

## ISOINMUNIZACION Rh, GENERALIDADES Y RIESGOS

Natalia Baquero Molina. M.D.<sup>1</sup>

### ¿Qué es?

La Isoinmunización Rh o eritroblastosis fetal es una patología relativamente frecuente en nuestro medio, que asimismo si no es detectada y tratada a tiempo puede causar la muerte fetal o neonatal.

Esta es una patología directamente relacionada con la estructura de los glóbulos rojos y ciertos marcadores, llamados antígenos y anticuerpos que interactúan en la membrana celular de estos. En el momento de crearse una incompatibilidad entre los diferentes componentes, por contacto entre antígenos y anticuerpos fetales y maternos se produce una reacción adversa que se considera como una respuesta de defensa.<sup>1</sup> Que trae como consecuencia ciertas manifestaciones entre ellas; destrucción de los glóbulos rojos fetales, alteraciones cardiovasculares, inflamación del feto (edema fetal) por acumulación de fluidos, alteraciones hepáticas y diferentes grados de anemia; complicaciones que pueden ser detectadas y manejadas de forma oportuna, para así obtener resultados positivos en la gestación, parto y postparto, obviando por supuesto medidas extremas que

presentan dilemas clínicos y bioéticos.

### ¿Cuándo se presenta?

La isoinmunización eritrocitaria ocurre cuando mujeres que no poseen un antígeno eritrocitario, en el 99% de los casos, el antígeno D, entran en contacto con éste antígeno o agente extraño. El 1% restante esta constituido por los antígenos Kell, Duffy y Kidd.

Este evento puede presentarse de dos formas:

La primera forma de contacto puede ocurrir cuando un hombre que es positivo para un antígeno en particular, se aparea con una mujer que es negativa para ese antígeno. En el curso del embarazo incluyendo dentro de este tiempo otra serie de procesos como aborto inducido o espontáneo, procedimientos ginecológicos invasivos o durante el parto, o en ambos; eritrocitos fetales que transportan el antígeno extraño entran en la circulación de la madre, de modo que proporcionan una forma de contacto entre el sistema inmune materno y el antígeno eritrocitario extraño.

La transfusión de sangre es la otra forma por medio de la cual las mujeres resultan sensibilizadas a los antígenos de superficie de los glóbulos rojos, donde a veces mujeres Rh negativas reciben sangre Rh positiva.<sup>2,3</sup>

La incompatibilidad Rh materno fetal es un factor que complica a

---

<sup>1</sup> Medica cirujana de la Universidad del Bosque. Internado en la Fundación Santafé de Bogotá / Jackson Memorial Hospital Miami FL.

aproximadamente 1 de cada 1000 embarazos en Estados Unidos. Además, la incompatibilidad por antígenos atípicos, también es causa de preocupación cuando se hallan en mujeres grávidas.<sup>4</sup>

### **Generalidades**

Una vez que la madre ha estado expuesta a cantidades suficientemente elevadas de antígenos eritrocitarios extraños, su sistema inmune es capaz de responder y sintetizar anticuerpos dirigidos contra esos antígenos.

La respuesta inmunitaria forma dos tipos de anticuerpos: Inmunoglobulina M (IgM) e Inmunoglobulina G (IgG)

La IgG es aproximadamente 100 veces más eficaz en la destrucción de los eritrocitos Rh positivos que la IgM. Cuanto mayor sea el porcentaje de IgG presente, mayor será la severidad de la enfermedad hemolítica fetal o neonatal. Que como consecuencia traerá diferentes grados de anemia en el feto o el neonato.

La inmunogenética de la madre determina la probabilidad y el grado hasta el cual ella reaccionará a la exposición al antígeno. Algunas mujeres aparentemente reaccionan rápida e intensamente a una exposición antigénica mínima, mientras que otras no producen una respuesta de anticuerpos incluso cuando son expuestas a gran cantidad de eritrocitos positivos para el antígeno D. La variación en el potencial de respuesta inmunológica ayuda a explicar por qué sólo el 10-15 % de la mujeres Rh negativas

se tornan sensibles luego de su primer embarazo Rh incompatible/ ABO compatible si no se administra globulina anti-D.

Luego que se ha producido una destrucción sustancial de glóbulos rojos, la bilirrubina, y otros productos aumentan sus concentraciones; y se produce anemia y depleción de oxígeno en el feto.

Con la progresión del proceso; una mayor parte de la capacidad del hígado fetal es destinada a la producción de las líneas celulares de la sangre (glóbulos rojos, blancos y plaquetas), la cantidad de proteínas elaboradas en el hígado disminuye igualmente. Por lo anterior disminuye la capacidad fetal de mantener los fluidos en el compartimiento destinado para ellos produciendo ascitis, derrames pleurales, pericárdicos, edema cutáneo e insuficiencia cardiaca congestiva.<sup>5</sup>

### **Diagnostico**

En nuestro medio tomando en cuenta la legislación y las regulaciones vigentes en lo que respecta a la atención en salud (Resolución 412), en la mayoría de los casos el seguimiento inicial de las gestantes es hecho por médicos generales quienes debemos tomar en cuenta lo esencial de la detección temprana y derivación de las pacientes a niveles mas complejos de atención para mejorar el pronóstico y los resultados.

A toda gestante se le solicitará hemoclasificación; grupo ABO y Rh en primer control, y a continuación

se interpretarán los resultados de la siguiente forma:

Si la madre es Rh negativo (-) se determinará siempre el Coombs indirecto (examen que mide anticuerpos detectables) sea cual sea el factor Rh del padre, ya que no se tiene certeza absoluta de que el compañero sea el padre real del feto o de que la madre no se hubiese encontrado en riesgo de isoimmunización previamente.

Si el Coombs indirecto es negativo (-) se harán dos determinaciones del mismo en el 2º trimestre y cada 2 semanas en el 3º, si el Coombs indirecto es positivo (+) se remitirá a la paciente para valoración por obstetricia o idealmente por Unidad de Medicina Materno Fetal.

A partir del nivel detectado de anticuerpos se puede hacer seguimiento del estado general y hemodinámico del feto a través de las técnicas que a continuación se mencionarán:

#### **Valoración ecográfica del feto:**

Los modernos equipos permiten una visualización clara de las estructuras fetales y un diagnóstico precoz de la presencia de ascitis fetal, derrame pericárdico, hepatomegalia (hígado aumentado de tamaño) y edema placentario.

La hidropesía fetal (inflamación fetal) se desarrolla cuando el hematocrito fetal es inferior al 20%. Por tanto, la ecografía sólo detecta grados avanzados de anemia fetal. En muchas de las pacientes, la hidropesía fetal se produce de forma muy súbita y detectarla mediante ecografía requiere evaluaciones frecuentes.

#### **Amniocentesis:**

El análisis del líquido amniótico obtenido por punción directa, es un método válido para valorar la gravedad del proceso hemolítico fetal y determinar el momento óptimo para la Transfusión intrauterina (TIU) o para el parto en la presencia de embarazos afectados por la presencia de anticuerpos irregulares capaces de producir eritroblastosis fetal. El análisis del líquido amniótico es obligatorio en el tratamiento de la mujer embarazada inmunizada Rh negativa en todos sus embarazos.

La primera amniocentesis suele realizarse a las 26 semanas; sin embargo, la amniocentesis se puede realizar en cualquier momento a partir de las 16 semanas en las pacientes que parten con títulos elevados de anticuerpos, antecedente de feto hidrópico o muerto in-útero, o que presentan una ecografía que revela signos precoces de hidropesía fetal. Una vez que se ha llevado a cabo la determinación de la concentración de bilirrubina en el líquido amniótico es necesario graficar esta cifra en una curva conocida como Curva de Liley. La interpretación de la misma se hace según la ubicación en cualquiera de las tres zonas en las que se encuentran diferentes niveles de bilirrubina, correspondiendo la zona 1 a una concentración baja, por lo tanto un proceso hemolítico leve, la zona 2 representa un proceso hemolítico moderado y la zona 3 un proceso hemolítico severo.

#### **Cordocentesis:**

En este procedimiento de carácter altamente invasivo, se punciona el cordón umbilical mediante guía ecográfica, con el propósito de obtener una muestra de sangre fetal, para medir el hematocrito y la hemoglobina y así evaluar la severidad del proceso hemolítico y determinar el requerimiento de una transfusión intrauterina para mejorar la condición del feto. Asimismo se puede medir la bilirrubina sérica, el coombs directo para detectar el nivel de anticuerpos circulantes en sangre fetal, las proteínas totales entre otros parámetros que definirán hasta cierto punto el bienestar fetal.

#### **Doppler de arteria cerebral media fetal:**

Este constituye uno de los métodos no invasivos más efectivos para el diagnóstico de anemia fetal. El procedimiento consiste en la obtención en algunos casos de una sección axial del cerebro incluyendo el tálamo y el septum pellucido, se examina la arteria cerebral media cerca de su origen en la arteria carótida interna. Se ha establecido que se puede determinar el tiempo en el que se debe realizar una TIU a través de este método no invasivo, teniendo como base el incremento de la velocidad del pico sistólico en la arteria cerebral media.

#### ***Tratamiento de la madre***

En el tratamiento de la eritoblastosis fetal el obstetra suele enfrentarse a dos tipos de pacientes: **1). Pacientes Rh negativas no inmunizadas o 2). Pacientes RH negativas inmunizadas.**  
**El grupo de las pacientes Rh negativas no inmunizadas** está formado por las primigrávidas y

multigrávidas que son Rh negativas y no presentan isoanticuerpos detectables en la evaluación prenatal inicial.

Es importante recordar que todas las pacientes Rh negativas que han recibido inmunoglobulina anti-D en un embarazo previo deben someterse a una valoración de anticuerpos en todos los embarazos subsiguientes.

La administración posparto de inmunoglobulina anti-D no garantiza la prevención de la isoimmunización en el 100% de los casos.

Para valorar la posibilidad de isoimmunización en estas pacientes es necesario saber el grupo sanguíneo y la clasificación Rh del padre. Si el padre es Rh negativo, el feto o neonato será Rh negativo, en cuyo caso no hay necesidad de más pruebas. Si el padre es Rh positivo, el feto o neonato tiene una posibilidad del 50% (si el padre es heterocigótico) de ser Rh positivo, y la madre puede quedar sensibilizada durante el embarazo. La posibilidad que se produzca una sensibilización antes del parto es de alrededor del 1%, y para detectarlo se debe repetir el análisis de valoración a las 20, 24, y 28 semanas de gestación.

Si alguna de estas pruebas de anticuerpos revela la aparición de anticuerpos anti-D, la paciente debe ser tratada como embarazada inmunizada Rh-negativa. Si las pruebas de anticuerpos no muestran ninguna evidencia de isoimmunización, la paciente debe recibir inmunoglobulina anti-D a las 28 semanas de gestación y no

serán necesarios más estudios de valoración de anticuerpos.

El problema en lo referente a la administración anteparto de inmunoglobulina D es su relación costo-eficacia. Muchas mujeres recibirán una o dos dosis de una medicación relativamente costosa, y sólo algunas se beneficiarán de ello. Sin embargo, la administración de inmunoglobulina D anteparto reduce la incidencia de isoimmunización Rh y es un procedimiento de elección.

La inmunoglobulina D debe administrarse en las siguientes circunstancias:

1. El feto o neonato es Rh positivo.
2. El test de Coombs directo en sangre del cordón es negativo. Este test revela si los hematíes del feto están cubiertos por anticuerpos irregulares.
3. Las pruebas cruzadas entre la inmunoglobulina anti-D y los hematíes maternos son compatibles.

La dosis habitual de inmunoglobulina D es de 300 mg. Esta dosis puede neutralizar el potencial antigénico de hasta 30 ml de sangre fetal (aproximadamente 15 ml de células fetales) y previene la isoimmunización Rh en el 90% del los casos. En el otro 10%, la inmunoglobulina D es ineficaz debido probablemente a la transfusión de una gran cantidad de células fetales a la madre y a una neutralización antigénica

insuficiente con la dosis habitual del medicamento.

La inmunoglobulina D se debe administrar también a las mujeres Rh negativas después de un aborto inducido o espontáneo, después de una amniocentesis y después de embarazos ectópicos, a no ser que ya estén sensibilizadas.

La inmunoglobulina anti-D puede administrarse en cualquier momento hasta 4 semanas después del parto. El máximo efecto protector se obtiene cuando el anticuerpo se administra en las 72 horas siguientes al parto. Por lo tanto, la inmunoglobulina anti-D debe administrarse a cualquier madre candidata Rh negativa tan pronto como sea posible después del parto.

### ***Tratamiento del neonato***

De comprobarse compromiso del estado hemodinámico del feto debe realizarse una transfusión intrauterina. Desde su introducción en 1963, a TIU ha sido el instrumento que ha permitido salvar cientos de niños afectados de eritroblastosis fetal.

Existen dos tipos de TIU: intraperitoneal o intravascular. En ambos casos, la intervención se realiza bajo control ecográfico en tiempo real. En la TIU intraperitoneal, la sangre se inyecta en la cavidad peritoneal y es transportada por el sistema linfático al torrente sanguíneo fetal. En la transfusión intravascular, la sangre es inyectada directamente en la circulación umbilical.

Los efectos de la progresión de la sensibilización como se mencionó inicialmente son anemia fetal o neonatal, que a su vez causa depleción de oxígeno y como consecuencia lesión y muerte celular siendo los sistemas más afectados el cardiovascular y el nervioso; entre otros efectos se encuentran el edema que causará depleción de proteínas y afección por lo tanto del estado nutricional del feto o neonato, falla cardíaca que a su vez llevará a disfunción multiorgánica.

En el neonato se producirá ictericia y en algunos casos kernicterus que se atribuye a la acumulación de grandes cantidades de bilirrubina que puede llegar a ser neurotóxica produciendo daño cerebral en diferentes grados, los anteriores son eventos que una vez se hacen detectables requieren de manejo en algunos casos altamente especializado y multidisciplinario.

Se requieren unidades de cuidado intensivo neonatal, equipos de fototerapia y exanguino transfusión para mejorar el estado anémico y para eliminar los excesos de bilirrubina en el torrente sanguíneo del recién nacido, asimismo disponibilidad de sangre para realizar transfusiones en neonatos con síndromes anémicos severos, equipos de nutrición enteral y parenteral para reestablecer las reservas nutricionales del neonato

6,7,8,9

### ***Estudio colombiano***

En un estudio realizado en el Hospital Simón Bolívar entre los años 1998 a 2004 se observó definitivamente déficit en la detección temprana de la patología, lo cual modifica de la misma forma su comportamiento y pronóstico, asimismo se vio que factores propios de la madre intervienen en la sensibilización a pesar del grupo sanguíneo materno y que a pesar del riesgo y la no administración de la Inmunoglobulina anti-D, no se detectan niveles de anticuerpos en el coombs indirecto.

El advenimiento de complicaciones en el periodo perinatal fue mínimo ya que se realizó seguimiento de niveles de anticuerpos y de igual manera los paraclínicos necesarios a partir de los resultados previos para evaluación hemodinámica y general del estado del feto y neonato.

La mayoría de las pacientes fueron diagnosticadas como isoimmunizadas durante el tercer trimestre del embarazo; lo anterior confirma la falta de detección temprana. Asimismo la mayoría de las mismas no poseía anticuerpos anti-D así que el manejo fue expectante con toma seriada de anticuerpos y administración de Inmunoglobulina anti-D.

El Doppler de arteria cerebral media, que es un procedimiento no invasivo, demostró ser un procedimiento de alta sensibilidad y especificidad, donde los beneficios sobrepasan los costos y permite igualmente hacer diagnósticos

acertados e intervenciones adecuadas.

### ***Medicina preventiva***

Aun así y a pesar de los avances en las técnicas de diagnóstico y tratamiento, en muchas ocasiones hay desconocimiento de los riesgos, poca claridad en los antecedentes lo cual impide una aproximación adecuada a este tipo de pacientes, aumentando así la posibilidad de complicaciones y resultados adversos.

la implementación de la medicina preventiva es la mejor opción que permite la detección y abordaje temprano dentro de un ámbito multidisciplinario tanto de la madre como del feto y futuro recién nacido, reduciendo así las complicaciones e intervenciones que podrían afectar en normal desarrollo y desenvolvimiento de los directamente involucrados.

Teniendo en cuenta los cuatro principios que plantea la bioética; autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, más lo anteriormente expuesto en este escrito, conociendo los efectos de esta enfermedad en los fetos y neonatos, las complicaciones a corto y largo plazo, los principios de la bioética son un instrumento de **análisis** que puede ayudar en la **deliberación** sobre cualquier dilema derivado de la asistencia de este tipo de pacientes.

### ***Relaciones del médico con el paciente***

La medicina en este y en la totalidad de los pacientes debe centrarse en el paciente ( en este caso madre-feto/neonato). Ello implica dar toda la información relevante, con lenguaje comprensible, saber escuchar durante la entrevista, adoptar actitud empática (intentando comprender sus emociones, situación, expectativas, deseos), procurar respetar las preferencias del paciente en lo que respecta a su enfermedad, contemplando las implicaciones personales y socio-familiares de sus problemas de salud. Implica también proporcionar información veraz y ajustada a las demandas de información del propio paciente; también implica respetar la confidencialidad de lo que se cuenta en la consulta.

La medicina de hoy se apoya casi exclusivamente en tecnología de última generación y en la evidencia clínica y olvida algunas veces la importancia de la buena relación medico paciente y la buena comunicación cuando se trabaja con seres humanos. Si inician el manejo en los mejores términos con el paciente, el abordaje y las intervenciones preventivas y correctivas serán más sencillas y oportunas y disminuirán así los resultados adversos y complicaciones que, como ya mencioné, son completamente detectables.

Así que como profesionales de la salud debemos recordar que no se debe causar daño, se debe prevenir o eliminar el daño y por ultimo promover el bien teniendo en cuenta los medios y recursos disponibles en nuestro medio.

Por ultimo no debe olvidarse que esta profesión es una profesión social donde se debe seguir insistiendo a pesar del sistema vigente, en recordar la necesidad de que todas las personas tengan acceso a un mínimo de asistencia en salud sobre todo en una patología que puede tener una gran numero de complicaciones en este caso de dos pacientes simultáneamente y muy probablemente de productos de gestaciones en el futuro.

Esta asistencia debe administrarse de una forma equitativa y digna, priorizando cada caso. Sin olvidar definitivamente que la salud tiene costos que necesitan ser sufragados para poder seguir avanzando en términos de tecnología y brindar así cada vez una atención mas integral y oportuna.<sup>10, 11, 12</sup>

#### BIBLIOGRAFIA:

1. Weinstein. L. Irregular antibodies causing hemolytic disease of the newborn: a continuous problem. Clin Obster Gynecol 1982; 25: 321.
2. Dennis. Y. Magnus. M. Prenatal diagnosis of fetal rhd status by molecular analysis of maternal plasma. Dec 10-1998. vol 399, número 24. pp.1734-1738.
3. Clayton. E. Phythyon. J, et al. Transplacental passage of fetal erythrocytes during pregnancy. Obstet Gynecol. 1966;28:194.
4. Moore. K. Embriología clínica. McGraw Hill, sexta edición. 1999. pp. 128-130.
5. Botero. J; Jubiz. A. Obstetricia y ginecología texto integrado. Sexta edición. 2000. pp. 190-197.
6. Liley AW: Liquor amnii análisis in managment of pregnancy complicated by Rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82[6]: 1359-1370.)
7. Mari G. Collaborative group for doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses, non invasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red cell alloinmunization. *N Engl J Med* 2000; 342:9-14.
8. Teixeira. JMA. Middle cerebral artery peak systolic velocity in the prediction of fetal anemia. *Ultrasound obstet Gynecol* 2000; 15:205-8.
9. Weinstein. L. Irregular antibodies causing hemolytic disease of the newborn: a continuous problem. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25: 321.
10. The Hastings Center . The Goals of Medicine. Setting New Priorities. Special Supplement. Hastings Center Report 1996; 26 (6): S1-S27.
11. Beauchamp, T.L., J.F. CHILDRESS (1999): Principios de ética biomédica. Masson, Barcelona.
12. Gracia D. Consideraciones éticas de la gestión sanitaria. En: Del Llano J, Ortún V, Martín JM, Millán J, Gené J, editores. Gestión Sanitaria: innovaciones y desafíos. Barcelona: Masson, 1998. p. 147-162