

Sangre reconstituida, no fresca, en la exanguinotransfusión de un neonato con enfermedad hemolítica por Rh

(Non fresh reconstituted blood in the exchange transfusion of a neonate with Rh hemolytic disease)

Bonifacio Caballero-Noguéz,* Eduardo Rodríguez-Bucheli Jiménez,* Juan Luis Trejo Maya,** Roger López Cruz**

RESUMEN

La exanguinotransfusión es un procedimiento con alta morbilidad y mortalidad, que se hace en neonatos con enfermedad hemolítica por Rh, para reducir las complicaciones, sobre todo de tipo metabólico. Se recomienda hacerla con sangre fresca total reconstituida, de preferencia con menos de 72 h de extracción. Se informa el caso de un recién nacido con 40.1 semanas de gestación con enfermedad hemolítica por Rh, por lo que fue manejado con exanguinotransfusión utilizando sangre total reconstituida de 13 días.

Palabras clave: Exanguinotransfusión, enfermedad hemolítica, kernicterus.

SUMMARY

The exchange transfusion is a procedure with high morbidity and mortality in the management of the Rh hemolytic disease in the newborn. To minimize the complications mainly of metabolic type it is recommended when used fresh (< 3 days old) reconstituted blood. The case of a newborn of 40.1 weeks of age gestation is informed with Rh hemolytic disease treatment with exchange transfusion with used old reconstituted blood of 13 days.

Key words: The exchange transfusion, Rh hemolytic disease, kernicterus.

La ictericia en la etapa neonatal aún es un problema frecuente en niños recién nacidos, que puede dejar daño neurológico en los niños. Estudios en recién nacidos han mostrado de manera consistente, respuestas anormales a los potenciales evocados dirigidos al tallo cerebral, como consecuencia de la concentración elevada de bilirrubina sérica¹⁻⁵ y es curioso reconocer que en los años noventa, hubo más casos de neonatos que desarrollaron kernicterus, que en décadas anteriores;⁶ en la actualidad, en algunos países, el kernicterus (encefalopatía aguda secundaria a la hiperbilirrubinemia) no se ha presenta-

do desde hace casi veinte años, en los recién nacidos a término.⁷

Si bien la exanguinotransfusión en estos niños es un procedimiento que ha permitido salvar de la muerte a millones de niños, no está exenta de riesgos de complicaciones que pueden causar la muerte a los niños, es la única alternativa para reducir la hiperbilirrubinemia causada por la hemólisis debido al Rh en el recién nacido, para evitar la encefalopatía provocada por la concentración alta de bilirrubinas, sobre todo las de la fracción indirecta.

Sin embargo, para reducir el riesgo de complicaciones que conlleva la exanguinotransfusión, sobre todo las de tipo metabólico, se recomienda usar sangre total, que no tenga más de tres días de haber sido extraída del donador. Sin embargo, este reporte concierne al caso de un recién nacido de término, con enfermedad hemo-

* Hospital Pediátrico de Peralvillo, S.S. de la Ciudad de México.

** Hospital General Regional No. 25, IMSS, México, D.F. México.

lítica secundaria a incompatibilidad por Rh, en el que la exanguinotransfusión se hizo con sangre total reconstituida de 13 días de extracción.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un recién nacido de sexo masculino con 40 semanas de gestación (por la fecha de la última menstruación) que fue referido al tercer día de vida al hospital. Su peso al nacer había sido de 3,000 g, habiendo nacido por vía vaginal de un parto eutócico, con Apgar 7 y 9 al minuto y a los cinco minutos, respectivamente.

Su madre, de 24 años de edad, era del grupo sanguíneo B, Rh negativo. Había sido un producto no deseado, de la gestación tercera después de lapso intergenésico de dos años y cuatro meses. Durante la gestación la madre asistió a dos consultas prenatales en las que se le hicieron tres estudios de ultrasonido que fueron referidos como normales, sin que se le aplicara gammaglobulina anti-D (Rhogam) postnatal, en ninguna ocasión.

La exploración física de ingreso al cuero, mostró: PC 32 cm, PT 32 cm, PA 31 cm, PIE 8 cm, PB 9 cm y longitud de 49 cm; temperatura 36.0 °C. Coloración icterica generalizada, de piel y tegumentos (Kramer IV), se le encontró reactivo, con buena respuesta a estímulos externos, hidratado, sin evidencia de daño neurológico; la frecuencia respiratoria era de 50 por minuto y la frecuencia cardiaca de 142 por minuto. No mostraba dificultad respiratoria; el abdomen era globoso con borde hepático inferior a 3-3-3 por debajo del reborde costal, con peristalsis presente; las extremidades sin edema y con buen tono y movilidad, su llenado capilar era de dos segundos.

Las muestras de sangre enviadas al laboratorio reportaron: bilirrubina sérica total (BST) 17 mg/dL, grupo sanguíneo B, Rh positivo.

La concentración de BST a las 36 horas de vida extrauterina (VEU) fueron: BST 34.44 mg/dL, bilirrubina directa (BD) 0.39 mg/dL, bilirrubina indirecta (BI) 34.05 mg/dL. El hemograma mostró: hemoglobina (Hb) 15.4 g/dL, hematocrito (Hto) 45.8%, leucocitos 11,700 mm³, plaquetas 305,000 mm³, no se reportaron reticulocitos. La glucosa sérica fue de 139 mg/dL, creatinina de 0.6 mg/dL y los electrolitos fueron Na 142 mEq/L, K 5.5 mEq/L, Cl 105 mEq/L; Coombs directo positivo.

Se envía al hospital de apoyo donde se le hace exanguinotransfusión con sangre total reconstituida de 13 días de obtenida, debido a que no se contaba, en ese momento, con sangre fresca total con menos de 72 horas de extracción.

Durante el procedimiento se le hicieron 44.5 recambios (alícuotas de 10 mL) habiendo programado 48, por haber sido insuficiente el volumen disponible. Se decidió tomar, además de las muestras sanguíneas habituales, en el curso de este procedimiento (Hb, BST, BI, BD) muestras para determinar electrolitos séricos, antes, durante, y después de finalizar la exanguinotransfusión, así también una muestra de la bolsa de sangre empleada en el procedimiento. Los resultados de laboratorio de las muestras de sangre antes y después de la exanguinotransfusión y de la bolsa con sangre total, considerada como no fresca, se muestran en el *cuadro 1*.

No hubo complicaciones clínicas para el neonato durante el procedimiento ni al término de éste, y se le indicó manejo con fototerapia intensiva. Los controles de laboratorio 8 horas después fueron BST 21.48 mg/dL, BI 20.46 mg/dL, BD 1.34 mg/dL y a las 16 horas los resultados mostraron BST 16.48 mg/dL, BI 15.69 mg/dL, BD 0.79 mg/dL.

Para el segundo día de la exanguinotransfusión se le encontró clínicamente reactivo, con disminución del

Cuadro 1. Concentración de hemoglobina, plaquetas, bilirrubinas y electrolitos (Na, K, Ca, Mg), antes y después de la exanguinotransfusión, versus la sangre transfundida.

Parámetros y valores de referencia	Preexanguíneo	Postexanguíneo	Bolsa de sangre
Hemoglobina (Hb) 12.2-18.1 g/dL	11.1	11.2	15.6
Leucocitos 4,600-10,200 mm ³	13,300	4,530	540
Plaquetas 142,000-424,000 mm ³	324,000	84,300	1,100
Bilirrubinas séricas totales (BST) 0.0-1.0 mg/dL	26.83	12.13	1.27
Bilirrubina indirecta (BI) 0.2-1.0 mg/dL	25.7	11.91	1.12
Bilirrubina directa (BD) 0.0-0.3 mg/dL	0.95	0.22	0.15
Sodio (Na) mEq/L	139	142	146
Potasio (K) mEq/L	4.1	4.6	10.6
Calcio (Ca) 8.8-10.5 mg/dL	9.3	11.1	*Nd
Magnesio (Mg) 1.8-2.4 mg/dL	1.8	1.5	*Nd

* Nd: No determinado

tinte icterico, con reflejos osteotendinosos normales y sin alteraciones neurológicas. Los siguientes controles de las cifras de bilirrubina fueron: BST 15.06 mg/dL, BI 14.66 mg/dL, BD 0.4 mg/dL. Se le inició la alimentación por la vía oral y se continuó con la fototerapia intensiva. El tercer día se reportaron: BST 11.77 mg/dL, BI 11.4 mg/dL, BD 0.37 mg/dL, por lo que se decide suspender la fototerapia. Es egresado al séptimo día de su estancia, para seguimiento en la consulta externa de pediatría, para estimulación temprana y control neurológico y para hacer estudio con potenciales evocados auditivos de tallo cerebral.

DISCUSIÓN

La hiperbilirrubinemia es aún una de las causas comunes e importantes de las enfermedades en los niños recién nacidos, en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

La prevención de la encefalopatía asociada a la hiperbilirrubinemia se fundamenta en la detección de los recién nacidos con riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia, por lo que la monitorización de estos niños a riesgo se debe hacer mediante exámenes de laboratorio para conocer su grupo sanguíneo y el factor Rh que tienen, la prueba de Coombs y la de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), en sangre tomada al nacer, del cordón umbilical, con el propósito de detectar precozmente los candidatos a padecer una enfermedad hemolítica.

El manejo de los niños con ictericia neonatal se debe iniciar mediante fototerapia y la exanguinotransfusión: antes de que la concentración sérica de las bilirrubinas puedan llegar a cifras cercanas a provocar kernicterus.⁸

Hsia y sus colaboradores reportaron en 1952 que 50% de los recién nacidos con diagnóstico de eritroblastosis fetal, tenían concentraciones séricas de bilirrubina total, igual o mayores a 30 mg/dL al desarrollar kernicterus.⁹ Si bien la incidencia de este problema parece que hoy en día es una enfermedad rara en algunos países, aún está presente en otras partes del mundo.

Su incidencia se estima entre 1 en 100,000 a 1 en 1,000,000 de recién nacidos que tienen al nacer una concentración de bilirrubinas séricas igual o mayor a 20 mg/dL.¹⁰

Por otra parte, aunque ha disminuido el número de recién nacidos con diagnóstico de kernicterus, cuando éste se presenta ocasiona la muerte en 10% de los niños y 70% manifiestan daño neurológico, en 70% en los niños que sobreviven después de tener más de 20 mg/dL (10%). Así que la exanguinotransfusión juega un papel muy importante para reducir y normalizar la hiperbilirrubinemia ocasionada por la hemólisis que ocasiona

la incompatibilidad del Rh en los recién nacidos, como un intento para evitar el efecto nocivo de la bilirrubina elevada en la sangre, sobre todo de su fracción indirecta; pues de no ser así, entre 5 y 10% de los neonatos que sobreviven a la exanguinotransfusión pueden tener daño neurológico permanente.¹¹ Cabe señalar que las complicaciones y el riesgo de morir en los niños sometidos a la exanguinotransfusión se debe a enfermedades asociadas en los recién nacidos, y sólo unos cuantos de los que fallecen se consideran directamente asociados al procedimiento.¹²

La transfusión de hemoderivados se asocia con una enfermedad *huésped versus injerto*, rara pero fatal, complicación que ocurre en algunos enfermos, en la que la exanguinotransfusión es un factor potencial asociado al riesgo.¹³

En parte, es por eso que la Academia Americana de Pediatría en 1994 sugirió que el punto de corte de la concentración de bilirrubina no conjugada, obtenida de sangre del cordón sea de 2 mg/dL, ya que la probabilidad de requerir fototerapia será de 53%, de no hacerlo el riesgo de exanguinotransfusión es alto.¹⁴ Más tarde, en 2004, dio nuevas pautas en el tratamiento con luminoterapia en la hiperbilirrubinemia, recomendando que se hiciesen en los recién nacidos de 35 semanas o más de gestación,¹⁵ lo que parece haber contribuido a que en varios países haya disminuido el porcentaje de exanguinotransfusiones del 8.2 al 2.7%, aunque las indicaciones para realizarlas no son debidas por enfermedad hemolítica por Rh.¹⁶

Si bien, son varios estudios los que han planteado los riesgos asociados a la exanguinotransfusión, éstos son extremadamente bajos en los niños, pues los reportes hechos a este respecto indican un riesgo de 3 a 4 casos por 1,000 niños sujetos a este procedimiento y cuando sucedió algún incidente fue debido a errores en las pruebas de laboratorio o eventos tratables.^{17,18}

En el caso motivo de discusión este recién nacido, con enfermedad hemolítica por Rh: a pesar de tener casi 70 horas de vida extrauterina, se tomó la decisión de hacer la exanguinotransfusión con una sangre total reconstituida, a 13 días de extracción de un donador del grupo O y Rh negativo, pues era la única disponible en el banco de sangre. Para tal decisión se consideró el riesgo versus beneficio para el niño al emplear una sangre «vieja».

Si bien, con objeto de evitar o reducir las posibles complicaciones se recomienda que para la exanguinotransfusión se utilice sangre fresca total reconstituida con menos de 3 días de extracción,¹⁹ en algunas instituciones hospitalarias se recomienda el empleo de sangre con menos de 7 días de haber sido extraída. Por otra parte, en este país, para minimizar el riesgo de hipercalemia en el

niño, se recomienda que el concentrado eritrocitario que se use en la reconstitución, deba tener una vigencia menor a cinco días a partir de la fecha de extracción.²⁰

Todas estas consideraciones y reconociendo que la exanguinotransfusión es un procedimiento usado con éxito para disminuir la concentración de bilirrubina sérica total en el espacio intravascular (BST 35.62 mg/dL en este caso) para eliminar los eritrocitos sensibilizados con anticuerpos y tratar de extraer al mismo tiempo dichos anticuerpos, fueron los argumentos planteados al decidir el empleo de la sangre «vieja».

Fue así que, al no haber duda de que la enfermedad hemolítica por incompatibilidad a Rh está asociada con la concentración alta de las bilirrubinas y los signos de encefalopatía por hiperbilirrubinemia ocasionan daños neurológicos permanentes, se decidió por considerar conducta terapéutica, a pesar de los riesgos inherentes al procedimiento.

Cabe también hacer mención que en este caso el procedimiento se hizo con previa autorización y firma de la carta de consentimiento de los padres, una vez que se les informó acerca del procedimiento, el diagnóstico y el riesgo de la exanguinotransfusión.

Entre las complicaciones más graves asociadas con la exanguinotransfusión están: alteraciones hemodinámicas, cardiovasculares, hematológicas, infecciosas, inmunológicas y metabólicas (con relación al citrato e hiperkalemia).^{21,22}

En este caso no hubo evidencia alguna de haber un evento adverso de tipo metabólico asociado con las cifras de potasio, durante o después de la exanguinotransfusión: pues la concentración antes del procedimiento fue 4.1 mEq/L de potasio y aumentó a 4.6 mEq/L al término del procedimiento, a pesar de que el potasio contenido en la sangre transfundida era de 10.6 mEq/L.

Esto parece ser un hecho significativo, ya que teóricamente la hemólisis de los eritrocitos de la sangre almacenada aumenta notoriamente con el paso de los días.

Otra circunstancia a considerar es que la sangre reconstituida que se usó (plasma y glóbulos rojos empaquetados) contenía citrato-fosfato-dextrosa como anticoagulante.

De igual manera, no hubo cambios significativos en la concentración de sodio, calcio y magnesio, al inicio y término de la exanguinotransfusión (*Cuadro 1*).

Es difícil poder hacer una comparación entre el procedimiento que se siguió en esta comunicación, pues no hay reportes en la literatura recientemente, como el del caso aquí referido. Tal vez ha mermado la experiencia en cuanto a la exanguinotransfusión o ha disminuido en muchos países, pero es razonable señalar que este procedimiento es considerado de alto riesgo.

Además, con el desarrollo de nueva tecnología en fototerapia y el empleo de fármacos que actúan en el metabolismo de la bilirrubina, la exanguinotransfusión es un procedimiento que poco a poco irá desapareciendo²³⁻²⁷ en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales; sin embargo, deberá de ser siempre considerada cuando no disminuya la concentración sérica de la bilirrubina y haya el riesgo de encefalopatía por hiperbilirrubinemia.²⁸

A un lado de todo lo expuesto es necesario señalar que la toxicidad por bilirrubina aún es motivo de controversia, dado que el problema radica en que la concentración sérica de bilirrubina son tóxicos para un recién nacido y parecen no serlo para otro. En este caso, el neonato no tuvo datos clínicos de encefalopatía aguda por hiperbilirrubinemia en ninguna de sus tres fases clínicas, durante su estancia hospitalaria.

Tal parece que si bien es cierto que existen recomendaciones para aplicarlas de manera general, estos criterios pueden ser modificados o adaptados a circunstancias, de acuerdo a situaciones particulares. Así, a pesar de la existencia de guías para la prevención y manejo del kernicterus secundario a hiperbilirrubinemia en recién nacidos a término y pretérmino, éste aún continuará como problema en países desarrollados tecnológicamente y si bien las guías de manejo de estos pacientes en un país pueden no serlo para otros, por lo que de emplear una guía, ésta debe ser utilizada como referencia en el manejo de cada caso, en particular en los recién nacidos.^{29,30}

El pronóstico de este problema en un recién nacido, va a depender de la concentración de la BST, ya que de esto dependen las secuelas en el desarrollo neurológico ulterior de los niños afectados, por lo que es necesario el manejo agresivo del niño afectado: con empleo de fármacos, fototerapia intensiva y dado caso de la exanguinotransfusión de preferencia con sangre total fresca y de ser necesario. Ante la carencia de sangre fresca, tomar la decisión extrema, con el permiso de los padres, en este tipo de pacientes.

Referencias

1. Perlman M, Fainmesser P, Sohmer H, Tamari H, Wax Y, Pevsmer B. Auditory nerve-brainstem evoked responses in hyperbilirubinemic neonates. *Pediatrics* 1983; 72: 658-64.
2. Vohr BR, Lester B, Rapisardi G, O'Dea C, Brown L, Peucker M, Cashore W, Oh W. Abnormal brain-stem function (brain-stem auditory evoked response) correlates with acoustic cry features in term infants with hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1989; 115: 303-8.
3. Tan KL, Skurr BA, Yip YY. Phototherapy and the brain-stem auditory evoked response in neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1992; 120(2 pt1): 306-8.

4. Gupta AK, Mann SB. In auditory brainstem response a bilirubin neurotoxicity marker? *Am J Otolaryngol* 1998; 19: 232-6.
5. Sabatino G, Verrotti A, Ramenghi LA, Domizio S, Melchionda D, Fulgente T et al. Newborns with hyperbilirubinemia: usefulness of brainstem auditory response evaluation. *Neurophysiol Clin* 1996; 26: 363-8.
6. Hansen TW. Kernicterus: an international perspective. *Semin Neonatol* 2002; 7: 103-9.
7. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1213-7.
8. Bertini G, Dani C, Pezzati M, Rubaltelli FF. Prevention of bilirubin encephalopathy. *Biol Neonate* 2001; 79: 219-23.
9. Hsia D, Allen F, Cellis S, Diamond I. Erythroblastosis fetalis. VIII. Studies of serum bilirubin in relation to kernicterus. *N Engl J Med* 1952; 247: 668-71.
10. Ip S, Lau J, Chung M, Kulig J, Sege R, Glick S, O'Brien R. Hyperbilirubinemia and kernicterus: 50 years later. *Pediatrics* 2004; 114: 263-4.
11. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S et al. *Am Acad Pediatr*. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 114: 130-53.
12. Weisz B, Belson A, Milbauer B, Raif S. Complications of exchange transfusion in term and preterm newborns. *Harefuah* 1996; 130: 170-3.
13. Rühl H, Bein G, Sachs UJ. Transfusion-associated graft-vs-host disease. *Transf Med Rev* 2009; 23: 62-71.
14. AAP. Provisional Committee for quality improvement and subcommittee on hyperbilirubinemia: Practice parameters management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994; 94: 558-65.
15. AAP. Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
16. Abu-Ekteish F, Daoud A, Rimawi H, Kakish K, Abu-Heija A. Neonatal exchange transfusion: a Jordanian experience. *Ann Trop Paediatr* 2000; 20: 57-60.
17. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 1997; 99: 5.
18. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr* 2004; 144: 662-3.
19. Hovi L, Siimes MA. Exchange transfusion with fresh heparinized blood is a safe procedure. Experiences from 1,069 newborns. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 360-5.
20. Asociación Mexicana de Medicina Transfusional. *Guía para el uso clínico de la sangre*. México. Secretaría de Salud de México 2007.
21. Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, Bryla DA, Fetterly KL. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics* 1985; 75(Suppl): 417-21.
22. Chima RS, Johnson LH, Bhutani BK. Evaluation of adverse events due to exchange transfusion in term and near-term newborns (abstract). *Pediatr Res* 2001; 49: 324A.
23. Kappas A, Drummond GS, Munson DP, Marshall JR. Sn-Mesoporphyrin interdiction of severe hyperbilirubinemia in Jehovah's Witness newborns as an alternative to exchange transfusion. *Pediatrics* 2001; 108: 1374-7.
24. Suresh GK, Martin CL, Soli RF. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD004207.
25. Caballero NB, Hernández PS, Rodríguez-Bucheli JE, Quiroz MM, Flores CI. Efecto del clofibrato asociado a fototerapia sobre la concentración de bilirrubina en niños recién nacidos. *Rev Mex Pediatr* 2001; 68: 176-80.
26. Zahedpasha Y, Ahmadvpour-Kacho M, Hajiahmadi M, Naderi S. Effect of clofibrate in jaundiced full-term infants: A randomized clinical trial. *Archives of Iranian Medicine* 2007; 10: 349-53.
27. Maisels MJ. Is exchange transfusion for hyperbilirubinemia in danger of becoming extinct? *Pediatr Res* 1999; 45: 210A.
28. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992; 89: 809-18.
29. Kaplan M, Hammerman C. American Academy of Pediatrics Guidelines for detecting neonatal hyperbilirubinemia and preventing kernicterus. *Arch Dis Child Fetal Neonat* 2005; 90: 448-9.
30. Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol* 2008; 28: 389-97.

Correspondencia:
 Dr. Bonifacio Caballero-Nogués
 Calzada Ignacio Zaragoza Núm. 1840
 Colonia Juan Escutia 09100
 México, D.F. México.
 E-mail: bcnl@prodigy.net.mx