

# Prevención del síndrome de la abuela. Estudio preliminar

Drs. Itic Zighelboim, Israel Zighelboim

Hospital Privado Centro Médico de Caracas, Cátedra de Clínica Obstétrica B, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de grupos ABO, Rh y los anticuerpos D en recién nacidas de madres Rh positivo.

**Métodos:** Se obtuvo rutinariamente una muestra de sangre del cordón de todas las recién nacidas, para determinar los grupos ABO, Rh y la presencia de anticuerpos anti D. A las neonatas Rh negativas sin anticuerpos se les administró una dosis estándar de inmunoglobulina específica (Rho-GAM®) dentro de las 72 horas de su nacimiento.

**Ambiente:** Hospital Privado Centro Médico de Caracas.

**Resultados:** De las 145 recién nacidas, diecinueve fueron Rh negativo no sensibilizadas (13,10 %).

**Conclusión:** La muestra sistemática de sangre del cordón de recién nacidas permite detectar las Rh negativo de madres Rh positivo y la presencia o ausencia de anticuerpos anti -D. Este enfoque y la administración de inmunoglobulina a estas neonatas, podría prevenir el síndrome de la abuela. Se necesitan evaluaciones más prolongadas en el tiempo para determinar los beneficios de esta conducta.

**Palabras clave:** Recién nacidas Rh negativo. Profilaxis de anti-D. Teoría o síndrome de la abuela.

## SUMMARY

**Objective:** To determine the ABO group and Rh type and to screen for anti-D antibodies in female newborns among Rh positive mothers.

**Methods:** A cord blood sample was obtained routinely at birth from all female babies to determine their ABO / Rh and anti-D antibodies. Standard dose of Rh immune globulin (Rho-GAM®) was administered to all Rh negative non-sensitized babies within 72 hours of delivery.

**Setting:** Hospital Privado Centro Medico de Caracas.

**Results:** Nineteen out of 145 newborns (13.10 %) were non-sensitized Rh negatives.

**Conclusion:** The systematic sampling of female newborns from Rh positive mothers allows the detection of those female babies who are Rh negative and their anti-D status. This approach and the administration of Rh immune globulin to these babies, requires further evaluation to establish its effects in avoidance of the grandmother's syndrome.

**Key words:** Rh negative newborn females. Anti-D prophylaxis, Grandmother's theory or syndrome.

## INTRODUCCIÓN

La eritroblastosis fetal, actualmente llamada enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN), es una afección debida a la inmunización materna por exposición a los hematíes fetales Rh positivo durante el embarazo o parto y excepcionalmente por transfusión de sangre Rh positivo a la madre antes del embarazo (1). La ocurrencia de esta enfermedad es generalmente en segundigesta o multigestas. La aparición de anticuerpos anti-Rh en una primigrávida Rh negativo es raro, si se excluyen de sus

antecedentes las transfusiones de los componentes de sangres Rh positivo.

Por lo expuesto, la sensibilización en una primigrávida sólo se puede atribuir a la recepción por parte de ella, in útero o durante su nacimiento, de glóbulos rojos de su madre, a este hecho se denomina síndrome o teoría de la abuela.

La prevención del proceso de esa inmunización empezó en la década de 1960 con los estudios de los investigadores finlandeses, Freda y col., por medio de la administración de inmunoglobulina anti -Rh, a madres Rh negativo que engendraron niños positivos, y que no tenían anticuerpos anti-Rh (2-4). Esta práctica tenía por objetivo evitar la EHRN con

Recibido: 06-03-02

Aceptado para publicación: 20-03-02

sus manifestaciones de hemólisis, que pueden llegar a hidrops severo y muerte fetal *in útero* o neonatal. El tratamiento para la época era la interrupción pretérmino del embarazo, con las severas consecuencias de complicaciones respiratorias, hemodinámicas y elevadas morbimortalidad o la realización de transfusiones fetales intrauterinas (TIU), procedimiento complejo para la época, porque se hacía a ciegas, ya que no se disponía de ecografía, por lo cual no estaba exento de riesgo y era costoso (5). La administración a la madre de esta inmunoglobulina en el puerperio mostró ser uno de los procedimientos profilácticos con mayor costo-beneficio de los programas de prevención en embarazadas y actualmente es aceptado en todos los establecimientos que controlan embarazos y los que atienden partos en Venezuela y el mundo entero (6).

La política actual de la administración de la globulina inmune a todas las púerperas Rh negativo no sensibilizadas, hace realidad la afirmación que hiciera Queenan en 1967 que "...dentro de una década esta enfermedad se volverá una rareza en áreas donde se practica la obstetricia moderna" (7).

Para incrementar aún más los excelentes resultados de la prevención de la inmunización RH, nosotros sugerimos la determinación de grupo ABO y Rh en la sangre del cordón en todas las recién nacidas, incluidas las madres Rh positivos. Esto permitiría identificar precozmente las niñas Rh negativo, en el momento cuando la administración de la inmunoglobulina podría prevenir su sensibilización, al nacimiento o los pocos días de vida.

En nuestra revisión del Index Medicus así como el MEDLINE, no encontramos estudios específicos sobre este tema en los últimos veinte años. Esto nos motivó a estudiar la incidencia de niñas Rh negativo, nacidas de madres positivas en nuestra práctica obstétrica y detectar en ellas la presencia o no de anticuerpos anti-D.

En un estudio similar al presente, Hatteving y col. (8), examinaron 96 recién nacidas Rh-negativo de madres Rh-positivo para investigar la presencia de anticuerpos D y en 88 de ellas repitieron la búsqueda a los tres y ocho meses. Dos resultaron positivas al nacimiento y al mes, pero se tornaron negativas posteriormente, lo que demuestra que no se habían sensibilizado. Estos autores sostienen que sus resultados apoyan la existencia de la teoría de la abuela, pero no prescriben en la profilaxis con anticuerpos anti-D.

Más importante aún es la comunicación de Scott (9) que encontró 21 primigrávidas sensibilizadas

que no habían recibido transfusión de sangre previamente, lo que parece confirmar la posibilidad de inmunización *in útero* o al nacimiento, que hubiera podido prevenirse mediante la apropiada administración de la inmunoglobulina anti-Rh, durante las primeras 72 horas de vida.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En la primera consulta prenatal solicitamos a las pacientes, exámenes habituales de laboratorio y entre estos el grupo sanguíneo y el factor Rh. Para este trabajo también solicitamos el grupo ABO y Rh de su cónyuge. Si ambos Rh resultaban positivo las interrogamos si tenían familiares Rh negativos con la finalidad de anticipar la probabilidad de transmisión de Mendeleana del Rh negativo al recién nacido. Estas preguntas las volvimos a repetir después del nacimiento si la recién nacida era Rh negativo.

La muestra de una sangre del cordón se obtuvo rutinariamente de todas las neonatas de madres Rh positivo atendidas en el Hospital Privado Centro Médico de Caracas, entre agosto de 1997 y el mismo mes de 1999. El procesamiento de estas muestras para el ABO / Rh y la detección de anticuerpos anti-Rh se realizó en el Banco de Sangre de la misma institución.

Aquellas niñas negativas sin anticuerpos, no sensibilizadas, previa autorización de los padres, a los cuales volvimos a explicar la conveniencia de administrar la globulina inmune anti Rh (*Rho-GAM*<sup>®</sup>, *Ortho Pharmaceutical, Raritan New Jersey*, EE.UU.), para la prevención de una posible inmunización, se les administró una inyección intramuscular de 300 µg de la inmunoglobulina dentro de las 72 horas de su nacimiento.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio nosotros asistimos 141 partos simples (98,6 %) y 2 gemelares dizigóticos (1,4 %). El parto se realizó por vía vaginal en 93 pacientes (65,03 %) y mediante cesárea, por indicaciones obstétricas, en 50 casos (34,97 %).

La edad materna osciló entre 17 y 40 años, con una media de 29,4 años  $\pm$  4,7 años. El 42,7 % de las madres tenían entre 27 años y 31 años ( $P \leq 0,001$ ).

La mayoría de las pacientes (51,7 %  $P \leq 0,001$ ) tenían entre 2 a 3 embarazos previos, seguidos por 40,7 % de primigrávidas.

La edad de embarazos para el momento del parto

varió entre 30 y 41 semanas, con una media de  $38,7 \pm 1,5$  semanas. La gran mayoría de las pacientes (88,8 %  $P \leq 0,001$ ) tenía una edad de embarazo entre 37 y 40 semanas. Un 5,6 % de las gestaciones finalizaron pretérmino, a las 36 semanas o menos y 94,4 % estaba entre 37 y 41 semanas.

El peso de las recién nacidas varió entre 1 240 g y 4 350 g, con una media de  $3 099 \pm 436,7$  g. La talla fetal osciló entre 44 y 53 cm con una media de  $49,1 \pm 1,7$  cm.

La puntuación en la escala de Apgar al minuto varió entre 4 y 10, con una media de  $8,98 \pm 1,18$ . Catorce neonatas (9,66 %) tuvieron una puntuación igual o menor de 6, requiriendo medidas apropiadas de reanimación.

No hubo mortalidad fetal ni materna.

El tipiaje materno, paterno y de las recién nacidas se muestra en el Cuadro 1.

De los 145 neonatas, 19 eran Rh negativo (13,10 %), incluyendo un par de gemelas. En ninguna de estas niñas se detectaron anticuerpos en las muestras de sangre del cordón. Por lo cual se administró a todas ellas una dosis intramuscular estándar de 300  $\mu$ g de inmunoglobulina (Rho-GAM®) dentro de las 72 horas de su nacimiento.

Durante la hospitalización volvimos a interrogar a los padres de las niñas Rh negativas, si habían familiares cercanos con Rh negativo. Esta anamnesis si reveló que habían seis casos de Rh negativo entre sus familiares: cuatro en el lado materno (un abuelo y un tío en dos casos, un abuelo y un tío en los otros casos) y dos del lado paterno (un abuelo y un tío en uno de ellos y un abuelo y una tía en el otro).

Cuadro 1  
Grupo sanguíneo

	Materno		Paterno		Neonatal	
	N	%	N	%	N	%
A	46	32,2	50	35,0	54	37,24
B	20	14,0	22	15,4	27	18,62
AB	12	8,4	3	2,1	-	-
O	65	45,5	68	47,6	64	44,14
	$P \leq 0,001$		$P \leq 0,001$		$P \leq 0,001$	

## DISCUSIÓN

Las indicaciones para la administración de globulina inmune Rh a las embarazadas ha sido delineada por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y se aceptan y siguen en el mundo entero (10). Si no se acatan estos lineamientos para la administración de la globulina inmune conduce a la inmunización evitable, debido a rara omisión médica o lo que lamentablemente es más frecuente, a imposibilidad económica, que desafortunadamente ocurre en algunos países en vías de desarrollo (11,12), en los cuales las instituciones públicas no pueden suministrar gratuitamente esta medicación y los progenitores no pueden sufragarla.

Otra fuente de inmunización, menos común y discutible, podría ser la del tema que nos ocupa: el síndrome o teoría de la abuela. Según la cual las recién nacidas Rh negativo podrían sensibilizarse de algún modo por la exposición a los hematíes Rh positivo de sus madres. Esto explicaría la ocurrencia rara de la sensibilización de primigrávidas sin la exposición previa a transfusiones de los componentes de sangres contaminadas con células rojas Rh positivas.

Debido al riesgo teórico de exposición a sangre materna en el momento del parto y/o cesárea, y a la inocuidad de la administración de globulina inmune, se podría disminuir el riesgo de sensibilización futura y prevenir la ocurrencia de inmunización en primigrávidas, como en los casos mencionados por Scott (9).

El despistaje sistemático en sangre del cordón de recién nacidas de madres Rh positivo permite descubrir aquellas que son Rh negativo y detectar las que carecen de anticuerpos anti D. Este enfoque, así como la administración de la globulina específica a las niñas no sensibilizadas, como se hizo en este estudio preliminar, requiere de mayor evaluación y seguimiento, para establecer su justificación como procedimiento de prevención del síndrome de la abuela.

## REFERENCIAS

1. Linares Gori J, Vásquez de Martínez N. Enfermedad hemolítica del recién nacido. En: Zigelboim I, Guariglia D, editores. Clínica Obstétrica, Caracas-Venezuela: Edit Disinlimed, C A, 2001.p.473-481.
2. Finn R, Clarke CA, Donohoe WTA, McConnell RB, Shepard PM, Lehane D, et al. Experimental studies on the prevention of Rh hemolytic disease. Br Med J 1961;1:1486-1490.

3. Freda VJ, Gorman J, Pollack W. Prevention of isoimmunization and clinical trial on mothers. *Science* 1966;151:828-830.
4. Gorman J, Freda VJ, Pollack W. Intramuscular injection of a new experimental gamma<sub>2</sub> globulin preparation containing high levels of anti Rh antibody as a means of preventing sensitization to Rh. *Proceedings of the 9<sup>th</sup> Congress of the International Society of Hematology*. New York: Grune & Stratton; 1963.p.545-549.
5. Freda VJ, Adamsons K. Exchange transfusion in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1964;89:817-821.
6. Bowman JM. Controversies in Rh prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:289-294.
7. Queenan JT. Modern management of the Rh problem. New York, Haper & Row; 1967:294.
8. Hatteeving G, Jonsson M, Kjellman B, Kjellman H, Messeter L, Tibblin E. Screening of Rh-antibodies in Rh-negative female infants with Rh-positive mothers. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:541-545.
9. Scott JR. Immunologic risks to fetuses from maternal to fetal transfer of erythrocytes. En: Rh antibody mediated immuno-suppression. Scientific Symposium. Ortho Research Institute of Medical Sciences, Raritan-New Jersey, EE.UU May 1-2, 1975.p.19-22.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of D immunization. ACOG Technical Bulletin 147. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists; 1990.
11. Basket TF, Parson ML, Peddle LJ. The experience and effectiveness of the Nova Scotia RH Program, 1964-1984. *Can Med Assoc J* 1986;134:1259-1261.
12. Tovey LAD. Haemolytic disease of the newborn-the changing scene. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:960-969.

---

## “Tratamiento de la endometriosis”

“Está claro que hay algunos tratamientos efectivos para las mujeres con endometriosis. Para combatir el dolor pélvico, tanto los tratamientos con drogas como los quirúrgicos son efectivos (por lo menos por un tiempo), y la eficacia de las diversas drogas es más o menos equivalente. El enfoque quirúrgico óptimo para el dolor asociado con la endometriosis está aún por definirse. Finalmente, el tratamiento combinado con drogas y cirugía puede ofrecer ventajas en el tratamiento del dolor, pero la magnitud de esa ventaja no está clara.

Para la infertilidad asociada a la endometriosis, el tratamiento con drogas es ineficaz, pero el tratamiento quirúrgico parece beneficiar a las mujeres con la mayoría, si no todas, las formas de la enfermedad. Ningún ensayo ha comparado la reproducción asistida con la cirugía en el tratamiento inicial de la mujer infértil con endometriosis; sin embargo, la fertilización *in vitro* puede ser un tratamiento más efectivo que las intervenciones quirúrgicas repetidas.

Muchas de estas conclusiones son vagas y tenues, a lo sumo, y dejan muchas preguntas sin respuestas con respecto al tratamiento más adecuado para las mujeres con este trastorno. No obstante, con los

datos existentes, hemos formulado algoritmos de tratamiento. Para mujeres con dolor asociado con endometriosis, una droga antiinflamatoria no esteroidea o un contraceptivo oral debe ser la terapia inicial. Si esto falla, están indicados los agonistas GnRH, preferiblemente combinados de refuerzo con estrógenos-progestágeno desde el comienzo. Si, sin embargo, el médico cree que se requiere laparoscopia para confirmar o reestablecer el diagnóstico, entonces resulta aconsejable la laparoscopia operatoria con eliminación de los focos visibles de endometriosis, si ello es posible dadas las habilidades del cirujano. Esto debe ser seguido de terapia posoperatoria con agonistas GnRH y estrógenos-progestágenos.

La infertilidad asociada a la endometriosis es tratada exclusivamente mediante eliminación quirúrgica de la enfermedad y restauración de las relaciones anatómicas pélvicas. Este tratamiento debe ser combinado con el uso de las técnicas de reproducción asistida, para aumentar la rapidez de la concepción y quizá la posibilidad de un exitoso embarazo”. (Olive DL, Prittis EA. *N Engl J Med* 2001;345:266-275).