

INMUNOLOGIA

ISOINMUNIZACION Rh
(Descripción de un caso)

Adriana Arias Guillén *

SUMMARY

This is a case report of a patient who develop Rh alloinmunitation that ended with premature delivery because of fetal complications. It is important to remember the prevention, diagnosis and management of this pathology that still has a high morbidity and mortality in despite of current advance diagnostic techniques and adequate treatment.

INTRODUCCION

Este artículo hace una revisión de la isoimunización Rh, sus causas, prevención y manejo, pues sigue siendo una de las ocasionantes de muerte perinatal secundaria a enfermedad hemolítica.

Caso Clínico

Se trata de una paciente femenina de 23 años atendida en el Área de Salud de Puerto Viejo de Sarapiquí, sana, G2POA1, con historia de aborto incompleto que ameritó grado uterino en octubre del año 2006 donde no se hizo determinación de grupo y Rh ni aplicación de inmunoprofilaxis. La misma consulta en el mes de febrero del año 2007, con 16 5/7 semanas de gestación, por sangrado transvaginal. Ultrasonido obstétrico demostró desprendimiento placentario menor de 5%, por lo cual se manejó de manera ambulatoria. En segunda cita de control laboratorios revelan Grupo O y Rh negativo, por lo que se envía Coombs indirecto, el cual es reportado positivo, de manera que la paciente es referida

para continuar control en el segundo nivel. Posteriormente la paciente se presenta en el Área de Salud con una epicrisis del Hospital Max Terán donde se describe que se le tuvo que tratar con esquema de maduración pulmonar para realizar inducción del parto por isoimunización Rh, obteniéndose un producto masculino vivo pretérmino con una hemoglobina al nacer de 10 g y bilirrubina indirecta en 14 mg/dl.

Qué es la isoimunización Rh?

Se considera la isoimunización Rh como una de las complicaciones tardías que se presentan en el embarazo, que se puede asociar a anemia fetal secundaria al paso transplacentario de anticuerpos maternos que producen hemólisis

* Medicina General, Universidad de Costa Rica

fetal secundaria al paso transplacentario de anticuerpos maternos que producen hemólisis fetal progresiva y en casos severos se puede desarrollar ascitis, edema subcutáneo y efusiones pleurales y pericárdica que es lo que conocemos comúnmente como hidrops fetal (8). Se considera complicación tardía del embarazo, pues el paso activo de anticuerpos a través de la placenta es muy bajo antes de la semana 24, donde a partir de ella se incrementa la forma exponencial el ingreso de anticuerpos al ambiente intrauterino. Muchos son los anticuerpos responsables de este fenómeno, sin embargo el que se ha asociado más frecuentemente es el factor Rh.

Fisiopatología

El factor Rh es una proteína de membrana que encontramos presentes únicamente en los eritrocitos. Cuando tenemos una mujer gestante cuyo factor Rh es negativo y el factor Rh del producto es positivo, existe un riesgo de paso de eritrocitos fetales a la circulación materna que pueden desencadenar una Isoinmunización Rh, sin embargo esto no ocurre en la gran mayoría de los casos pues el sistema retículo endotelial materno rápidamente se encarga de destruir a los eritrocitos fetales y sus precursores. cuando la cantidad de sangre fetal que pasa a la circulación materna es mayor de 0.1 cc el sistema inmunológico materno es capaz de desencadenar una res-

puesta donde los anticuerpos iniciales son de tipo IgM, los cuales son incapaces de traspasar la placenta, pero estos anticuerpos son sustituidos por las IgG, que sí pueden llegar hasta el feto, por un paso transplacentario activo y producir así la isoinmunización (5,13). Cuando los anticuerpos de tipo IgG entran en contacto con los eritrocitos fetales se unen a ellos para posteriormente ser destruidos en el bazo fetal principalmente por macrófagos y células NK. (12). Como se mencionó anteriormente, el antígeno D del sistema Rh es la causa más frecuente de isoinmunización, pues es aproximadamente 50 veces más inmunogénico que el resto de antígenos, pero se han descrito también más de 43 antígenos capaces de producir enfermedad hemolítica (12,13). Una vez que se desarrolla la hemólisis sobreviene la anemia fetal lo cual original eritropoyesis extramedular principalmente a nivel hepático, desencadenando así la aparición de hipertensión portal, ascitis, insuficiencia cardíaca fetal y hipoxia principalmente en el endotelio vascular, lo cual a su vez también favorece la salida de líquido al espacio extravascular y de esta manera aparece la hidropsia fetal (12). La otra problemática, que se presenta en casos más graves, es la hiperbilirrubinemia de predominio indirecto, pues la hemólisis produce fracción hem que se convierte en bilirrubina, tanto la fracción hem como la bili-

ribina son neurotóxicas, pero mientras el feto se encuentre en el útero y la destrucción de eritrocitos fetales no exceda la producción, la placenta se va a encargar de la eliminación de ambas sustancias para que estas sean metabolizadas por la madre. En situaciones más graves, se puede dar el nacimiento de un feto icterico, y en caso críticos puede favorecerse la aparición de kernicterus, sin embargo esto es algo que ya no se observa tan frecuentemente. (4)

Causas de isoinmunización Rh

Primero que nada se deben cumplir una serie de condiciones para que se pueda dar la isoinmunización Rh, éstas son: El feto debe tener eritrocitos Rh positivos y la madre Rh negativos, un número suficiente de eritrocitos fetales deben entrar en la circulación materna, la madre debe contar con un sistema inmunocompetente para producir anticuerpos dirigidos contra el antígeno D. (5). Dentro de las principales causas podemos encontrar hemorragia por placenta previa o abruptio placentae, parto por cesárea, extracción manual de la placenta, versión externa del feto, aborto o amenaza del mismo, todas las técnicas invasivas para diagnóstico prenatal (amniocentesis, cordocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas), trauma abdominal, embarazo ectópico, muerte intrauterina, parto. (5,6,13). Como durante el embarazo y en el período posparto in-

mediato hay paso de eritrocitos fetales a la circulación materna, se considera que aproximadamente el 16% de las mujeres Rh negativas serán isooinmunizadas durante su primer embarazo. Rh incompatible, y en la gran mayoría de ellas los anticuerpos no serán detectados sino hasta un segundo embarazo Rh incompatible (5). La hemorragia fetomaterna responsable de isooinmunización se ha visto también en casos de aborto o embarazo ectópico donde no se brindó un manejo adecuado y no se dio la inmunoprofilaxis correspondiente. Antes ni siquiera se consideraba el uso de profilaxis en estos casos sin embargo en la actualidad se sabe que ya a los 38 días después de la concepción los antígenos Rh fetales están presentes, de manera que con solo que 0.1 cc de sangre fetal lleguen a la circulación materna, con esto se puede producir una respuesta inmune (5,6).

Inmunoprofilaxis

El principio mediante el cual la administración pasiva de anticuerpos evitará la isooinmunización se conoce como inmunosupresión mediada por anticuerpos. Se considera que se necesitan 20 microgramos de inmunoglobulina Rh por ml, de eritrocitos fetales que pasan a la circulación materna, de manera que como regla general se establece que se deben administrar a la madre 10 microgramos de inmunoglobulina Rh por cada cc de

sangre fetal que pase a la circulación. Se sabe, de acuerdo a diferentes estudios realizados, que el uso de inmunoglobulina Rh en las primeras 72 horas posteriores al parto reduce el riesgo de isooinmunización a menos de 1.5%. Sin embargo no solo en el posparto inmediato se debe administrar inmunoglobulina, ya que existen otras indicaciones para el uso de la misma como: parto de un recién nacido Rh positivo, profilaxis en la semana 28 de gestación, aborto, todas las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal, hemorragia anteparto, sangrado posamniocentesis, etc (5,6,13). En cuanto a la dosis son muchos los criterios dados, sin embargo como regla se tiene que en toda mujer gestante cuyo Rh es negativo se debe utilizar la inmunoglobulina como profilaxis entre las semanas 28 y 34 con una dosis de 300 microgramos, repitiendo la misma dosis en el posparto inmediato, también la profilaxis se encuentra indicada en aquellas mujeres que han tenido un aborto o un embarazo ectópico, solamente que si este se produce antes de la semana 12 de gestación la dosis de inmunoglobulina es de 50 microgramos la cual se considera suficiente como para cubrir el volumen sanguíneo fetal total, si la edad gestacional es desconocida o superior a las 12 semanas se debe emplear la dosis completa de 300 microgramos. Se debe considerar también el uso de profilaxis en aquellos casos donde

la paciente Rh negativa no sensibilizada presenta una muerte fetal inexplicable, un sangrado anteparto en el segundo o tercer trimestre, se coloca también la dosis completa y se debe evaluar la posibilidad de una hemorragia fetomaterna masiva. Solamente cuando se realiza una amniocentesis para determinar la madurez pulmonar fetal previo al parto no se coloca la inmunoprofilaxis, pues esta se puede administrar en el posparto inmediato, pero si el parto se retrasa por más de 72 horas si se debe colocar la inmunoglobulina (5, 13).

Diagnóstico de un embarazo aloinmunizado al factor Rh

Como bien es conocido, los exámenes de laboratorio forman parte importante del control prenatal, en la primer consulta se considera mandatario enviar a la madre la determinación del grupo y Rh, ya que de obtener un Rh negativo se debe enviar a la madre un coombs indirecto que nos ayude a demostrar si hay riesgo o no de aloinmunización (7,10). Al inicio de la semana 20 de gestación se debe iniciar la titulación de anticuerpos y a partir de esta semana se debe enviar un Coombs indirecto cada cuatro semanas. Siempre que los títulos se mantengan por debajo de 1:4, no hay indicación para realizar intervenciones adicionales (4,5). Para facilitar la toma de decisiones, los fetos que han sido sometidos a una isooinmunización

Rh, se han clasificado en dos grupos: aquellos en donde la isoimmunización no es tan grave y ameritan la monitorización de laboratorio hasta el momento del parto y aquellos en donde la hemólisis es grave o moderada a tal punto que se necesitan realizar intervenciones intrauterinas y adelantamiento del parto.(5) De acuerdo a diferentes autores, no se han encontrado muertes perinatales si los niveles de anticuerpos se mantienen por debajo de 1.16, como norma general se ha establecido que una vez que se alcanza un título de 1:4 se considera a la mujer sensibilizada, y con un título de 1:8 se debe realizar la amniocentesis.

El líquido amniótico que se obtiene es sometido a un análisis espectrofotométrico para determinar el nivel de bilirrubina, ya que este nivel se considera como un indicador indirecto de la severidad de la hemólisis fetal. Este estudio fue introducido a la práctica clínica por Liley desde 1.961; la curva original de Liley se divide en tres zonas y se considera útil para todos aquellos embarazos que superen las 27 semanas de gestación, pues para menores edades gestacionales se puede subestimar la gravedad de la hemólisis fetal. El principio del análisis del líquido amniótico se basa en que la bilirrubina indirecta alcanza ese fluido mediante las secreciones pulmonares y traqueales fetales, y es a partir de este análisis que se pue-

de trazar una curva semilogarítmica, donde en condiciones normales la curva de densidad óptica del líquido amniótico es aproximadamente lineal entre la longitud de onda de 525 nm y 375 nm, la bilirrubina lo que produce es una desviación en la densidad espectrofotométrica y se da un pico en la longitud de onda de 450 nm. Ese cambio en la longitud de onda, que es lo que llamamos OD450, es lo que se utiliza para estimar el grado de hemólisis fetal. Como previamente se había mencionado, Liley dividía su curva en tres zonas: la zona 1 es aquella donde el feto no está afectado del todo o presenta alteraciones ligeras que no atentan contra su vida de manera que la amniocentesis se debe repetir cada 2 a 3 semanas y el par-

to se efectúa una vez que se ha alcanzado la maduración pulmonar; la zona 2 amerita realizar la amniocentesis cada semana y normalmente implica un parto pretérmino, tan pronto como se alcance la maduración pulmonar y la zona 3 corresponde a un feto gravemente afectado donde se deben realizar maniobras normalmente invasivas, pero en la gran mayoría de los casos la zona 3 implica también un parto pretérmino, pues al momento en que se diagnostica que un feto se encuentra en la zona 3, la muerte fetal sobreviene aproximadamente a los diez días (4,5,9,10).

Antes de la introducción del método de Liley el único tratamiento era la inducción prematura del

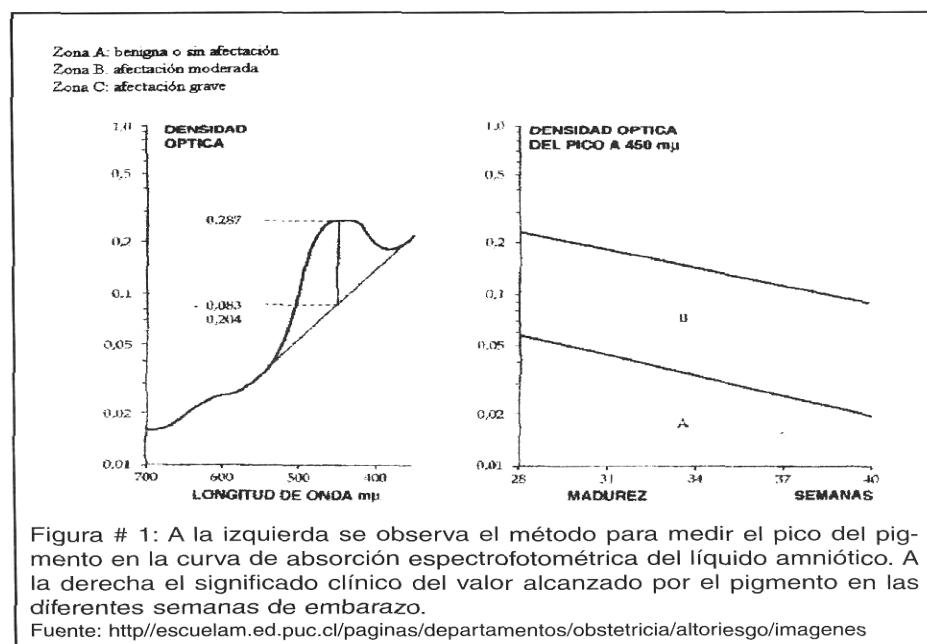


Figura # 1: A la izquierda se observa el método para medir el pico del pigmento en la curva de absorción espectrofotométrica del líquido amniótico. A la derecha el significado clínico del valor alcanzado por el pigmento en las diferentes semanas de embarazo.

Fuente: <http://escuelam.ed.puc.cl/paginas/departamentos/obstetricia/altoriesgo/imagenes>

parto, con este método se permitió la identificación de aquellos embarazos que podían continuar sin riesgo, con lo cual se ha logrado evitar también la prematuridad yatrogénica. Nunca se deben tomar decisiones con una única amniocentesis sino con la tendencia de la OD450 por amniocentesis seriales, pues esto brinda información más confiable sobre el estado fetal(5). Otra de las técnicas diagnósticas utilizadas fue introducida en la década de los ochenta y consiste en el acceso vascular fetal directo guiado por ultrasonografía con punción de la vena umbilical, este método tiene la ventaja de que brinda información directa y además se puede utilizar para la transfusión fetal en aquellos casos necesarios. Esta técnica permite la obtención de sangre para realizar pruebas como hemotocrito, Coombs directo, grupo y Rh fetales, nivel de bilirrubina, etc. A pesar de brindar información directa del estado fetal este estudio no se ha universalizado por el riesgo de pérdida fetal que oscila entre 0.5 y 2% (5,10). Para algunos autores, las técnicas invasivas conllevan a un mayor riesgo de aloinmunización, por lo cual prefieren el uso de otras técnicas como el ultrasonido convencional y el ultrasonido doppler que brindan datos indirectos sobre el estado fetal. En el caso de la ultrasonografía convencional esta permite la detección de anemia fetal prehidrópica que tiene como indicadores la presencia

de polihidramnios, grosor placentario superior a 4 cm, efusión pericárdica, dilatación de cámaras cardíacas, hepatoesplenomegalia, visualización de la pared intestinal y dilatación de la vena umbilical. Sin embargo en algunos casos pueden no encontrarse cambios hidrópicos y aún así tener anemia fetal, y en los casos donde si se observan cambios hidrópicos estos no sirven para saber si la anemia fetal es leve o grave. El ultrasonido doppler ha sido sometido a varios estudios los cuales indican que ayuda a la predicción del grado de anemia fetal. Se prefiere la medición de la velocidad máxima sistólica de la arteria cerebral media, pues aquellos fetos que presentan anemia de moderada a grave cuentan con velocidades 1.5 mayores que la media de controles normales. Existen dos teorías que explican por qué la velocidad es mayor en fetos anémicos: la primera es que los fetos presentan un mayor gasto cardíaco a causa de la circulación hiperdinámica y la otra es la reducción de la viscosidad sanguínea. A pesar de que el ultrasonido doppler puede tener una sensibilidad tan alta de hasta un 88%, aún no se recomienda para decidir hacer transfusiones intrauterinas o provocar el parto. (1,5,11).

Tratamiento del embarazo aloinmunizado

Como en la gran mayoría de los centros hospitalarios se hace uso

de la curva de Liley, con ella es que la que se determina cuál es la metodología a seguir. Como se mencionó previamente aquellos fetos que se encuentran en la zona 1 solamente ameritan monitorización de su estado hasta el parto. Los fetos localizados en la zona 2 requieren amniocentesis cada 1 a 2 semanas y adelantamiento del parto una vez que se ha alcanzado la maduración pulmonar, y para los fetos ubicados en la zona 3, se procede a transfusiones intrauterinas para evitar que el feto muera y una vez realizada la transfusión se adelanta el parto (1,2,4,5). El cuándo realizar la transfusión intrauterina va de la mano con la tendencia que adopta la OD450, normalmente los fetos ubicados en la zona 3 requieren la transfusión pues esta no solo ayuda a la corrección de la anemia fetal sino que también mejora la oxigenación y disminuye las demandas de eritropoyesis extramedular. La transfusión puede efectuarse mediante una de dos técnicas la intraperitoneal o la intravascular, en ambas técnicas se hace uso de eritrocitos aglomerados. O negativos gliceralizados o lavados y el volumen que se va a transfundir se determina mediante la fórmula (semanas de gestación - 20)*10 mL, al momento de realizar la transfusión se debe vigilar la frecuencia cardiaca fetal pues en el momento en que se produce bradicardia fetal se debe detener el procedimiento, pues ésta presagia la

muerte fetal. Muchos autores recomiendan utilizar la técnica intravascular pues en esta la absorción de eritrocitos es más efectiva y se considera que la tasa de sobrevida de fetos no hidrópicos es mayor al 90% y para los fetos hidrópicos se aproxima al 75% (3,4,5,9).

C O N C L U S I O N

La isoimunización Rh es una causante importante de muerte perinatal a pesar de las técnicas avanzadas de diagnóstico y el tratamiento adecuado de la misma, cuenta con una alta morbimortalidad, por lo cual su prevención continua siendo una de las herramientas más importantes en su manejo.

R E S U M E N

Este es el reporte del caso de una

paciente que desarrolló isoimunización Rh que culminó en un parto prematuro por complicaciones fetales. Es importante recordar la prevención, diagnóstico y manejo de esta patología que aún tiene alta morbimortalidad a pesar de las técnicas avanzadas de diagnóstico y tratamiento.

B I B L I O G R A F I A

1. Abdel-Fattah S, Soothill P, Carroll S, Kyle P. Noninvasive diagnosis of anemia in hydrops fetalis with the use of middle cerebral artery Doppler velocity. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Dic; 185(6): 1411-15.
2. Acevedo S., Guzmán M, Gallardo J, Velásquez V, Benavides J. Ultrasonido doppler para detección Rh: una revisión sistemática. *Rev Mexicana de Ginecología y Obstetricia* 2005 May; 73(5): 234-44.
3. Borreal A, Pereira A., Fortuny A, Martínez J, Puerto B, Borobio V, Cararach V. Transfusión intravascular fetal en el tratamiento de la isoimunización. *Prog. Obstet Ginecol* 2005, 48(4) 179-85.
4. DeCherney A, Nathan L. Complicaciones tardías en el embarazo. Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos. Editorial Manual Moderno, 2003; 8 Edición: 327-31.
5. Gabble S, Niebyl J, Leigh J. Aloinmunización en el embarazo. *Obstetricia de bolsillo*. Editorial Marbán, 2006; 4 Edición: 893-915.
6. Hernández E., Ahued J. Sangrado transvaginal durante el embarazo, como factor de riesgo para isoimunización al antígeno Rhesus-D. *Salud pública de México* 2003 Nov, 45(6) 492-96.
7. Kirham C, Harris S, Grzybowski S. Evidence-Based Prenatal Care; Part I. General prenatal care and counselling issues. *American family physician* 2005 Abr; 71(7): 1307-16.
8. Kumar S, Regan E. Management of pregnancies with RhD alloimmunization. *BMJ* 2005 May; 330(28) 1255-58.
9. Moise Kenneth. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *American College of obstetrician and gynecologists* 2002 Set, 100(3): 600-10.
10. Moise Kenneth. Red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Seminars in haematology* 2005 Jul; 42(3): 169-178.
11. Oepkes D, Seaward G, Vandenbussche F, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, Kanhai H, Ohlsson A, Ryan G. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *The New England Journal of Medicine* 2006 Jul, 355(2) 156-64.
12. Omeñaca E, Mendizábal C. Enfermedad hemolítica del recién nacido. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*: 91-95. www.aeped.es/protocolos/neonatologia/hemolitica-m.pdf
13. Rodríguez A, Hernández D, Caldeforns J. Enfermedad Hemolítica del recién nacido. *Revista hematológica de España* 2004 Oct. 89(1): 31-6.