

Aloinmunización por RH: a propósito de un caso

Drs. Iván Paravisini, Jasmín Morales, María Elena de Müller, Balbimar Bravo.

Centro Obstétrico, Clínica El Ávila, Caracas.

RESUMEN: La aloinmunización por antígeno Rh es una enfermedad prevenible de importante incidencia actual (10%), cuyo tratamiento es costoso y requiere de un personal altamente especializado. Se presenta un caso y se expone el protocolo prenatal seguido en la resolución exitosa del mismo. Se recomienda la profilaxis.

Palabras clave: Aloinmunización. Transfusión intrauterina intravascular. Profilaxis.

SUMMARY: Rh alloimmunization is a preventable disease. Its incidence is about 10%. The treatment is expensive and only manageable by a high qualified personal. A satisfactory case is reported. We recommend prophylaxis.

Key words: Alloimmunization. Intravascular intrauterine transfusion. Prophylaxis.

INTRODUCCIÓN

La causa principal de anemia fetal profunda aún es la aloinmunización por antígeno Rh u otros antígenos eritrocíticos. La capacidad del médico para penetrar en la circulación fetal y transfundir sangre en los vasos ha mejorado enormemente el pronóstico del feto anémico. Con el presente caso expondremos algunos de los problemas de la aloinmunización, su diagnóstico, el tratamiento y la evolución tanto prenatal como del neonato.

Antecedentes

La enfermedad hemolítica del neonato fue señalada desde 1609 (1), aunque apenas en 1940 se describió por primera vez el sistema Rh (2). Desde 1925 (3) se había recomendado la exanguinotransfusión del neonato, pero no se utilizó contra la

enfermedad Rh antes de 1946 (4), y a menudo se usó en caso de partos prematuros (5), pues para esa época consistía en la única esperanza de que sobreviviera el feto gravemente afectado. Liley (6) introdujo el análisis espectrofotométrico de la bilirrubina en líquido amniótico en 1961, y fue uno de los primeros en 1963 (7) en ser partidario de la transfusión intraperitoneal del feto. La primera transfusión intravascular se realizó en 1964 (8) por histerotomía por lo que no tuvo mucha aceptación. En 1981 (9) se hizo una transfusión directa de sangre en la circulación fetal por fetoscopia, y al año siguiente (10) se logró el mismo resultado con una aguja orientada por ultrasonido. Este último se volvió el método más indicado por ser más fácil e inocuo en su ejecución (11). El advenimiento de la ecografía de alta resolución permitió todos los progresos antes señalados.

En Venezuela, Linares y col. en 1968 (12), hicieron referencias sobre esta enfermedad y su tratamiento, reportaron la transfusión intraperitoneal intrauterina guiada por rayos X en 7 casos, de los cuales 5 fueron exitosos.

Recibido: 22-06-01

Aceptado para publicación: 02-07-01

A pesar de la profilaxis, aún quedan casos afectados por enfermedad hemolítica, bien sea por la presencia de anticuerpos atípicos, o porque no se hizo o se realizó de manera inadecuada la profilaxis contra la inmunoglobulina mencionada (13).

La incidencia actualmente en nuestro país es importante y muy variable, aparentemente dependiente de las condiciones económicas y de la dotación hospitalaria o de problemas de subregistro.

En 1972 (14) de 3 370 historias prenatales revisadas, en 212 (6,29%) pacientes el Rh fue negativo; a 91 (42,9%) recién nacidos se les practicó examen de sangre y 65 (71,4%) resultaron Rh positivos, de ellos 39 (60%) desarrollaron ictericia. En 1984 la incidencia fue de 3,3% y 10% en el período 1990-95 [no publicado, Servicio de Hematología, Maternidad "Concepción Palacios" (MCP)]. Torrealba y Lira en 1993 (15) de 500 historias, reportan 19 (3,8%) pacientes Rh negativo y 8 (42%) estaban sensibilizadas. El Servicio Prenatal de la MCP indica 41,2% (no publicado) en el período 1992-95.

Fisiopatología

Las inmunoglobulinas M y los anticuerpos de tipo G se forman en reacción al contacto de la gestante con antígenos hererólogos de la superficie eritrocitaria. Los anticuerpos de tipo G de bajo peso molecular cruzan la placenta, se adhieren a los eritrocitos del feto, los destruyen, y aparece hemólisis y anemia (16). La eritropoyesis extramedular ocasiona hepatoesplenomegalia, hipertensión portal, hipoxia tisular, hipovolemia y la generación de abundantes eritrocitos inmaduros nucleados. Cuando la deficiencia de hemoglobina fetal es menor de 7 g/dl, se instala el hidrops y, al final, la acidosis metabólica y láctica (17-20), insuficiencia cardíaca y la muerte.

Se conocen innumerables antígenos eritrocíticos y un grupo de ellos sería el sistema Rh, compuesto de tres pares de antígenos que son Cc, Dd y Ee. No se ha detectado en antígeno d, de manera que la persona que no tiene el antígeno D se conoce como Rh(D)-negativa. Las combinaciones por haplotipos son predecibles y es posible conocer con gran probabilidad el genotipo Rh del padre (homocigoto DD o heterocigoto Dd), y en consecuencia, la probabilidad de saber el fenotipo fetal. Los antígenos atípicos (distintos de D) comprenden 10% a 15% de los casos de aloinmunización. Casi todos son consecuencia de transfusiones de sangre en las cuales se hicieron pruebas cruzadas sólo para los grupos ABO y D.

La hemólisis más grave es causada por los antígenos D (83,2%, según el Servicio de Hematología de la Maternidad "Concepción Palacios"), e, Kell y E aunque pudieran causarla en raras ocasiones los antígenos C, e y Duffy.

El curso natural de la aloinmunización es que en la mitad de los casos es leve y no necesita tratamiento, el 25% muestra anemia o ictericia neonatales profundas y el otro 25% presenta hidrops *in útero* (1,21). Estos últimos grupos son los que se benefician de la transfusión intrauterina.

Descripción del caso

Paciente de 35 años referida (abril-2000) de Maracay por embarazo de 25 semanas por ecografía, no acorde a la fecha de la última menstruación, grupo "O", Rh -, Du - y títulos anti D positivos 1:32 (febrero) y 1:64 (marzo).

Antecedentes de un embarazo resuelto por cesárea en el cual recibió inmunoglobulina anti-D profiláctica y un aborto, del cual no aporta mayores detalles, y no recibió inmunoglobulina anti -D. Mamoplastia donde recibió transfusión de derivados sanguíneos sin especificar cuál.

Se realiza amniocentesis para cariotipo fetal que reporta 46XY normal y densidad óptica para bilirrubina de 0,1256, que se ubica en la zona II baja de Liley y zona indeterminada de Queenan. La ecografía no revela signos de afectación fetal.

Se vigila por ecografía hasta las 29-30 semanas sólo presenta esplenomegalia sin ningún otro signo de afectación, cuando se decide practicar otra amniocentesis cuya densidad óptica reporta 0,116 que lo ubica en la zona II alta de Liley y zona afectada feto Rh+ anémico de Queenan.

Se practica cordocentesis que reporta hemoglobina (Hb) 7,5 g/dl, hematocrito (Hto) 23,6% y glóbulos rojos (GR) 1,97 millones; volumen corpuscular medio (VCM) de 120 fL compatible con sangre fetal: tipo sanguíneo fetal "O", Rh + y Coombs directo positivo 4+.

Con 32 semanas de gestación se practica cordocentesis para transfusión intrauterina intravascular, según técnica ya descrita (22), con valores hematológicos previos Hb 7,8 g/dl, Hto 25,2%; VCM 127,7 fL y GR 1 900 000. Se transfunden 60 ml de concentrado globular "O" Rh - y los valores hemáticos posteriores son: Hb 13,2 g/dl; Hto 41,3 % y GR 3 950 000.

Se practica ecografía semanal para detección de signos de afectación y perfil biofísico fetal, que sólo evidenciaron hepatoesplenomegalia. Se indican

inductores de la maduración pulmonar.

A las 35-36 semanas (junio 2000) con peso aproximado de 2 383 g por ecografía, se practica cesárea y esterilización quirúrgica sin complicaciones.

Se obtiene recién nacido masculino de 36 semanas por Capurro, Apgar 7/8 puntos, peso 2 130 g que respiró y lloró al nacer; regulares condiciones generales, palidez cutáneo mucosa, ictero moderado, polipnea leve, hepatoesplenomegalia. Laboratorio muestra Hb 6,4 g/dl; Hto 21%, bilirrubinemia indirecta 5,73 mg%, hipoproteinemia e hipoalbuminemia y acidosis metabólica compensada.

Después de 18 días en terapia intensiva neonatal donde recibió 5 transfusiones de sangre y concentrado globular, además de otros tratamientos por colestasis, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, ductus arterioso permeable, sepsis sin comprobación bacteriológica y trastornos metabólicos, egresa en buenas condiciones generales.

En forma ambulatoria recibió 2 transfusiones de concentrado globular. Se le practicaron ecografía cerebral y abdominal con resultados normales.

Actualmente (abril 2000) presenta desarrollo físico y psicomotor normales.

DISCUSIÓN

La Unidad de Alto Riesgo del Servicio Prenatal y la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal de la MCP, donde trabajan los autores, maneja un volumen importante de casos, es el centro con más experiencia, como lo demuestra que desde 1995 a 1998 se resolvieron 29 casos con transfusiones intravasculares con una sobrevida de 72,4% (datos no publicados).

Por esta razón en el presente caso se usó el protocolo de trabajo de ese centro el cual se describe a continuación.

1. La actitud expectante se realiza cuando hay títulos estables y menores a 1:16 y en esta circunstancia se repite la titulación cada 4 semanas, y se lleva hasta el término la gestación.
2. En la presencia de títulos iguales o mayores a 1:16 la primera consideración son los antecedentes, ya que un hidrops u óbito anterior provocará 90% de óbito en la gestación actual antes de las 32 a 35 semanas (21). Basado en ello, se practica la amniocentesis (22) a las 18 semanas si hay antecedentes y a las 20 semanas cuando no hay. El líquido amniótico será examinado por

espectrofotometría para densidad óptica de la bilirrubina a 450 nm, y los resultados se transpolarán a la tabla de Liley y Queenan (6,23) (Figuras 1 y 2) para su interpretación correlacionada con la edad de la gestación.

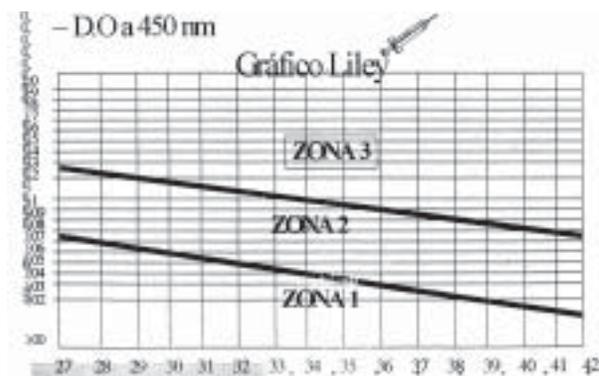


Figura 1. Espectrofotometría de LA. Gráfico Liley.

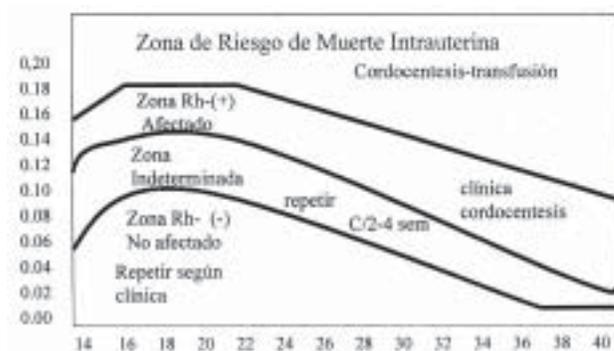


Figura 2. Espectrofotometría del LA.

3. Los resultados de amniocentesis se interpretan y se siguen de la siguiente manera:
 - a. Zona I o feto Rh -, no afectado. Se repite en 4 semanas y según los hallazgos ecográficos. Interrupción del embarazo al término.
 - b. Zona II baja o feto Rh indeterminado. Se repite en 2-4 semanas y según los hallazgos ecográficos.

Control electrónico de la frecuencia cardíaca fetal semanal. Interrupción del embarazo al término.

Cuando permanece 2-3 veces en estas zonas se considera al feto sano y su vigilancia se hace por ecografía.

- c. Zona II alta o feto Rh + afectado con anemia moderada. Se practica cordocentesis (22) para el análisis de la sangre fetal y transfusión intrauterina intravascular (22). Control electrónico de la frecuencia cardíaca fetal cada 3 días. Maduración pulmonar. Interrupción del embarazo a los 34-36 semanas de gestación.
 - d. Zona III o feto en riesgo inminente de hidrops y óbito con anemia severa. Se practica cordocentesis para el análisis de la sangre fetal y transfusión intrauterina intravascular. Control electrónico de la frecuencia cardíaca fetal cada 3 días. Maduración pulmonar. Interrupción del embarazo a las 34-36 semanas de gestación.
4. La ecografía se practica semanalmente desde las 18 semanas, busca el signo directo de afectación que es el hidrops (Figura 3), el cual está altamente relacionado con anemia severa (21,24), y los signos indirectos como la dilatación de la vena umbilical mayor a 6 mm, el grosor placentario mayor de 4 cm, el polihidramnios y la hepatoesplenomegalia. Estos últimos tienen un pobre valor de predicción de la severidad de la anemia (25).

Ante la presencia de hidrops se practicará cordocentesis y transfusión intrauterina intravascular, y con los signos indirectos se practicará cordocentesis para el análisis de la sangre fetal. Es importante descartar anomalías morfológicas mayores no relacionadas con la aloinmunización.

5. La ecografía Doppler se realiza cada quince días cuando los resultados de la amniocentesis estén en Zona II alta afectada y Zona III óbito inminente, previo y posterior a la transfusión. Se evalúan las velocidades de la arteria cerebral media (24,26) y esplénica (27) cuyos valores elevados indican estado de anemia (Figura 4).
6. Los análisis de sangre fetal comprenden Hb, Hto, VCM, grupo, Rh y Coombs directo. Se debe considerar hacer el cariotipo fetal a fin de descartar aneuploidias.
7. La cantidad de concentrado globular "O" Rh - a transfundir se calcula según la siguiente fórmula: (28-30).

$$\text{Vol} = \frac{\text{Hb (predet.)} - \text{Hb (fetal)} \times \text{VSFP}}{\text{Hb (don.)} - \text{Hb (predet.)}}$$

Pret = predeterminada;

don = donante;

VSFP = volumen sanguíneo feto-placentario.



Figura 3.

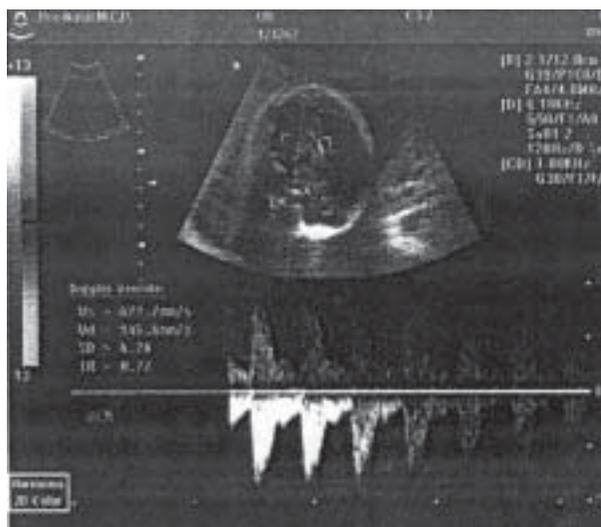


Figura 4.

En resumen se presenta un caso típico de aloinmunización por Rh, donde lo más importante es la falla en la profilaxis de esta enfermedad y la necesidad de tener un personal multidisciplinario altamente especializado en el tratamiento del feto en útero y luego del neonato.

El manejo del caso fue exitoso y apegado a las últimas técnicas y protocolos para esta enfermedad; sólo es criticable la falta de la exploración fetal por ecografía Doppler.

En cuanto al costo de estos tratamientos, ya que esta paciente se trató en ambiente de medicina privada, fueron elevados (32 360,00 dólares americanos) en contraste con el costo de la profilaxis (78,00 dólares).

Por último insistimos en la profilaxis, lo cual es responsabilidad médica y de las autoridades sanitarias en un altísimo porcentaje y vemos cada día como aumenta los casos de aloinmunización por la negligencia de ambos.

REFERENCIAS

- Bowman JM. Hemolytic disease (erythroblastosis fetalis). En: Creasy RK, Resnik R, editores. *Maternal-fetal medicine: Principles and practice*. 3ª edición. Filadelfia: WB Saunders; 1994p.711-743.
- Landsteiner K, Winer AS. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for Rhesus blood. *Proc Soc Exp Biol Med* 1940;43:223-230.
- Hart AP. Familial icterus gravis of the newborn and its treatment. *Can Med Assoc J* 1925;15:1005-1012.
- Wallerstein H. Treatment of severe erythroblastosis by simultaneous removal and replacement of blood of the newborn. *Science* 1946;103:583.
- Chown B, Browman WD. The place of early delivery in the prevention of fetal death from erythroblastosis. *Pediatr Clin North Am* 1958;2:279-301.
- Liley AW. Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:1359-1370.
- Liley AW. Intrauterine transfusion of the fetus of haemolytic disease. *Br Med J* 1963;2:1107-1112.
- Freda VJ, Adamson K. Exchange transfusion in utero, report of case. *Am J Obstet Gynecol* 1964;89:817-821.
- Rodeck CH, Kemp JR, Hodman CA, Whitmore DN, Karuicki J, Austin MA. Direct intravascular fetal blood transfusion in severe rhesus isoimmunization. *Lancet* 1981;1:625-627.
- Bang J, Bock JE, Trolle D. Ultrasound-guide fetal intravenous transfusions for severe rhesus haemolytic disease. *Br Med J Med J* 1982;284:373-374.
- Daffos F, Capella-Povolovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound. A study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:655-660.
- Linares J, Brandt F, Agüero O, Banch F, Morillo M. Transfusión in útero en eritroblastosis fetal. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1968;28:565-587.
- Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfusion Medicine Review* 1988;2(3):129-150.
- Agüero O, Kizer S, Halfen A. Evolución de un año de control prenatal en la Maternidad Concepción Palacios. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1975;25:377-386.
- Torrealba P, Lira E. Atención de la paciente Rh negativo en el Hospital Central "Dr. Plácido Rodríguez Rivero". *Bol Méd Postgrado* 1993;9:16-21.
- Copel JA, Gollin YG, Grannum PA. Alloimmune disorders and pregnancy. *Semin Perinatol* 1991;15:251-256.
- Nicolaides KH. Studies of fetal physiology and pathophysiology in rhesus disease. *Semin Perinatol* 1989;13:328-337.
- Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:341-344.
- Soothill PW, Nicolaides KH, Rodeck CH. Effect of anaemia on fetal acid-base status. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:880-883.
- Soothill PW, Nicolaides KH, Rodeck CH, Cevell WH, Lindridge J. Relationship of fetal hemoglobin and oxygen content to lactate concentration in Rh isoimmunized pregnancies. *Obstet Gynecol* 1987;69:268-271.
- Nicolaides KH, Sebire NJ. Management of red cell isoimmunized pregnancies. En: Kurjak A, editor. *Textbook of perinatal medicine*. 1ª edición. London, New York: The Parthenon Publishing Group Inc; 1998.p.1073-1080.
- Paravisini I, Zigelboim I. Técnicas diagnósticas y terapéuticas prenatales invasivas. En: Zigelboim I, Guariglia D, editores. *Clínica obstétrica*. 1ª edición. Caracas: Editorial Disinlimed, C.A; 2001.p.219-227.
- Queenan JT, Tomai TP, Ural SH, Kingn JC. Deviation in amniotic fluid optical density at wave of 450 nm in rh-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks gestation: A proposal for clinical management. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1370-1376.
- Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Copel JA. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:400-405.
- Nicolaides KH, Fontanarosa M, Gabbe SG, Rodeck CH. Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anemia in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:920-926.
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to mater-

- nal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler assessment of the blood velocity in anemia fetuses. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
27. Bahado-Singh R, Oz U, Deren O, Kovanchi E, Hsu CD, Copel J, et al. Splenic artery Doppler peak systolic velocity predicts severe fetal anemia in rhesus disease. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1222-1226.
28. Nicolaides KH, Clewell WH, Rodeck CH. Measurement of human fetoplacental blood volume in erythroblastosis fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:50-53.
29. Nicolaides KH, Soothil PW, Clewell W, Rodeck CH, Mibashan RS, Campell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunization. *Lancet* 1988;1:1073-1075.
30. Kaufman GE, Paidas MJ. Rhesus sensitization and alloimmune thrombocytopenia. *Semin Perinatol* 1994;18:333-349.
-

“Menopausia: ¿Son los modulares selectivos de estrógenos (SERMs) una terapia alternativa al reemplazo?”

“El tratamiento ideal para los síntomas que acompañan a la menopausia (v.g. bochornos, sequedad vaginal, trastornos menstruales) es el reemplazo hormonal, que puede ser con estrógenos o una combinación de estrógenos con progestágenos. Además, los estrógenos son útiles para la prevención del riesgo de las complicaciones del hipostrogenismo a largo plazo, como es la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis, y posiblemente el cáncer del colon y la enfermedad de Alzheimer. La discusión permanente sobre el riesgo de cáncer mamario en menopáusicas que se encuentran sometidas a la estrogenoterapia propició que renaciera la moda por los fármacos no esteroideos, conocidos como antiestrógenos, el prototipo es el tamoxifeno, y se desarrollaran nuevos agentes con una acción celular semejante (v.g.: raloxifeno, toremifeno, droloxifeno, idoxifeno, etc.). Estos compuestos sintéticos fueron creados inicialmente para ser utilizados en la prevención de la recurrencia del cáncer mamario, pero pronto se descubrió una peculiar acción a nivel molecular y celular, por lo cual se diversificó la aplicación terapéutica... De una

manera fortuita se descubrió que las pacientes que recibían tamoxifeno no presentaban osteoporosis, no obstante su estado de hipostrogenismo, tanto por ser menopáusicas como por la castración fisiológica que es consecuencia de la quimioterapia. Esta acción estrogénica sobre hueso se extiende sobre el endometrio y produce una proliferación del tejido, por ello se tiene que agregar algún agente progestacional para evitar sangrados uterinos y la eventual aparición de cáncer endometrial. Por otra parte, el tamoxifeno mantiene en el cerebro su acción antiestrogénica y por lo tanto se acentúan los bochornos y carece de los efectos benéficos sobre el área psicoafectiva y la memoria; tampoco mejora la lubricación y la elasticidad de la mucosa vaginal y así persiste la dispareunia. Un motivo de preocupación es que el uso de tamoxifeno tiene un riesgo mayor que en la población general de que se pueda acompañar de trombosis venosa profunda... por consiguiente no se puede considerar estrictamente que los SERMs son una alternativa del reemplazo hormonal en la menopausia. (Zárate A. *Gac Méd México* 2001;137:177-178).