16 mg/dl durante más de 24 horas, debe medirse la bilirrubina tras una mamada y suspender la lactancia materna durante al menos 12 horas, mientras el recién nacido es alimentado con leche artificial. Tras al menos 12 horas, mientras el recién nacido es alimentado con leche artificial. Tras al menos 12 horas sin tomar leche materna se vuelve a medir el nivel de bilirrubina. Si se ha producido un descenso significativo de

más de 2 dg/ml, el diagnóstico se confirma. Si la bilirrubina sérica se eleva mientras el recién nacido no toma leche materna, la causa evidentemente no es esta, hay que investigar otras causas de ictericia.

(Extraído de www.searchmedica.es)

Kernicterus.

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. En los pacientes con enfermedad hemolítica, el primer hallazgo físico consiste en un reflejo de Moro débil con flexión incompleta de las extremidades y posición de los opistótonos. La succión se debilita y el amamantamiento es difícil.

A medida que la enfermedad progresa, el reflejo del moro desaparece y se observan vómitos y llantos agudos. Con frecuencia hay hiperpirexia y convulsiones. En las fases terminales de la enfermedad suele haber rigidez muscular, parálisis de la mirada ascendente, crisis oculógicas periódicas y respiración irregular, y los neonatos pueden morir con espuma sanguinolenta en nariz y faringe como resultado de la hemorragia pulmonar. Aproximadamente el 50% de los recién nacidos que nacen con estos síntomas mueren. Los que sobreviven presentan el síndrome de Kernicterus, que consiste en sordera nerviosa de alta frecuencia, parálisis cerebral coreoatetósica, displasia del esmalte dentario y, menos comúnmente retardo mental. En estos niños que sobreviven, por lo general disminuye la espasticidad hacia el final de la primera semana de vida, lo que puede sugerir incorrectamente que se ha recuperado de la injuria neurológica habitualmente, las secuelas neurológicas reaparecen a las 6 semanas de vida, con evidencia de espasticidad que evoluciona a coreoatetosis. Aún los neonatos sin anomalías neurológicas aparentes durante el período neonatal pueden

mostrar trastornos motores, cognoscitivos y de comportamientos útiles durante el seguimiento.

Actualmente, la población con máximo riesgo de Kernicterus pueden ser prematuros pequeños, patológicos, en estos lactantes, ha sido posible observar Kernicterus aún cuando los niveles de bilirrubina han permanecido en un rango considerado antes como "seguro".

Se ha postulado que en estos casos el Kernicterus obedece a factores de potenciación, que actúan afectando la unión a la albúmina sérica o aumentando la captación tisular de bilirrubina. Los factores potenciadores propuestos son peso de nacimiento menor de 1,500 gramos, hipotermia, asfixia, acidosis, hipoalbuminemia, sepsis, meningitis y diversos agentes farmacológicos.

Cabe destacar que no todos los recién nacidos presentan Kernicterus aún cuando las concentraciones de bilirrubina alcanza valores de 30 a 40 mg/dl.

Se ha demostrado repetidamente, que las exanguinotransfusiones en recién nacidos de término que presentan enfermedad hemolítica, destinadas a impedir que la bilirrubina sérica supere los 20 mg/dl, eliminan prácticamente el riesgo de Kernicterus. Otros estudios han aportado evidencia de que el riesgo es muy bajo en neonatos que pesan más de 1,500 gramos con hiperbilirrubinemia no hemolítica, siempre que las concentraciones séricas se mantengan por debajo de 24 mg/dl.

Se presume que la bilirrubina libre accede al cerebro debido a sus características lipofílicas, mientras que la barrera hematoencefálica impide el ingreso de la bilirrubina unida a albúmina libre explica de hecho mucho de lo que actualmente sabemos acerca de la toxicidad por bilirrubina, no todas las observaciones son compatibles con estas hipótesis. La hipótesis alternativa más predominante acerca de la génesis e la lesión cerebral por hiperbilirrubina es que la bilirrubina unida a la albúmina ingresa al encéfalo como consecuencia de la hiperpermeabilidad de la barrera hematoencefálica. Levine (1988) demostró convincentemente esta hipótesis en animales.

Anemia.

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 tratamientos, sus cifras de hemoglobina de cordón umbilical oscilan entre 110 y 130 g/L 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 hemoglobina fetal, el ictero es severo con riesgo de Kernicterus, menos en los tratados antes del nacimiento. Cuando la anemia es severa, aparecen fallos orgánicos severos y se desarrolla el hidrops fetal.

Entre el 20 y 25% de los fetos en estas condiciones desarrolla un hidrops fetal in útero, del 10 al 12% antes de las 34 semanas de gestación y la otra mitad después de esta fecha. 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 severa, 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 percute sobre la presión coloidosmótica plasmática, que desciende y da lugar al desarrollo de edema generalizado, ascitis, derrame pre cardíaco y pleural (anasarca). La teoría del daño hepático en la patogénesis del hidrops fetal explica la inconsistente relación entre hidrops y el grado de anemia de algunos fetos. Aunque la mayor parte de los fetos hidrópicos presenta una anemia severa, algunos tienen niveles de hemoglobina por

encima de 70 g/L, en contraste otros fetos tienen niveles de hemoglobina muchos menores.

(Extraído de www.latinsalud.com/articulos/00800.asp)

A la luz de los conocimientos actuales, el diagnóstico de esta enfermedad puede efectuarse con precisión, seguridad y precaución, ya por sí sola puede ocurrir antes del nacimiento, por lo tanto existen dos tipos de diagnóstico: el prenatal y el postnatal.

Diagnóstico prenatal.

Es importante que se realice lo más pronto posible para seguir la evolución de la enfermedad. Se debe proceder a:

1) Recogida del historial precedente.

a. Historia obstétrica y hemoterapéutica: Historias de partos previos con recién nacidos hidrópicos, ictericia en las primeras 24 horas después del parto, así como abortos en el primer trimestre de embarazo. En cuanto a la historia hemoterapéutica, se debe recoger si la gestante ha sido transfundida con anterioridad y si se conoce su condición de Rh negativo, así como si presentó reacción a la transfusión.

b. Características del anticuerpo: La mayoría de las formas graves están causadas por anticuerpos anti-D, aunque otros sistemas con capaces de producir Enfermedad Hemolítica Neonatal (anticuerpo anti-C, K, S, s, P, P1, Pk). La titulación del anticuerpo es variable en la primera gestación donde aparece el anticuerpo. En embarazadas inmunizadas posteriores si el título de anticuerpo es elevado desde el comienzo, este puede aumentar más aún, disminuir o permanecer inalterado. Por esta razón, en las parturientas

Capítulo IV

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA PERINATAL

A la luz de los conocimientos actuales, el diagnóstico de esta enfermedad puede efectuarse con precisión, seguridad y precozmente; es posible incluso hacerlo antes del nacimiento, por lo tanto, existen dos tipos de diagnóstico: el prenatal y el postnatal.

Diagnóstico prenatal.

Es importante que se realice lo más pronto posible, para seguir la evolución de la enfermedad. Se debe proceder a:

1) Recogida del historial precedente.

a. **Historia obstétrica y hemoterapéutica:** Historias de partos previos con recién nacidos hidrópicos, ictericia en las primeras 24 horas después del parto, así como abortos en el primer trimestre del embarazo. En cuanto a la historia hemoterapéutica, se debe recoger si la gestante ha sido transfundida con anterioridad y si se conocía su condición de Rh negativo, así como si presentó reacción a la transfusión.

b. **Características del anticuerpo:** La mayoría de las formas graves están causadas por anticuerpos anti-D, aunque otros sistemas con capaces de producir Enfermedad Hemolítica Neonatal (anticuerpo anti-C, K, S, s, P, P1, Pk). La titulación del anticuerpo es válida solo en la primera gestación donde aparece el anticuerpo. En embarazadas inmunizadas posteriores, si el título de anticuerpo es elevado desde el comienzo, este puede aumentar más aún, disminuir o permanecer inalterado. Por esta razón, en las pacientes

previamente inmunizadas, los títulos seriados de anticuerpos no son un método confiable para evaluar el estado del feto. En estos casos debe evaluarse el líquido amniótico.

La cuantificación del anticuerpo presenta más correlación con la severidad que el título; si es < 4.5 u/ml, el recién nacido tendrá hemoglobina superior a 100 g/l la bilirrubina menor de 85 $\mu\text{mol/L}$ y solamente el 4% de ellos requieren exanguinotransfusión. Si es $>$ de 4 - 5 u/ml, el 75% de ellos necesitarán una exanguinotransfusión y tendrán una hemoglobina inferior a 100 g/l.

- c. **Estudio del Líquido Amniótico:** Un buen índice de la hemólisis intrauterina y de bienestar fetal es el nivel de pigmento biliar en el líquido amniótico obtenido por amniocentesis. El método de espectrofotometría, dispuesto por Liley, permite determinar la concentración de bilirrubina en el líquido amniótico, y por consiguiente, predice la severidad de la enfermedad sobre fetos de más de 27 ó 28 semanas de gestación, por lo tanto no debe ser extrapolado hacia atrás.
- d. **Ultrasonografía:** Permite evaluar la función cardíaca, hepática, esplénica, de la placenta y el volumen de líquido amniótico, que se incrementa con la hematopoyesis extramedular y la anemia progresiva. La técnica puede indicar la presencia de hidrops fetal.
- e. **Extracción percutánea de sangre de cordón:** Permite establecer un diagnóstico de seguridad y gravedad, pues evalúa directamente variables hematológicas y bioquímicas del feto.
- f. **Toma muestras de vellosidades coriónicas:** Se realiza bajo Ultrasonografía. Puede obtenerse una muestra de vellosidades coriónica a las 8-9 semanas de gestación; al romper las vellosidades se obtienen glóbulos rojos fetales y se puede efectuar la tipificación antigénica. Esta prueba presenta riesgo de aumento del título de

anticuerpos, por lo que debe indicarse profilaxis con gammaglobulina anti-D, si la mujer no está aloimmunizada. La indicación de esta prueba está reservada para mujeres con pareja heterocigoto para el antígeno problema, severamente inmunizadas, con antecedentes de enfermedad Hemolítica del recién nacido severa y muerte intrauterina.

g. **Utilización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para determinar el Rh fetal:** La técnica PCR permite amplificar selectivamente secuencias de ADN o ARN, produce grandes cantidades de ADN y consecuencias definidas a partir de pequeñas cantidades de un complejo templado. Bennet, Arce, Rossiter y otros estudiaron células fetales de líquidos amnióticos y determinaron el Rh del feto. La determinación del antígeno D con métodos moleculares puede realizarse en vellosidades coriónicas o en líquido amniótico.

h. **Estudios de inmunidad celular:** Los ensayos funcionales que miden la interacción entre eritrocitos sensibilizados y las células mononucleares humanas parecen ser útiles en predecir la evolución de la enfermedad hemolítica. Lo más ampliamente conocidos son:

- ❖ Prueba de monocapa de monolitos (MM).
- ❖ Prueba de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

La prueba MM se demostró que predice la significación clínica de los anticuerpos en casos potenciales de enfermedad hemolítica. Servirá como prueba in Vitro de la afinidad del anticuerpo materno por los eritrocitos fetales. Cuando la reactividad de esta prueba es mayor o igual al 20%, se asocia con enfermedad hemolítica perinatal que requiere transfusión la prueba de ADCC puede arrojar falsos positivos, cuando existen en la madre anticuerpos bloqueadores para el receptor Fc presentes en segundos embarazos y

siguientes. Actualmente un gran número de investigadores le confieren mayor credibilidad a la prueba de MM.

Evidencia de incompatibilidad sanguínea entre los padres. Investigar los sistemas ABO y Rh de los progenitores.

a) **Sistema ABO:** Cuando la gestante es del grupo O y la pareja A ó B, existen posibilidades de enfermedad hemolítica del recién nacido.

b) **Factor Rh:** Las posibilidades son:

- La mujer Rh negativo y esposo Rh positivo. Es la condición clásica de Levine y la causa más frecuente de enfermedad hemolítica perinatal.

- La mujer Rh positivo y el esposo Rh negativo. Es la situación inversa a la anterior. Los antígenos que la provocan son el c y el e y para que la incompatibilidad se manifieste es necesario que la mujer sea homocigota para los antígenos C ó E y su pareja posea c ó e.

- Los padres son Rh positivos o Rh negativos. Hay que proceder al estudio del genotipo de la pareja. Puede ocurrir que la mujer sea homocigoto para un antígeno y la pareja posea el alelo correspondiente. Fuera del sistema distinto. Generalmente están implicados los sistemas Kell, Kidd, Duffy y Diego.

Evidencia de aloinmunización: Rh negativa o positiva se le deben investigar los anticuerpos irregulares; inicialmente a través de pruebas de pesquaje (prueba de antiglobulina indirecta) y cuando el resultado sea positivo, se deberá investigar la 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 o neonatal. La enfermedad hemolítica perinatal será, por lo regular, leve o moderada. 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.

Diagnóstico postnatal.

Se puede efectuar:

- **Clínicamente:** a partir del aspecto físico del recién nacido se puede encontrar palidez, taquicardia y taquipnea debido a la anemia. La taquipnea puede deberse también a derrames pleurales o hipoplasia pulmonar; la hepatoesplenomegalia secundaria al fallo cardíaco o debido a la hemólisis extravascular y la hematopoyesis extramedular; petequias y púrpuras pueden estar presentes por la trombocitopenia, íctero y además pueden constatarse signos neurológicos de la encefalopatía bilirrubínica (leargo, hipotonía), otros signos incluyen vómito, llanto de tono alto, fiebre, hipertonía y opistótonos.

- **Inmunoematológicamente:** es muy completo porque confirma el diagnóstico, evalúa la gravedad y establece la conducta a seguir.

Existen pruebas de confirmación y pruebas de valoración de la gravedad en la enfermedad hemolítica neonatal para la madre y el recién nacido.

Pruebas de confirmación: se emplean. En la madre y en el niño. En la madre se realiza el tiraje ABO y Rh, que incluye prueba de determinación de variantes débiles del antígeno D (coombs). Los pacientes con antígenos D débil son considerados Rh positivos y tratados como tal, prueba de antiglobulina indirecta para determinar aloanticuerpos maternos y su especificidad; prueba de rosetas para determinar si hubo o no paso de hematies fetales a la circulación materna; prueba de Kleihauer Betke, para cuantificar la cantidad de sangre fetal en la circulación materna y la citometría a flujo de precisar si ocurrió o no HFM y cuantificarla. El niño se realiza el tiraje ABO y Rh; la prueba de antiglobulina directa para demostrar anticuerpos sobre el eritrocito; hemoglobina y hematocrito de cordón de bilirrubina indirecta de cordón, conteo de reticulocitos, en la enfermedad hemolítica perinatal puede ser superior al 6% y tan alto como del 30 al 40%; gasometría de sangre arterial,

que puede mostrar acidosis metabólica y elusión de anticuerpos de los hematies del recién nacido.

Pruebas para valoración de la gravedad:

- Determinación de albúmina sérica y la relación albuminal bilirrubina.

- Determinación de carboxihemoglobina (COH6). Los niveles de COH6 están aumentados en neonatos con hemólisis.

(Extraído de www.scielo.cl)

Procedimientos

Espectrofotometría

La **espectrofotometría** es el método de **análisis óptico** más usado en las investigaciones **biológicas**. El **espectrofotómetro** es un instrumento que permite comparar la **radiación** absorbida o transmitida por una solución que contiene una cantidad desconocida de **soluto**, y una que contiene una cantidad conocida de la misma sustancia.

Todas las sustancias pueden absorber energía radiante, aun el **vidrio** que parece ser completamente transparente absorbe longitud de ondas que pertenecen al espectro visible; el **agua** absorbe fuertemente en la región del **infrarrojo**.

La absorción de las radiaciones **ultravioleta**, visibles e infrarrojas depende de la estructura de las moléculas, y es característica para cada sustancia química.

Cuando la luz atraviesa una sustancia, parte de la energía es absorbida; la energía radiante no puede producir ningún efecto sin ser absorbida.

El color de las sustancias se debe a que éstas absorben ciertas longitudes de onda de la luz blanca que incide sobre ellas y solo dejan pasar a nuestros ojos aquellas longitudes de onda no absorbidas.

La espectrofotometría proveniente del sol, es decir la radiación ultravioleta-visible usa haces del espectro electromagnético y radiaciones del campo UV de 80 a 400 nm, principalmente de 200 a 400 nm y usa haces de luz visible de 400 a 800 nm, por lo que es de gran utilidad para caracterizar las soluciones en la región ultravioleta y visible del espectro.

Al campo de luz uv de 200 a 400 nm se le conoce también como rango de uv cercano, la espectrofotometría visible solamente usa el rango del campo electromagnético de la luz visible, de 400 a 800 nm. A este tipo de técnicas se conoce en conjunto como técnicas fisico-bioquímicas, en relación a la espectrofotometría se tiene una ley muy importante la ecuación de beer-lambert $I/I_0 = 10^{-klc}$ donde I , es la intensidad de luz que sale de la cubeta y que va a llegar a la celda fotoeléctrica o detector donde es captada, medida y transformada en unidades de absorbancia o de densidad óptica, I_0 es la intensidad incidente, k es la capacidad de la muestra para la captación del haz del campo electromagnético, l es la longitud de la cubeta de espectrofotometría que recorre la radiación, y c es la concentración de la muestra ya ubicada en la cubeta.

La ecuación simplificada de la ley de Beer-Lambert comprende a la mínima ecuación que relaciona la concentración, la absorbancia de la muestra y el factor de calibración. El factor de calibración relaciona la concentración y la absorbancia de los estándares.

Aparte del método de espectrofotometría y fotocolorimetría se tiene los métodos de centrifugación diferencial, radioimmuno., electroforesis, análisis de sedimentación, etc.

(Extraído de es.wikipedia.org)

CONCLUSION

No existe duda sobre la importancia de las enfermedades hemolíticas perinatales en la salud feto-neonatal de nuestro país. Esto está relacionado con la compatibilidad sanguínea, acción de anticuerpos maternos que pasan por la placenta y que son específicos contra antígenos de origen paterno presentes en las células rojas fetales y del recién nacido, más frecuente los del sistema ABO y el factor Rh.

Con este trabajo se está ayudando al mejoramiento de la calidad del conocimiento técnico de los análisis de laboratorio para diagnosticar las enfermedades hemolíticas.

Debido a la incompatibilidad del factor Rh se presenta cuando una madre es Rh(-) es portadora de un feto Rh(+). Pequeñas cantidades de sangre fetal penetran a la circulación materna al momento del parto y algunas madres desarrollan títulos importantes de aglutininas anti Rh durante el periodo posparto.

Es importante aconsejar a las mujeres que decidan quedar embarazadas por primera vez; para evitar las enfermedades hemolíticas perinatales y un embarazo de alto riesgo; recomendarles la vacuna anti-D para crear memoria inmunológica para un segundo embarazo.

ULTRASONOGRAFIA DE PERINATOLOGIA

ANEXOS

ULTRASONOGRAFIA EN PERINATOLOGIA

La ultrasonografía prenatal es el procedimiento de apoyo clínico que nos permite, mejor que ningún otro, conocer la anatomía y el bienestar del feto a lo largo de su desarrollo.

Para obtener el máximo rendimiento de este procedimiento, no sólo se requieren equipos de avanzada tecnología, sino también que el operador posea los conocimientos de embriología, anatomía y fisiología fetal indispensables para una adecuada adquisición e interpretación de las imágenes necesarias para un correcto diagnóstico.

Los avances en este campo se producen con tanta rapidez y han alcanzado niveles de desarrollo tan asombrosos, que exigen permanente dedicación y estudio por parte del especialista.

Es por esto que el ultrasonografista no puede ser un aficionado. Es un asunto de ética. No debemos olvidar, entonces, que la eficacia del examen ultrasonográfico depende tanto de la calidad del equipo como de la idoneidad del operador.

La controversia entre el examen sonográfico de rutina versus la ecografía selectiva durante el embarazo, ha quedado atrás definitivamente. El embarazo, por sí solo, tiene indicación de evaluación ultrasonográfica. Toda embarazada, aún aquella de bajo riesgo, amerita un examen lo más completo y esmerado posible, que permita una evaluación minuciosa de su hijo en gestación. Es éste, precisamente, el objetivo del examen ecográfico rutinario y periódico durante el embarazo y es, por consiguiente, una de las metas a la que debe aspirar todo aquel que desee otorgar una atención perinatal de excelencia. Con el fin de optimizar el rendimiento asistencial y académico, hemos establecido tres niveles en la ultrasonografía prenatal en nuestro Servicio:

Nivel 1: corresponde a la ultrasonografía rutinaria de la embarazada normal de bajo riesgo. Sus objetivos principales son:

- diagnosticar la edad gestacional,
- diagnosticar la normalidad anatómica del feto y placenta,
- diagnosticar la normalidad del desarrollo ponderal fetal,
- evaluar el perfil biofísico fetal (PBF), y
- pesquisar cualquiera anomalía anatómica del feto.

El examen de Nivel 1 lo efectúa, por lo general, la Enfermera-Matrona Sonografista, debidamente calificada.

Nivel 2: se realiza en las embarazadas de alto riesgo materno-fetal de cualquier causa y en las pacientes derivadas del Nivel 1 en las que se ha pesquisado o sospechado alguna anomalía fetal. Su finalidad es efectuar el diagnóstico y el seguimiento sonográfico de la anomalía. Lo realiza el médico ultrasonografista especializado.

Nivel 3: es también de responsabilidad del médico ultrasonografista y se refiere a la Ecocardiografía fetal y a diversos procedimientos invasivos guiados por ultrasonografía.

Esta división de los exámenes ultrasonográficos en niveles sólo tiene por finalidad un mejor aprovechamiento de los recursos humanos, posibilitando así, una mejor cobertura. En ningún caso significa una diferencia en calidad. El

examen de nivel 1 requiere por parte de la sonografista, un profundo conocimiento de la anatomía del embrión y del feto en sus diferentes etapas de desarrollo, además de estar en posesión de una rigurosa técnica metodológica que garantice la confiabilidad del examen.

Los niveles 2 y 3 requieren, además, de un conocimiento acabado de la embriología, de la genética, de la fisiopatología fetal y de la clínica perinatal, que permita efectuar el diagnóstico de los hallazgos patológicos identificados en el nivel 1, al mismo tiempo que le permita adelantar un pronóstico y, eventualmente, efectuar tratamientos in útero. En primer lugar, veremos cuándo indicamos los exámenes ultrasonográficos de rutina (Nivel 1), durante el embarazo normal, y explicaremos brevemente qué esperamos de cada uno de ellos. En segundo lugar, nos referiremos a las indicaciones de la ecografía en condiciones de alto riesgo materno-fetal y en condiciones patológicas diversas. (Niveles 2 y 3).

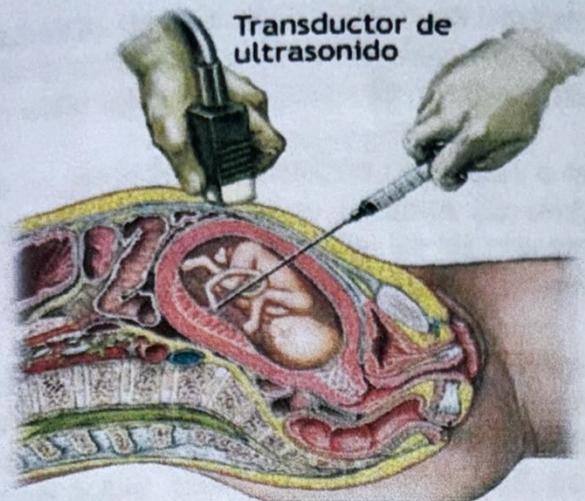
(Extraído de escuela.med.puc.cl)

El muestreo percutáneo de sangre del cordón umbilical (MPSCU) es un procedimiento de diagnóstico en el cual el médico extrae una muestra de sangre fetal de la vena del cordón umbilical. Esta sangre puede ser analizada para detectar defectos cromosómicos u otras anomalías. Al MPSCU también se le conoce como muestreo de la vena umbilical, muestreo de sangre fetal y cordocentesis.

Su médico puede sugerir el MPSCU si el ultrasonido, la amniocentesis y el muestreo de vellosidades coriónicas no proporcionan la información adecuada sobre la condición del feto. Con el MPSCU se obtiene un rápido análisis cromosómico. Esta prueba también analiza la sangre fetal para detectar ciertas infecciones y trastornos sanguíneos.

- Anormalidades cromosómicas.
- Trastornos sanguíneos como la hemofilia y la anemia.
- Algunos trastornos metabólicos.
- Infecciones como toxoplasmosis y rubéola.
- Algunas causas de problemas estructurales o de retardo en el desarrollo intrauterino.

Este procedimiento también se utiliza para realizar transfusiones sanguíneas al feto y administrar medicamentos directamente en el suministro de sangre del feto.



El MPSCU es similar a la amniocentesis, pero en lugar de utilizar como muestra el líquido amniótico que contiene las células fetales, un médico especializado extrae sangre fetal. Este procedimiento lo realiza insertando una fina aguja y a través del abdomen de la mujer, en la vena fetal del cordón umbilical. Al igual que con la amniocentesis, el médico utiliza el ultrasonido para guiarse en este procedimiento. Todo el procedimiento tarda de 45 minutos a una hora.

(Extraído de www.umm.edu)

Muestreo de vellosidades coriónicas

El CVS se le sugiere a las mujeres que corren un mayor riesgo de anomalías cromosómicas o que tienen antecedentes familiares de algún defecto genético que pueda identificarse a partir de la membrana placentaria. Este examen generalmente se practica entre las semanas 10 y 12 de embarazo. Si bien los métodos exactos pueden variar, el procedimiento consiste en la introducción de un pequeño tubo (catéter) a través de la vagina y dentro del cuello uterino; los pasos usuales son los siguientes:

- Se recurre a la ecografía para colocar el catéter cerca de la placenta.
- Se extrae tejido utilizando una jeringa que se encuentra en el otro extremo del catéter.
- Otro método posible es el CVS transabdominal, que consiste en la inserción de una aguja a través del abdomen de la embarazada para llegar al útero, donde se toma una muestra de las células placentarias.
- En algunos casos, puede ocurrir que se sientan contracciones durante el procedimiento o después del mismo.

- Las muestras de tejido se envían a un laboratorio de genética, para analizar el cultivo de las células. Según el laboratorio, los resultados suelen estar listos en un plazo de 10 días a dos semanas.

En el caso de mujeres con embarazos generales o múltiples suele ser necesario tomar muestras de cada placenta. Sin embargo, dada la complejidad del procedimiento y según la ubicación de las placentas, el CVS no siempre puede hacerse ni tiene éxito en el caso de los embarazos múltiples.

Algunas mujeres pueden no ser candidatas ideales para el CVS o también puede ocurrir que los resultados obtenidos no tengan una exactitud del 100 por ciento; en esos casos, se requiere una amniocentesis de seguimiento. Si existe infección vaginal activa, como herpes o gonorrea, es imposible efectuar el procedimiento. En otras ocasiones, se obtienen muestras que no tienen suficiente tejido como para realizar un cultivo en el laboratorio, con resultados incompletos o que no son definitivos.