

NACERLATINOAMERICANO www.nacerlatinoamericano.org

Dra Verónica Salguero ver.ale.sr@gmail.com

Pregunta: Actualización de Isoinmunización Rh

Dr Haroldo Capurro
Dr. Ricardo Velasco

Actualización MAYO 2009

ISOINMUNIZACION RH

INTRODUCCION

La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido ocurre cuando los glóbulos rojos del niño son destruidos más rápidamente que lo normal. Ello es causado cuando los anticuerpos de una madre (Rh -) (anticuerpos anti-D) destruyen los glóbulos rojos de un feto (Rh +). Los anticuerpos de la madre (Rh -) atraviesan la barrera placentaria y penetran en la corriente sanguínea fetal. Esta situación es más frecuente durante el nacimiento ya que puede producirse una pequeña hemorragia feto-placentaria, pero también puede ocurrir al final del embarazo (1) . En caso de que un primer niño puede no sea afectado, estos anticuerpos podrían producir una enfermedad hemolítica en un subsiguiente embarazo con feto (Rh +). La destrucción de los glóbulos rojos del niño por hemólisis pueden producir anemia e ictericia y en casos severos dañar el sistema nervioso (Kerníctero) y/ morir.

La Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido y la anemia debida a anticuerpos anti-kell, se puede preveer a partir del conocimiento de los antecedentes obstétricos, las determinaciones de la bilirrubina en DO 450, en líquido amniótico o el título de anticuerpos de la madre.

Es un caso poco común de historia inmunológica donde se ha logrado profilaxis y tratamiento adecuado.

GRUPOS SANGUINEOS Rh

No se conoce mucho de la bioquímica de los glóbulos rojos y la genética del desarrollo de esos antígenos es hasta ahora teórico. Se conocen más de 300 antígenos de glóbulos rojos y periódicamente se describen nuevos.

El sistema Kell, comprende 18 antígenos: hay 4 pares de genes alélicos en el locus Kell y ellos segregan análogamente a los antígenos del sistema Rh. El antígeno anti-k (anti-k2) es popular y se encuentra ausente en 2 cada 1.000 personas. Todos los anticuerpos del Sistema K, tienen gran importancia clínica, generalmente son de tipo IgG y responde a los casos de enfermedad hemolítica del recién nacido y accidentes transfusionales.

EPIDEMIOLOGIA ANTI- D INMUNIZACION DURANTE el EMBARAZO.

En Francia, en el 2004 (2) hubo 790.000 embarazadas e incluyendo los abortos espontáneos y provocados, los embarazos ectópicos y fetos muertos, el número total de concepciones se estimó entre 1,1 millón y 1,2 millones. El 15% de la población es Rh - y se estima que el riesgo de anti-D alo-inmunización lo tienen anualmente entre 160.000 y 180.000 gestantes. Dos estrategias deben ser evaluadas: la prevención dirigida a los factores de riesgo y la prevención sistemática desde las 28 semanas de gestación. Ambas estrategias incluyen el tratamiento con anti-D anti-globulina a mujeres Rh- con recién nacido Rh+.

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente dl posible daño causado a terceros

ADMINISTRACION ANTI-D PARA REDUCIR LA ALOINMUNIZACION Rh

Una revisión sistemática (3) tuvo como objetivo estimar el efecto de la inmunoglobulina anti-D sobre la incidencia de aloinmunización Rh en mujeres Rh- sin anticuerpos anti-D después de las 28 semanas de gestación comparados con placebo o no tratamiento. Se seleccionaron 2 estudios clínicos randomizados que incluyeron 4.500 mujeres. Las mujeres que recibieron anti-D entre las 28 y 34 semanas de gestación el riesgo relativo de inmunización durante el embarazo fue menor aunque las diferencias no fueron significativas (RR = 0,42 IC95% 0,15-1,17) y si lo recibieron después del nacimiento de un neonato Rh+ se obtuvieron los mismos resultados en relación con el placebo. Un año después del nacimiento el Riesgo Relativo fue similar (RR = 0,41 IC95% 0,16-1,04). Ninguna de las diferencias fueron estadísticamente significativas en relación con el placebo o no tratamiento. El riesgo de aloinmunización por Rh es alrededor del 1% y administrando 500 UI anti-D en el primer embarazo, se reduce a 0,2% sin efectos desfavorables. De cualquier manera, es necesario testear estos resultados con estudios randomizados de mejor calidad metodológica.

MANEJO CLINICO de la ALOINMUNIZACION ANTI-KELL en el EMBARAZO

Un estudio realizado en España (4) describe una propuesta de manejo de la mujer Rh negativa embarazada con anticuerpos anti-Kell positivos. El mismo, incluye una medida basal del título de anticuerpos, la identificación del fenotipo paterno, monitoreo ecográfico del feto para detectar signos de anemia y en caso de sospecha muestras de sangre fetal por cordocentesis y transfusión de sangre al feto si fuese necesario.

Una revisión realizada por Grant (5) en Inglaterra analiza los resultados durante 13 años de gestantes con Kell Aloinmunización. Fueron identificadas 65 gestantes de las cuales 52 estaban sensibilizadas. Se encontraron 22 fetos Kell + y 18 estaban afectados (9 en forma severa), 12 casos inducidos por el embarazo y 6 por transfusiones. Grant recomienda la determinación de Hemoglobina fetal y concluye que la valoración del título de anticuerpos maternos y la DO450 del líquido amniótico tendrían poca utilidad. Estas 2 consideraciones son controversiales con lo sugerido por McKenna (6) en estudio realizado previamente en Estados Unidos.

INMUNOGLOBULINA en GESTANTES Rh- ABORTO y MUERTE FETAL

Se justifica la inmunoglobulina en caso de aborto espontáneo?. Si bien hay una significativa evidencia de hemorragia feto materna en caso de un ABORTO ESPONTÁNEO en el primer trimestre, aún no hay estudios que demuestren la subsecuente sensibilización materna o el desarrollo de la enfermedad hemolítica en el feto. La evidencia es mínima para respaldar la utilidad de la administración de inmunoglobulina Rh para reducir una aloinmunización (7).

Un estudio reciente, realizado en Israel (8) investiga los resultados perinatales en gestantes Rh- con feto Rh+ que recibieron inmunoglobulina preventiva de enfermedad hemolítica feto-neonatal. Fue un estudio retrospectivo que incluyeron durante 5 años a gestantes Rh- sin evidencia de sensibilización. De 145.000 nacimientos 9.961 (6,8%) fueron mujeres Rh-. Las pacientes recibieron inmunoglobulina anti-D como profilaxis entre las 28 y 30 semanas y una dosis adicional antes de las 72 horas del nacimiento en caso de que el neonato fuese Rh+. La mortalidad perinatal fue mayor en el grupo de madres Rh- que recibieron profilaxis que el grupo control (parturientas Rh+) 17/1000 versus 12/1000 (OR = 1,3 IC95% 1,2-1,6 p < 0,001). La mayor frecuencia sucedió en la MORTALIDAD FETAL, 10/1000 versus 6/1000 (OR= 1,5 IC95% 1,2-1,9 p < 0,001). O sea a pesar de la inmunoprofilaxis, el riesgo de muerte perinatal es mayor en hijos de madres Rh- en comparación con hijos de madres Rh+.

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros

GUIAS CLINICAS - PREVENCIÓN de INMUNIZACIÓN Rh

Recomendamos la lectura y utilización de estas guías clínicas sobre el uso de la profilaxis anti-D, para optimizar la prevención de la aloinmunización por Rh (9).

La revisión de la Evidencia se realizó a través de la búsqueda de información en la Cochrane Library y MEDLINE de artículos en inglés publicados desde 1968 al 2001, relacionados con la prevención de la aloinmunización. La más fuerte evidencia proviene de estudios clínicos randomizados, seguidos de los estudios de cohorte. La Evidencia fue revisada por la Medicina Materno Fetal y el Comité de Genética de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá (SOGC) utilizando para la cuantificación y evaluación de la Evidencia las guías desarrolladas por la "Canadian Task Force". Se transcriben 18 recomendaciones y cada una de ellas está categorizada según el Nivel de Evidencia y el Grado de Recomendación. Dos de ellas que transcribimos son las que tienen la más fuerte evidencia y las que permiten una positiva y recomendable sugerencia (Recomendación 1 y recomendación 4).

1. Ig anti-D 300 microg IM o IV debe darse dentro de las 72 horas del posparto en las mujeres Rh negativo no sensibilizadas, que haya tenido un bebé Rh positivo. Adicionales Ig anti-D pueden ser necesarios si la hemorragia feto-materna (FMH) fuese superior a 15 mL de glóbulos rojos de la sangre fetal (aproximadamente 30 ml de sangre fetal). Alternativamente, Ig anti-D 120 microg IM o IV puede darse dentro de las 72 horas del nacimiento, con testeo y administración adicional de anti-D Ig en caso de hemorragia feto-materna por encima de 6 mL de glóbulos rojos fetales (12 mL de sangre fetal). (I-A)

4. Ig anti-D 300 microg deben administrarse rutinariamente a todas las mujeres Rh negativas no sensibilizadas a las 28 semanas de gestación, cuando el feto tiene un tipo de sangre desconocido o se conozca y sea Rh positivo. Alternativamente, 2 dosis de 100-120 microg puede darse (120 microg siendo la dosis más baja disponible actualmente en Canadá): una a las 28 semanas y otra a las 34 semanas. (I-A)

Para su información le ofrecemos el sitio web de la "Canadian Task Force Methodology" donde encontrará el esquema de los Grados de Recomendación y de la Calidad de la Evidencia (10)

<http://www.ctfphc.org/methods.htm>

BIBLIOGRAFIA

1) Chilcott 2002, Lloyd Jones M, Wight J, Forman K, Wray J, Beverley C. In: A review of the clinical effectiveness and cost effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are Rhesus (RhD) negative London: National Institute of Clinical Excellence, 2002:-.

2) Branger B, Winer N. Epidemiology of anti-D allo-immunization during pregnancy. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2006 Feb;35(I Suppl):1S87-1S92.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495833?ordinalpos=11&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_R_VDocSum

3) Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing rhesus alloimmunisation.(Cochrane Review). In The Cochrane Library, Issue 1, 2009. Oxford:Updated Software. Systematic Review was last made on 21 January 1999.
<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=crowther%20and%20ca%20and%20middleton%20and%20p&lang=es>

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros

- 4) Santiago JC, Ramos-Corpas D, Oyonarte S, Montoya F. Current clinical management of anti-Kell alloimmunization in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008 Feb;136(2):151-4. Epub 2007 May 3.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17481801?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 5) Grant SR, Kilby MD, Meer L, Weaver JB, Gabra Gs, Whittle MJ. The outcome pregnancy in Kell alloimmunisation. BJOG. 2000 Apr;107(4):481-5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759266?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 6) McKenna DS, Nagaraja HN, O'Shaughnessy R. Management of pregnancies complicated by anti-Kell isoimmunization. Obstet Gynecol. 1999 May;93(5 Pt 1):667-73.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10912964?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 7) Hannafin B, Lovecchio F, Blackburn P. Do Rh-negative women with first trimester spontaneous abortions need Rh immune globulin?. Am J Emerg Med 2006 Jul;24(4):487-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16787810?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 8) Ben-David G, Sheiner E, Levy A, Erez O, Mazor M. An increased risk for non allo-immunization related intrauterine fetal death in RhD-negative patients. J Matern Fetal Neonatal Med. 2008 Apr;21(4):255-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18330822?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 9) Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Reid GJ, Aerde JV, Wilson RD, Davies G, Désilets VA, Summers A, Wyatt P, Young DC; Maternal-Fetal Medicine Committee, Genetics Committee . Prevention of Rh alloimmunization. J Obstet Gynecol Can. 2003 Sep;25(9):765-73. Comment in: J Obstet Gynaecol Can. 2003 Sep;25(9):716-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12970812?ordinalpos=10&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 10) Canadian Task Force Methodology. Grades of Recommendations and Quality of Published Evidence. <http://www.ctfphc.org/methods.htm>
- 11) **1) J Obstet Gynaecol Can.** 2003 Sep;25(9):765-73.[Links](#)
 Comment in:
[J Obstet Gynaecol Can. 2003 Sep;25\(9\):716-9.](#)

Prevention of Rh alloimmunization.

[Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Reid GJ, Aerde JV, Wilson RD, Davies G, Désilets VA, Summers A, Wyatt P, Young DC; Maternal-Fetal Medicine Committee, Genetics Committee.](#)

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12970812?ordinalpos=10&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum