
Protocolos SEGO

222 PROTOCOLO ASISTENCIAL N.º 20 ISOINMUNIZACIÓN RH

DEFINICIONES

Sistema Rh

Se trata de un sistema de grupo sanguíneo complejo y polimórfico integrado hasta el momento actual por un total de 45 antígenos que se expresan en la membrana del hematíe. En la práctica clínica y transfusional, los principales antígenos son D, E, C, c, y e. A las personas portadoras del antígeno D se las denomina Rh positivo (Rh+) y, por el contrario, a las que carecen de él, Rh negativo (Rh-). En algunos individuos Rh (D) positivo, la expresión del antígeno Rh(D) está debilitada, bien porque la cantidad de antígeno es menor (fenotipo D débil) o bien por que el antígeno Rh(D) es incompleto (fenotipo D parcial).

Tipificación molecular del antígeno Rh (D)

El *locus* Rh, localizado en cromosoma 1 p34-36, está constituido por dos genes adyacentes altamente homólogos: el gen *RHD* y el gen *RHCE*. El primero codifica para el polipéptido D donde se localiza el antígeno Rh(D), y el gen *RHCE* codifica para los polipéptidos donde se localizan los antígenos C/c y E/e, respectivamente. Ambos genes están presentes en los individuos Rh (D) positivo (el 85% de la población), mientras que únicamente el gen *RHCE* se encuentra en los Rh (D) negativo. Estudios recientes parecen indicar que los alelos RHD con expresión débil (D débil y D parcial) presentan diferentes tipos de mutaciones en la secuencia codificante del polipéptido D que alteran la expresión final del correspondiente antígeno.

Incompatibilidad Rh (D)

Se presenta cuando la madre es Rh(D) – y el padre Rh(D) +, lo que sucede en aproximadamente el 12% de las parejas en nuestro medio. El problema se produce cuando el feto hereda el carácter Rh(D) po-

sitivo, lo que ocurrirá en el 100% de las parejas si el padre es homocigoto para el antígeno Rh(D) (D,D), y sólo en el 50% si el padre es heterocigoto (D). Aproximadamente el 40% de los individuos Rh(D) + son heterocigotos.

Isoinmunización Rh(D)

Es el proceso por el cual la madre desarrolla anticuerpos anti-Rh(D) en respuesta al contacto con el antígeno Rh(D) presente en el feto. Aunque en el 90% de los casos el antígeno Rh(D) es el responsable de la isoimunización materno-fetal, también otros antígenos del sistema Rh pueden originar este problema (antígeno c, mayoritariamente), así como antígenos pertenecientes a otros sistemas de grupo sanguíneo (Kell, Fy^a, Jk^a) pueden causar también enfermedad hemolítica perinatal (EHP) por isoimunización. Todos ellos en general son menos frecuentes y menos graves.

Las causas de la sensibilización materna pueden ser, entre otras: la hemorragia transplacentaria fetomaterna, la transfusión de componentes sanguíneos, los trasplantes de órganos y tejidos, la hemoterapia intramuscular y el intercambio de sangre y jeringas.

En el caso de la mujer gestante, este proceso puede haber ocurrido antes o durante el embarazo, y puede ser capaz de desencadenar la enfermedad hemolítica perinatal (EHP) o eritroblastosis fetal.

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA PERINATAL

La causa fundamental de la EHP es la reacción entre el anticuerpo materno de clase IgG y el antígeno presente en los hematíes fetales que trae como consecuencia la destrucción de los mismos, principalmente en el bazo.

Salvo que la madre haya estado sensibilizada previamente por transfusiones, es muy raro que ésta se produzca en el curso del primer embarazo (del 0,4 al 2% de todos los casos), dado que lo habitual es que durante el mismo se produzca la sensibilización materna primaria, caracterizada por la producción de una escasa cantidad de anticuerpos del tipo IgM, macroglobulinas que no atraviesan la placenta. En sucesivos embarazos, y tras una nueva exposición al

antígeno, se producirán anticuerpos de clase IgG como resultado de una sensibilización anamnética o secundaria, y estos anticuerpos, por su naturaleza IgG, atravesarán fácilmente la barrera placentaria y acabarán ocasionando hemólisis. La respuesta inmune dependerá básicamente de la inmunogenicidad del antígeno, del volumen y número de episodios inmunizantes, de la capacidad de respuesta del receptor y de que se haya o no efectuado la profilaxis con gammaglobulina anti-D. La incompatibilidad ABO entre madre y feto protege parcial pero no totalmente de la inmunización, por lo que es necesario hacer la profilaxis en todos los casos en que esté indicada.

En un 20-25% de los casos la enfermedad se presentará en su forma más grave (hidrops fetalis y muerte), y en un 50% de los casos ello ocurrirá antes de la semana 34. En un 25%, los fetos tienen hemólisis menos intensa, pero pueden desarrollar *kernicterus* si no son tratados correctamente al nacer. En el 50% restante de los casos, los fetos nacen sólo levemente afectados y se recuperan sin tratamiento.

La experiencia ha demostrado la relativa buena tolerancia que los fetos demuestran ante situaciones de anemia incluso grave, por lo que el objetivo básico del manejo obstétrico de la madre sensibilizada con feto Rh positivo consistirá en detectar y tratar la anemia producida, sólo cuando sea necesario. La alternativa, para evitar el paso de los anticuerpos anti-D, sería realizar plasmaféresis y administración de inmunoglobulinas a altas dosis de forma repetida cada tres semanas. Esto resulta muy caro y no queda del todo claro que obtenga mejores resultados que la alternativa más extendida y aceptada de realizar transfusión intrauterina, cuando sea necesaria. Ésta debe realizarse en los casos que previsiblemente van a desarrollar un hidrops fetal antes de las 32-34 semanas de gestación (aproximadamente el 13% de las isoimunizaciones Rh) y en la finalización de la gestación cuando se rebase dicho período.

DIAGNÓSTICO DE LA ISOINMUNIZACIÓN

Las pruebas a realizar en todas las embarazadas serán:

1. Determinación del grupo ABO y el factor Rh (D) en primera visita.

2. Investigación de anticuerpos eritrocitarios irregulares (test de Coombs indirecto), tanto en pacientes Rh(D)+ como en las Rh(D)-.

Si no se detecta ningún anticuerpo (test de Coombs indirecto negativo), es conveniente repetir las pruebas entre las 24-34 semanas al menos dos veces.

Si se detecta algún anticuerpo se realizarán pruebas adicionales para determinar la especificidad, cuantificarlo y evaluar su significado clínico (tener presente la positivización transitoria en caso de que se haya administrado gammaglobulina anti-D profiláctica previamente). Si el anticuerpo es capaz de causar EHP es mejor derivar a la paciente a un centro con experiencia donde, además, se realizará:

1. Si la madre es Rh negativa, estudio del fenotipo eritrocitario del padre para determinar la probabilidad de que el feto sea portador del antígeno diana, y en caso de que el padre sea heterocigoto, determinar si es posible el Rh fetal mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido amniótico.
2. Excepto en caso de que pueda excluirse que el feto sea Rh negativo, identificación y cuantificación del anticuerpo materno y de cualquier otro que pueda desarrollarse, al menos mensualmente hasta la semana 28, y posteriormente cada 2 semanas.
3. Conjuntamente, y si es preciso, se realizarán pruebas para evaluar el estado del feto.

DETERMINACIÓN DEL GRADO DE ANEMIA FETAL

1. Historia de los embarazos previos. La enfermedad suele agravarse en embarazos sucesivos.
2. Titulación y cuantificación del anticuerpo materno. La titulación se efectúa con la técnica de antiglobulina indirecta (Coombs indirecto), y aunque títulos inferiores a 1/128 no suelen acompañarse de enfermedad grave, no puede descartarse que se produzca afectación fetal con títulos $\geq 1/16$, por lo que requieren un estrecho seguimiento fetal. También se puede utilizar el sistema ELAT (*enzyme-like antigen-globulin technique*) para cuantificación en $\mu\text{g}/\text{ml}$ o en U (U = $\mu\text{g} \times 5$), con el que títulos $< 0,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ raramente traducen enfermedad grave.

3. Pruebas funcionales de la capacidad hemolítica del anticuerpo materno. La más utilizada es la quimioluminiscencia, aunque sus resultados no parecen mejorar notablemente la capacidad predictiva de los anteriores.
4. Ecografía. Aunque no deja de ser un diagnóstico tardío, puede ser de utilidad para sospechar el diagnóstico de la anemia grave. Se valora la presencia de polihidramnios (ILA ≥ 20 cm), incremento del perímetro abdominal fetal > 2 desviaciones estándar (DE), y aumento del grosor placentario (≥ 50 mm a partir del tercer trimestre). Cuando el feto tiene una anemia grave (hemoglobina por debajo de la 4 DE de la que le correspondería para las semanas de gestación), es casi constante la presencia de alguno de ellos. La presencia de ascitis traduce invariablemente anemia fetal inferior a 7 g/dl.
5. Doppler. La velocidad máxima en la arteria cerebral media parece encontrarse de forma constante por encima de la media en fetos con anemia grave. Sin embargo está aún en fase de comprobación y se necesitan estudios prospectivos que confirmen su exactitud en la predicción de la anemia fetal.
6. Cardiotocografía. Poco útil, aunque la pérdida de la variabilidad y el patrón sinusoidal se asocian a mayor riesgo de anemia. Es frecuente la reactividad fetal aun con anemias severas. Otros patrones patológicos pueden orientar la conducta obstétrica.
7. Amniocentesis. Era el método de elección cuando no se disponía de la fúniculocentesis, y aún lo mantiene en parte por ser menos invasivo, aunque también menos preciso por ser indirecto. El estudio espectofotométrico del líquido amniótico a 450 nm da la medida de la concentración de pigmentos biliares, que son catabolitos de los hematíes fetales, lo que puede dar falsos resultados de afección leve por falta de materia prima de la hemólisis si en la primera amniocentesis existía ya una anemia grave. Por otra parte, antes de la semana 26 hay que extrapolar los valores de las curvas de Li ley, que nos permiten enmarcar en las zonas I, II y III del gráfico correspondiendo a grados ligeros, moderados o severos de la enfermedad, o utilizar la curva de Queenan todavía en evaluación. Por todo ello, la precisión es mayor en

el tercer trimestre, y especialmente si se dispone de varias lecturas que permitan ver la tendencia de los mismos. La prueba no está exenta de riesgos fetales ya que, aun bajo control ecográfico que permita evitar la placenta, en un 2% de los casos puede haber hemorragias feto-maternas que agraven la isoimunización, aunque ello es claramente inferior al mismo riesgo de la cordocentesis. Proporciona además la posibilidad de realizar el genotipo Rh(D) fetal.

8. Fúniculocentesis. Es el único sistema fiable cuando se precisa medir exactamente el grado de anemia fetal. La técnica tiene un riesgo aproximado de un 1.3% de pérdida fetal antes de la viabilidad, y de tener que realizar una cesárea urgente después de ella. Además, en aproximadamente un 40% de los casos (si la punción es transplacentaria) habrá paso de hematíes fetales a la circulación materna que pueden agravar la enfermedad. Por ello es importante la evaluación previa mediante métodos no invasivos, pero debe plantearse su realización que serviría para diagnóstico y tratamiento, ante aumentos claramente significativos de títulos de anticuerpos y/o ante la sospecha de anemia fetal grave (antecedentes, o deterioro progresivo de los signos ecográficos indirectos).

TRATAMIENTO

El objetivo en los casos de mayor gravedad es no sólo evitar la muerte fetal sino que el feto se vuelva hidrópico antes de alcanzar la madurez para poder planificar la extracción a partir de las 32-34 semanas. Las secuelas a medio y largo plazo son raras si se cumplen estas premisas. En casos leves se puede intentar alcanzar las 36-38 semanas, y plantear una inducción cuando se ha alcanzado la madurez y las condiciones obstétricas sean favorables, teniendo presente el riesgo de una reacción anamnésica de anticuerpos que podría agravar la enfermedad durante este período final de la gestación.

1. Tratamiento materno. Mediante inmunoglobulinas endovenosas y plasmaférésis. La sistemática es realizar dos plasmaférésis de 2.000 ml en un intervalo de 48 h (días 1 y 3) seguidas de administración durante dos días consecutivos

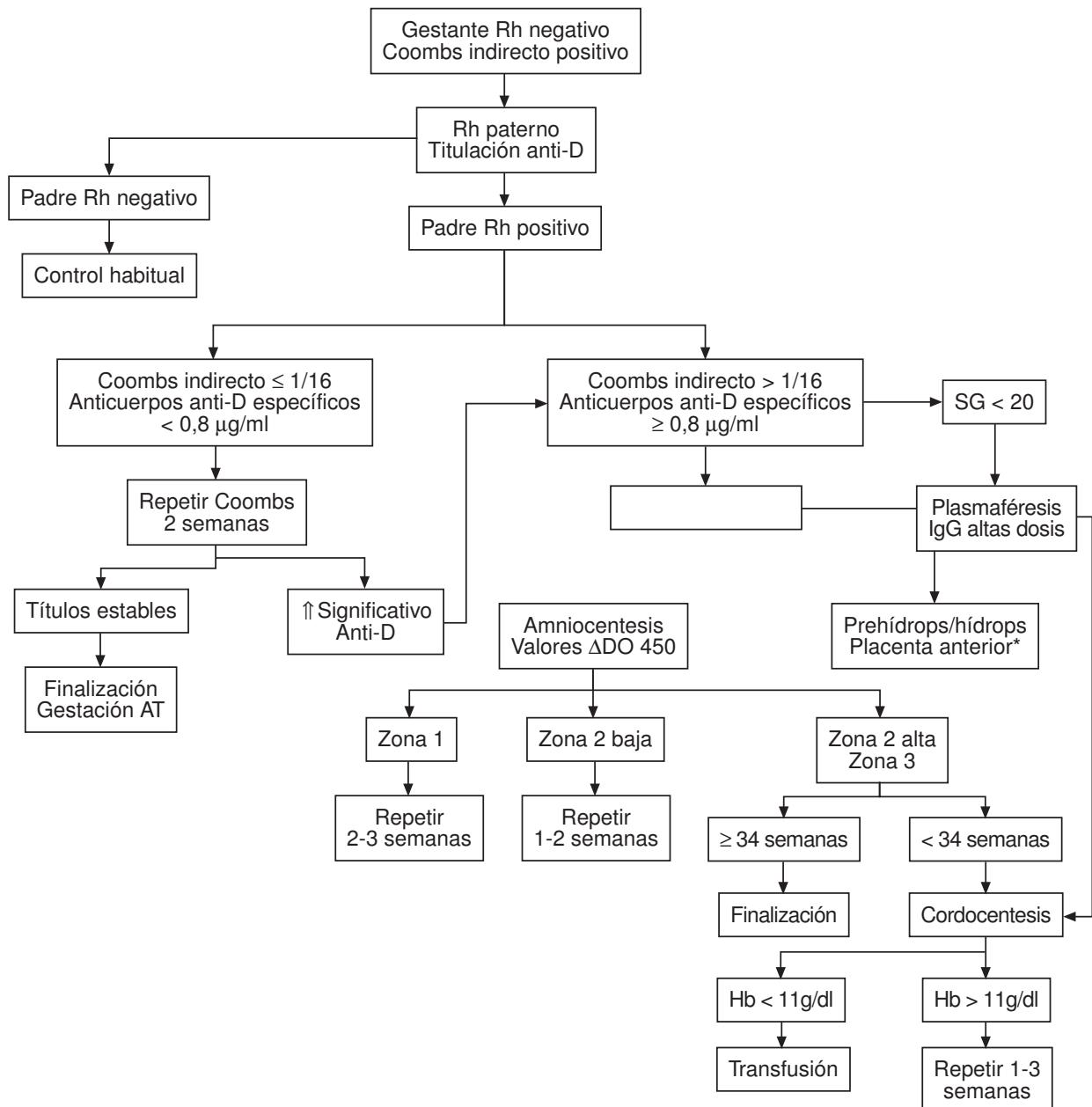


Figura 1. Tratamiento clínico de la isoimunización Rh.

(días 3 y 4) de inmunoglobulina intravenosa a dosis de 0,8 g/kg + 20 g cada día. Los ciclos se repiten cada 3 semanas, iniciándose a las 12-14 semanas de gestación. El tratamiento ya hemos dicho que resulta muy caro, y no evita que casi un 15% de los casos desarrollen hí-

drops y precisen transfusión intrauterina (cifra similar a la observada con el protocolo de tratamiento propuesto). Estaría indicada en aquellos casos con antecedentes de hídrops de presentación muy precoz e imposibilidad técnica de transfusión intrauterina.

2. Transfusión intrauterina. Es el tratamiento de elección cuando se constata una anemia fetal grave (en general hemoglobina < 10 g/dl, o hematocrito < 30%), y no se han alcanzado las 32-34 semanas de gestación. Con una aguja 20 G se punciona el cordón umbilical (habitualmente la vena) y se extrae una muestra de sangre fetal que se analizará para grupo ABO y Rh(D), test de Coombs directo y hemoglobina, que permitirá calcular en función de las semanas de gestación y el hematocrito de la unidad de sangre a utilizar (> 80%), el volumen de sangre a transfundir (suele oscilar entre 20 y 100 ml). La sangre transfundida será grupo O Rh(D) negativo, de menos de 72 h, desleucocitada e irradiada. Puede utilizarse sangre materna si ésta es ABO compatible. El objetivo es remontar el hematocrito hasta el 35%-45%, salvo en fetos hidrópicos (con hematocritos frecuentemente inferiores al 10%), en los que ante el riesgo de desequilibrio hemodinámico, se realizará una recuperación más gradual. En función del porcentaje de hematíes fetales aún circulantes y del hematocrito postransfusional alcanzado se planificará la siguiente transfusión en un plazo que suele oscilar entre 1 y 4 semanas. A pesar de que esta técnica conlleva una mortalidad del 1-3%, ha permitido una drástica mejora en la supervivencia (> 95%) de los fetos hidrópicos o con anemias severas, cuando el tratamiento recae en manos altamente experimentadas.
3. Hay que considerar la posibilidad de inseminación con semen de donante Rh negativo en casos de pareja positivo y homocigoto para Rh, con antecedentes de hidrops precoces con malos resultados, a pesar de haber utilizado correctamente las técnicas anteriormente descritas.

TRATAMIENTO CLÍNICO

La experiencia clínica y la aplicación juiciosa de los conceptos previamente mencionados son los que

determinan de forma general la conducta clínica a seguir, y que queda reseñada en la figura 1 del protocolo. Evidentemente, es imposible recoger todas las situaciones clínicas que pueden inducir a dudas en su aplicación, y que probablemente reflejarán el desconocimiento que aún tenemos de algunos aspectos de la enfermedad así como la inexistencia de una terapéutica ideal. Todo ello, sin duda, revalorizará la figura del clínico experimentado en la toma de decisiones.

PROFILAXIS DE LA ISOINMUNIZACIÓN RH

Está indicada la administración de Ig anti-D en gestantes Rh(D) negativo, no sensibilizadas cuya pareja es Rh(D) positivo o cuando se desconoce el grupo Rh(D) de la misma, en las siguientes situaciones:

1. Un total de 300 µg dentro de las 72 h siguientes al parto de un feto Rh (D) positivo.
2. Un total de 300 µg a las 28 semanas de gestación, si el padre es Rh (D) positivo.
3. Una dosis de 300 µg durante la primera mitad del embarazo en todas las mujeres que sufren un aborto espontáneo o inducido, un embarazo ectópico o una metrorragia. Durante el primer trimestre una dosis de 50 µg sería suficiente.
4. Dosis de 300 µg en todas las exploraciones que comporten riesgo de hemorragia transplacentaria (HTP): biopsia de corion, amniocentesis, funiculocentesis, versión cefálica externa, etc. Durante el primer trimestre una dosis de 200 µg sería suficiente. El período de protección se considera de 3 semanas.
5. Se recomienda test de Kleihauer siempre que exista sospecha de una HTP durante la gestación o el posparto (p. ej. placenta previa o *abruptio placentae*) para ajustar la dosis de Ig anti-D, que deberá aumentarse si se detectan más de 30 ml de sangre fetal (15 ml de hematíes fetales).

BIBLIOGRAFÍA

1. Harman C. Ultrasound in the management of the alloimmunized pregnancy. En: Fleischer A, Manning F, Jeanty P, Romero R, editor. Sonography in obstetrics and gynecology. Principes and practice. 5th ed. New York: Appleton and Lange, 1996.
2. Huang CH, Reid ME, Chen Y, Coghan G, Okubo Y. Molecular definition of rd cell Rh haplotypes by tightly linked Sph RFLPs. Am J Hum Genet 1996;58:133-42.
3. Muñiz-Díaz E, Arilla M, Parra J. Prenatal diagnosis of the Rh D fetal blood type on amniotic fluid. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:11-6.
4. Nicolaides KH, Soothill PW, Rodeck CH, Clewell W. Rh disease: intravascular fetal blood transfusion by cordocentesis. Fetal Ther 1986;1:185-92.
5. Parra J, Escartin F, Salamero F. Eritroblastosis fetal. Indicaciones y riesgos de la transfusión fetal. Experiencia actual. Prog Diag Prenat 1994;6:475-80.
6. De la Cámara C, Arrieta R, González A, Iglesias E, Omenaca F. High-dose intravenous immunoglobulin as the sole prenatal treatment for severe Rh immunization. N Engl J Med 1988; 318:519-20.
7. Skupski DW, Wolf CFW, Bussel JB. Fetal and perinatal transfusion therapy. In: Petz LD, Swisher SN, Kleinman, Spence RK, Strauss RG, editors. Clinical practice transfusion medicine. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1996; p. 607-22.
8. Rodeck CH, Deans A. Red cell alloimmunization. En: Rodeck CH, Whittle MJ, editors. Fetal medicine. London: Churchill Livingstone, 1999; p. 785-804.