

Prevalencia de isoimmunización Rhesus en embarazadas

Drs. Suyin Urdaneta,¹ José R. Urdaneta Machado,² Sulay Villalobos de Vega,³
Nasser Baabel Zambrano,⁴ Ana Gregoria Ruíz,⁵ Gustavo Valbuena Vera,⁶
Alfi Contreras Benítez,⁷ Mariem Encarnación Fernández Correa.⁸

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de la isoimmunización Rhesus en embarazadas atendidas en la Maternidad "Dr. Armando Castillo Plaza", en Maracaibo, Estado Zulia, durante 2016.

Métodos: Investigación descriptiva, diseño transeccional, no experimental en la cual se realizó un censo poblacional de las mujeres con isoimmunización Rhesus; caracterizándose el manejo de estos casos.

Resultados: De 14 991 atendidas, 2,34 % presentaron negatividad Rh, con una morbilidad proporcional de 23,48 por cada 1000 pacientes; de las cuales 3,41 % presentaban isoimmunización Rhesus con una prevalencia de 142,97 por cada 1000 nacidos vivos. Se trató de mujeres con edad promedio de $27 \pm 6,08$ años, con edad materna avanzada (50 %), edad gestacional en promedio de $30 \pm 0,6$ semanas de embarazo; asimismo, 83,33 % de estas embarazadas habían tenido entre uno y tres partos con anterioridad, 41,67 % presentaban antecedentes de abortos y 58,33 % recibieron profilaxis en embarazos anteriores con inmunoglobulina anti-D. Solo 1 paciente (8,33 %) presentó amenaza de aborto en el embarazo actual y no se registraron traumatismos maternos, procedimientos invasivos o hemorragias por placenta previa; 83,33 % presentaron títulos elevados ($> 1/16$) con rango entre 1/16 - 1/1024, 25 % recibió plasmaféresis y 33,33 % inyección de gamma inmunoglobulina; en ningún caso se aplicó transfusión intrauterina.

Conclusiones: Aunque la isoimmunización Rhesus es una patología de baja prevalencia en esta institución, existe una cantidad considerable de gestantes en riesgo de sensibilizarse, por lo que es imprescindible fortalecer y garantizar la prevención pre y posnatal con inmunoglobulina anti-D

Palabras clave: Embarazo, Factor Rh, Isoimmunización, Prueba de Coombs, Rhesus.

SUMMARY

Objective: To determine the prevalence of Rhesus isoimmunization in pregnant women attending at the Maternity "Dr. Armando Castillo Plaza", in Maracaibo, Zulia State, during 2016.

Methods: A descriptive research, with transectional and non-experimental design, in which a population census was performed of women with Rhesus isoimmunization treated during 2016; characterizing the management of these cases.

Results: Of 14,991 attended, 2.34% presented Rh negativity, with a proportional morbidity of 23.48 per 1000 patients; of which 3.41% had Rhesus isoimmunization with a prevalence of 142.97 per 1,000 live births. They were women with an average age of 27 ± 6.08 years, with advanced maternal age (50%), gestational age on average of 30 ± 0.6 weeks of pregnancy; Likewise, 83.33% of these pregnant women had had between one and three previous births, 41.67% had antecedents of abortions and 58.33% received prophylaxis in previous pregnancies with anti-D immunoglobulin. Only 1 patient (8.33%) had a threatened abortion in the current pregnancy and no maternal injuries, invasive procedures or placental hemorrhages were recorded; 83.33% had high titers ($> 1/16$) with a range between 1/16 - 1/1024, 25% received plasmapheresis and 33.33% received gamma immunoglobulin; in no case intrauterine transfusion was applied.

Conclusions: Although Rhesus isoimmunization in this institution is low prevalence pathology, there are a considerable number of pregnant women at risk of sensitization, so it is essential to strengthen and guarantee pre and postnatal prevention with anti-D immunoglobulin.

Key words: Pregnancy, Rh factor, alloimmunization, Coombs test, Rhesus.

¹Médico especialista del Programa de Especialización en Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia (LUZ). ²Dr. En Ciencias Médicas. Profesor Cátedra de Anatomía. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. LUZ. ³Dra. En Ciencias Médicas. Programa de Especialización en Obstetricia y Ginecología. Profesora del Departamento Obstetricia y Ginecología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. LUZ. ⁴Dr. En Ciencias Médicas. Profesor del Departamento Obstetricia y Ginecología. Escuela de Medicina Facultad de Medicina. LUZ. ⁵Dra. En Ciencias de la Salud. Profesora de la Cátedra de Anatomía. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. LUZ. ⁶Dr. En Ciencias Médicas. Profesor del Departamento Obstetricia y Ginecología. Escuela de Medicina Facultad de Medicina. LUZ. ⁷Médico especialista, profesor Cátedra de Anatomía Humana. Facultad de Odontología. Programa de Doctorado en Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. LUZ. ⁸Médico especialista Programa de Doctorado en Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. LUZ.

INTRODUCCIÓN

La membrana de glóbulos rojos humanos es compleja y contiene una variedad de antígenos de grupos sanguíneos, siendo el más clínicamente significativo el sistema ABO y el sistema Rh (1); el antígeno Rh fue encontrado en 1940 con los experimentos de Landsteiner y Wiener al observar la aglutinación de los glóbulos rojos de

85 % en un grupo de sujetos de raza blanca a los cuales se les agregó antisuero Rhesus desarrollado al inyectar glóbulos rojos del mono *Macacus Rhesus* en la sangre de conejos y conejillos de indias, siendo un año después cuando Levine observó los anticuerpos Rh en mujeres embarazadas Rh (-) que causaban eritroblastosis fetal (2, 3). El factor Rh es una mucoproteína específica que se encuentra recubriendo los glóbulos rojos, pero que no constituye un antígeno único sino un conjunto antigénico extraordinariamente complejo; se considera la presencia de tres loci genéticos, cada uno con dos alelos mayores que producen tanto los antígenos dominantes “C”, “D” y “E” como los antígenos recesivos “c”, “d”, y “e”; el antígeno D es el que tiene la mayor capacidad inmunológica y su presencia califica al individuo portador como Rh positivo (4).

La isoinmunización Rh es una enfermedad autoinmune de la madre que se desarrolla al tomar contacto la sangre materna Rh (-) con la fetal, la cual posee antígenos de los glóbulos rojos del padre Rh (+), lo que genera anticuerpos que, al traspasar la placenta, se unen a los glóbulos rojos fetales, causando su destrucción; sin embargo, para que esto suceda se requiere un paso de aproximadamente 30 cc de sangre fetal a la circulación materna (5). El mecanismo principal por el cual ocurre, se da cuando una mujer embarazada con el grupo sanguíneo Rh negativo se expone a los glóbulos rojos Rh positivo de la sangre fetal secundaria a una hemorragia materno-fetal en el curso de un aborto, ciertos traumas y procedimientos obstétricos invasivos o un parto normal; también puede ocurrir cuando una mujer Rh negativo recibe una transfusión de sangre de un donante Rh positivo (3). Una causa menos común y discutible, podría ser el síndrome o teoría de la abuela, donde las recién nacidas Rh negativo podrían sensibilizarse de algún modo por la exposición a los hematíes Rh positivo de sus madres; lo cual explicaría la rara ocurrencia de la sensibilización de primigrávidas, sin la exposición previa a transfusiones de los componentes de sangres contaminadas con células rojas Rh positivas (6).

La enfermedad hemolítica perinatal (EHP) por isoinmunización Rh ha sido descrita como un modelo ideal en la medicina perinatal debido a que muestra la integración de los conocimientos en la

etiopatogenia, elementos de diagnóstico, medidas de tratamiento, aplicación de la tecnología perinatal, la atención neonatal en centros de alta complejidad y muy especialmente, a la profilaxis; para disminuir la morbilidad e incrementar la supervivencia mediante el menor número de procedimientos invasivos y reducir sus riesgos asociados (2, 7). Así pues, la evolución de la medicina y el advenimiento de nuevas técnicas diagnósticas, de tratamiento y prevención, ha permitido observar un notorio descenso en la incidencia de la enfermedad por isoinmunización; a finales de la década de los setenta 18,4 de cada 100 000 nacidos vivos morían a causa de la EHP por RhD y ya para principios de los noventa ese valor era de tan solo 1,3 de cada 100 000 nacidos vivos (8).

Esta considerable reducción en la incidencia de la EHP, de 20 % a entre 1 % y 2 %, se obtuvo, principalmente, por la introducción de la inmunoprofilaxis posparto en 1968 (9); asimismo, después de la incorporación de la profilaxis antenatal en 1985 se logró una reducción a cifras tan baja como 0,2 % - 0,4 % (10). Sin embargo, a pesar de que ha disminuido en forma importante la enfermedad hemolítica fetal y neonatal por isoinmunización, gracias a la aplicación de inmunoglobulina anti- D, aún existen casos con esta enfermedad (11); de las cuales algunos se deben a la falla en el cumplimiento de los protocolos establecidos para su prevención (12).

En la actualidad es difícil determinar la prevalencia real de la enfermedad; sin embargo, se ha reportado que la incompatibilidad Rh afecta a 5 % de los matrimonios (3). En 2010, un estimado de 373 300 neonatos se vieron afectados con la enfermedad hemolítica Rh alrededor del mundo, siendo la prevalencia estimada de 276 por 100 000 nacidos vivos y para regiones específicas como el Sureste asiático/Países del pacífico, Latinoamérica, Norte de África/Medio oriente, Sur de Asia, África sub-sahariana y Europa Oriental/Asia central, ha sido estimada en 57, 252, 278, 385, 386 y 529 por cada 100 000 nacidos vivos, respectivamente; estas cifras contrastan con la prevalencia de enfermedad Rh de 2,5 por 100 000 nacidos vivos observada en países que tienen una buena infraestructura de salud, que incluyen el cuidado perinatal y neonatal coordinado para todos los embarazos (13).

En Venezuela el panorama no está nada claro, puesto que de acuerdo al alcance de la literatura revisada, son pocos los reportes publicados relacionados con la isoimmunización Rhesus, un estudio efectuado en 1993 (14) reporta 3,8 % (n=19/500) de embarazadas Rh negativo con 42 % (n= 8) sensibilizadas, en otro se señalan tasas tan altas como 10 % y 41, 2 % en la Maternidad Concepción Palacios de Caracas (15), uno del estado Táchira que reporta una incidencia en 10 años de 1,19 % (16), y el más reciente de la Maternidad Concepción Palacios que ha estimado que existe 12 % de embarazos incompatibles RhD, de los cuales 1 de cada 15 estaría asociado con isoimmunización (17). Por otra parte, en una investigación efectuada en el estado Aragua se reportó que la incompatibilidad Rh era causante de 4 % de los casos de recién nacidos ingresados por ictericia neonatal (18); mientras que en un estudio realizado en el estado Lara en la década de los noventa se determinó que a 83,3 % de las gestantes Rh negativo no se les aplicó la inmunoglobulina anti-D debido, principalmente, a carencias económicas (19).

El diagnóstico y tratamiento de la isoimmunización Rhesus ha disminuido su efecto en los fetos y recién nacidos con riesgo de afectación, hoy en día el desarrollo de nuevas tecnologías y los avances en los métodos diagnósticos, han disminuido la necesidad de procedimientos invasivos y el impacto económico de la enfermedad perinatal; no obstante, en Venezuela existen fallas en la prevención, en la mayoría de los casos debidas a la carencia de la inmunoglobulina anti-D en algunos centros sanitarios, una falta de información y educación en el personal de salud, falta de un protocolo nacional o falta de acceso a la consulta prenatal (17).

Por tanto, surgió el propósito de determinar la prevalencia de isoimmunización Rhesus entre las gestantes atendidas en la Maternidad “Dr. Armando Castillo Plaza” de la ciudad de Maracaibo; principal centro de atención materna del estado Zulia y del occidente venezolano.

MÉTODOS

Investigación de tipo descriptiva con diseño no experimental y transeccional, en la cual se tomó un censo poblacional de todas las embarazadas con

negatividad Rh atendidas en la consulta de Hematología de la Maternidad “Dr. Armando Castillo Plaza” de Maracaibo, durante el año 2016. La captación de las pacientes para su inclusión en el estudio se realizó a través de la citación directa de las pacientes remitidas desde la consulta prenatal de la institución o referidas desde la red ambulatoria de afluencia a este centro asistencial.

Para la realización de este estudio, se tomó como técnica de investigación la observación indirecta, efectuada con la ayuda de una ficha de registro diseñada *ad hoc* de acuerdo con los objetivos propuestos, que permitió el registro de datos relacionados con las características individuales de las pacientes, antecedentes obstétricos, embarazo actual, resultados de la prueba de Coombs indirecto y tratamiento recibido; así como datos demográficos y socioeconómicos. Para esto último se utilizó la Escala de Graffar, modificada por Méndez-Castellano (20).

A cada paciente, se le realizó una evaluación médica integral y sistematizada, por medio de la entrevista clínica se les interrogó sobre algunos antecedentes obstétricos y perinatales, factores de riesgo para sensibilización durante el embarazo y el cumplimiento o no de la inmunoprofilaxis en el embarazo actual o en gestaciones anteriores. Seguidamente, se procedió a confirmar la tipificación sanguínea para verificar su grupo sanguíneo y factor Rh; para ello, mediante venopunción antebraquial con jeringa desechable de plástico, esterilizadas, de 10 cm³ y aguja de acero inoxidable No. 21, se obtuvo una muestra sanguínea de 5 cm³; la cual fue recolectada en tubos de vidrio esterilizado, secos y sin anticoagulante.

Las muestras fueron procesadas en el Banco de Sangre de la institución ámbito de estudio, donde se determinó el grupo sanguíneo ABO mediante la técnica de hemaglutinación en tubo; para la fase directa se emplearon reactivos comerciales que contienen anticuerpos de origen monoclonal con la especificidad anti-A, anti-B y anti-AB (*Gamma Biologicals*, Licón, USA). En la misma muestra de sangre se efectuó la identificación del antígeno RhD mediante la técnica de hemaglutinación en tubo, empleando la mezcla

de anticuerpos policlonales y monoclonales anti-D (*Gamma-clone Gamma Biologicals*, Licon, USA), con el control del Rh (Control Rh Gamma, *Gamma Biologicals*, Licon, USA).

Cuando en la fase de salina rápida se documentó la presencia de aglutinación, se definió a la gestante como RhD positivo. En caso de ausencia de aglutinación, la mezcla de los eritrocitos problema con el anti-D se incubó a 37 °C, y si la aglutinación era ausente o menor a 2+, se llevó hasta la fase de antiglobulina humana con mezcla de anticuerpos murino monoclonal anti-IgG-C3d (*Gamma-clone Gamma Biologicals, Immucore Gamma*, Houston, Texas, USA). Los resultados positivos se evaluaron posteriormente mediante los reactivos murino monoclonal de antiglobulina humana anti-IgG (*Gamma-clone Gamma Biologicals, Immucore Gamma*, Houston, Texas, USA) y antiglobulina humana anti-C3b+C3d (*Gamma-clone Gamma Biologicals, Immucore Gamma*, Houston, Texas, USA). La ausencia de aglutinación definió la condición de RhD negativo, la presencia de aglutinación en cualquiera de las etapas definió la condición de RhD positivo.

Ante la ausencia de reactividad en la fase de la antiglobulina se efectuó la prueba de antiglobulina (Coombs) indirecta mediante el método de difusión; donde se analiza el consumo del suero de Coombs con células sensibilizadas (Células Control de Coombs Fuerte. *Check cells. Immucor Gamma*). En aquellos casos donde la prueba de Coombs resultara positiva, se efectuaron titulaciones con diluciones geométricas progresivas (1:2, 1:4, 1:8, sucesivamente) del suero de Coombs con solución salina isotónica, enfrentados a los eritrocitos previamente lavados, contando con sus respectivos controles positivo y negativo.

El título de la prueba de Coombs fue definido hasta el último tubo, donde se observe la reacción de aglutinación. Un resultado positivo de la prueba de Coombs poliespecífico significa que los eritrocitos están sensibilizados contra algún anticuerpo antieritrocitario, contra la fracción 3 del complemento, o ambos, sin especificar de cual se trata. La intensidad de la aglutinación se definió de 4+ cuando el botón celular se observó sólido, único y con sobrenadante claro;

de 3+, con aglutinación en un botón grande y varios pequeños; de 2+, con aglutinación de varios grumos medianos y sobrenadante ligeramente rojo; de 1+, cuando se observen grumos pequeños, eritrocitos libres y sobrenadante rojo; de más menos (\pm) o graniento, cuando se observe suspensión granulosa muy fina de eritrocitos con sobrenadante rojo y, finalmente negativo, cuando no se observó aglutinación macroscópica ni hemólisis en el sobrenadante.

Los registros obtenidos fueron introducidos en una base de datos y mediante el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS), versión 21, se ejecutó un tratamiento estadístico de tipo descriptivo; expresándose los resultados obtenidos mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar). Por último, las pacientes seleccionadas participaron voluntariamente, suministraron su consentimiento informado por escrito y el trabajo propuesto no representó riesgo para las pacientes involucradas ni se vulneraron las normas éticas de la declaración de Helsinki para estudios en humanos; además de que el protocolo de estudio contó con la aprobación tanto del comité de bioética de la institución como del consejo Técnico de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia.

RESULTADOS

Durante el año 2016, se atendieron 352 gestantes con negatividad Rh en la consulta de Hematología de la Maternidad “Dr. Armando Castillo Plaza”, de Maracaibo, Estado Zulia. Se evidenció que, del total de pacientes atendidas en la institución en el año 2016 (14 991), 352 son negativas al factor Rh, lo que representa 2,34 %. Por cada 1000 pacientes atendidas, veintitrés (23,48) son negativas al factor RH, de ellas, 3,41 % se encuentran sensibilizadas; hallazgo que se traduce en una tasa de prevalencia de embarazos con isoinmunización Rhesus de 142,97 por cada 1000 nacidos vivos y una morbilidad proporcional de, aproximadamente, una paciente por cada mil pacientes atendidas en la institución (Tabla 1).

Respecto a las características individuales de las gestantes (Tabla 2), se observó que tenían en promedio

Tabla 1
Prevalencia de embarazadas
con Isoinmunización Rh

Indicador	Cifras
Gestantes atendidas	14 991
Gestantes ingresadas a la consulta de Rh	352
Gestantes sensibilizadas	12
Gestantes no sensibilizadas	340
-Pacientes con inmunoprevención antenatal	12
-Pacientes con inmunoprevención posnatal	198
Nacidos vivos	8393
Morbilidad: pacientes Rh negativas	2,34
Morbilidad proporcional de pacientes Rh negativas*	23,48
Morbilidad: pacientes con isoinmunización Rh †	3,41
Prevalencia isoinmunización Rhesus &	142,97
Morbilidad proporcional de pacientes con isoinmunización Rh*	0,80

† Calculada con base al total de pacientes con negatividad RH

* Morbilidad proporcional por cada 1000 pacientes atendidos en la institución

& Tasa x 100 000 nacidos vivos

27 ± 6,08 años de edad, predominando las pacientes con edad materna avanzada (≥ 35 años) con 50 %; mientras que el de menor frecuencia fue el grupo de las adolescentes con 8,33 %. En relación a la edad gestacional, la media se ubicó en $30 \pm 0,6$ semanas de embarazo, predominando las embarazadas con 27 a 32 semanas (50 %). En cuanto al número de consultas en el servicio de hematología, se encontró que la mayoría realizó menos de 5 consultas de este tipo en el control prenatal (58,33 %). Respecto al estado civil, pudo apreciarse que principalmente convivían en unión libre (50 %) o estaban solteras (25 %); mientras que, con relación a su nivel educativo, los resultados evidencian bajos niveles educativos en estas pacientes, 41,67 % alcanzaron culminar la educación secundaria y 33,33 % la primaria.

Tabla 2
Caracterización de las embarazadas
con Isoinmunización Rh

Característica	Fa	%
Edad cronológica ($x= 27\pm 6,08$ años)		
<19	1	08,33
20-29	3	25,00
30-34	2	16,67
≥ 35	6	50,00
Edad gestacional ($x= 30\pm 0,6$ semanas)		
27-32	6	50,00
33-35	5	41,67
≥ 36	1	08,33
Número de consultas Rh		
<5	7	58,33
≥ 5	5	41,67
Estado civil		
Soltera	3	25,00
Casada	2	16,67
Unión libre	6	50,00
Divorciada	1	08,33
Nivel educativo		
Primaria	4	33,33
Secundaria	5	41,67
Técnico	2	16,67
Universitaria	1	08,33

Con relación a los resultados de los antecedentes obstétricos de las gestantes isoinmunizadas (Tabla 3), se pudo apreciar que, respecto al número de partos, 83,33 % habían tenido entre uno y tres partos con anterioridad. Asimismo, al preguntarles sobre los antecedentes de abortos, 41,67 % respondieron que sí, específicamente en este último grupo (5 gestantes) tres pacientes tuvieron un aborto y otras dos pacientes refirieron dos abortos anteriores; en tanto que solo una paciente refirió el antecedente de embarazo ectópico, no se presentó embarazo molar en ninguno de los casos estudiados. Con respecto a la profilaxis en embarazos

Tabla 3
Antecedentes obstétricos de las gestantes
con isoimmunización Rh

Antecedentes obstétricos	Fa	%
Número de Partos		
Nulípara	--	--
I – III paras	10	83,33
> 4 paras	02	16,67
Abortos previos		
Si	05	41,67
No	07	58,33
Embarazos ectópico previos		
Si	01	08,33
No	11	91,67
Profilaxis en embarazos anteriores		
Si	05	41,67
No	07	58,33

anteriores con inmunoglobulina anti-D, la mayoría de las gestantes no la recibió (58,33 %); en tanto que, al indagar los hallazgos sobre el embarazo actual de estas gestantes, solo 1 paciente (8,33 %) presentó amenaza de aborto, sin registrarse pacientes con hemorragias

Tabla 4
Tratamiento de las gestantes
con Isoimmunización Rh

Tratamiento	Fa	%
Plasmaféresis		
Si	03	25,00
No	09	75,00
Gamma Inmunoglobulina		
Si	04	33,33
No	08	66,67
Transfusión intrauterina		
Si	--	--
No	12	100,00

por placenta previa, traumatismo materno, o que fuesen sometidas a procedimientos invasivos.

Con respecto a las titulaciones de la prueba de Coombs indirecto en las gestantes isoimmunizadas, se encontraron títulos elevados ($> 1/16$) en 83,33 % de los casos (10 pacientes), los cuales oscilaron entre 1/16 a 1/1024; mientras que en 16,67 % restante (2 casos), los títulos fueron bajos, menores a 1/16, ubicándose dentro del rango de 1/2 a 1/8. Finalmente, con referencia al tratamiento de las gestantes isoimmunizadas (Tabla 4), se observó que 25 % recibió plasmaféresis y 33,33 % inyección de gamma inmunoglobulina; mientras que en ningún caso se aplicó la transfusión intrauterina.

DISCUSIÓN

Los resultados de la presente investigación detectaron que 2,34 % de las gestantes atendidas en la institución mostraban negatividad al factor Rh, mucho menor a lo reportado tanto en Caracas, 12 % (17); como en México, 3,7 % - 4,85 % (4, 21); Nigeria, 4,5 % (22); países asiáticos, 7,3 % - 14,66 % (23-26) y Ecuador, 23 % (27); lo cual es indicativo de que debe hacerse seguimiento a las pacientes Rh negativas y enfatizar en la prevención de la isoimmunización Rhesus.

Asimismo, se identificaron 12 casos de embarazadas sensibilizadas, lo cual se tradujo en una tasa de isoimmunización Rh de 142,89 por cada 100 000 recién nacidos vivos; prevalencia mucho menor a la estimada tanto para la población mundial como para Latinoamérica de 276 y 252 por 100 000 nacidos (13). La morbilidad proporcional por esta patología resultó ser bastante baja (0,8/1000 pacientes atendidas); sin embargo, entre las gestantes con negatividad Rh, el porcentaje de sensibilización fue de 3,41 %. Esta incidencia de sensibilización fue menor que el 6,8 % publicada en Canadá (28); aunque mucho más elevada que el 0,2 % reportado en España (29); 0,42 % en México (4); 0,48 % en Ecuador (27); 0,79 % en India (30); 1,1 % en Nueva Zelanda (31) y Cuba (3); 1,19 % en el estado Táchira, Venezuela (16); 1,8 % en Arabia Saudita (24); y 2,2 % en Pakistán (25).

Como puede apreciarse, se ha disminuido la frecuencia de la tasa de isoinmunización debido principalmente a la aplicación de medidas profilácticas con inmunoglobulina y reconocimiento de posibles complicaciones por isoinmunización Rh (4). Si bien la tasa de negatividad Rh es considerable, la frecuencia de embarazadas sensibilizadas es baja, lo cual contrasta con otras revisiones previas realizadas en el país, donde el porcentaje de gestantes sensibilizadas se situaba alrededor de 41,42 % (14, 15); no obstante, resulta sumamente alarmante que la profilaxis antenatal con la inmunoglobulina anti-D sea excesivamente baja, producto de la crisis humanitaria en materia de salud que padece el pueblo venezolano, lo cual ha llevado a un retroceso en la mayoría de los indicadores en salud; remontando a épocas pasadas donde a más de 80 % de las gestantes con negatividad Rh no se les aplicaba la inmunoglobulina anti-D debido principalmente a carencias económicas (19).

Respecto a las características individuales de las gestantes con isoinmunización Rh, pudo verse que la totalidad de los casos ocurrieron en gestantes durante el tercer trimestre del embarazo; lo cual coincide con lo reportado por otro autor (32), quien la definía como una complicación tardía del embarazo debido a que el paso activo de anticuerpos a través de la placenta es muy bajo antes de la semana 24. Por su parte, en relación a los antecedentes obstétricos, un poco más de 80 % de las pacientes con isoinmunización Rhesus tenían entre uno y tres partos anteriores; al respecto se ha estipulado que ya posterior a un tercer embarazo el 50 % de las madres Rh negativo se ha sensibilizado, el 30 % luego del segundo y el 10 % posterior al primero (12).

De igual manera, no se observaron casos de primigestas sensibilizadas, cabe recordar que en el 90 % de los casos, la sensibilización se produce durante el parto, por lo que rara vez se verán afectados los fetos Rh positivo de madres primigestas Rh negativas (33). Asimismo, los resultados de este estudio evidencian que más de 40 % de las gestantes sensibilizadas refirieron haber presentado abortos previos, lo cual puede condicionar la sensibilización hasta en el 2 % de los abortos espontáneos y hasta un 5 % en los abortos provocados (3); como no

haber recibido profilaxis con la inmunoglobulina anti-D durante los embarazo anteriores y el actual, lo cual incrementa hasta en 17 % la sensibilización materna debido a que la mayoría de estos casos resultan de una hemorragia feto-materna en el momento del parto (12).

En cuanto al embarazo actual, solo una paciente presentó amenaza de aborto y no ocurrieron otros tipos de hemorragias, traumatismo ni se les realizaron procedimientos invasivos, condiciones que se consideran aumentan el riesgo de sensibilización de las gestantes Rh negativas (34); no obstante, algunos investigadores reconocen que en 13 % de las sensibilizaciones no había ningún evento de sensibilización reconocido (31). Asimismo, en estas pacientes sensibilizadas, no se presentaron óbitos fetales o partos pretérminos; al respecto, Fan y col. (35), han reportado un mayor riesgo tanto de óbito fetal (OR [IC95 %] = 1,81 [1,14 – 2,88]) como de parto pretérmino (OR [IC95 %] = 1,41 [1,00 – 1,98]) en embarazos asociados a isoinmunización Rhesus.

En relación a las titulaciones obtenidas con la prueba de Coombs indirecta, 83,33 % de los casos presentó titulaciones elevadas (> 1/16). Al respecto, 1/16 es el título más aceptado como punto de corte de esta prueba, en el cual se incrementa el riesgo de hidrops fetal; asimismo, una investigación hindú (30) reportó que la gravedad y el resultado fetal en embarazos con isoinmunización Rhesus, se asociaba significativamente con estas titulaciones. Si bien se ha considerado que los títulos de anticuerpo no son indicadores adecuados para predecir la severidad de la enfermedad hemolítica perinatal (36), estos pudiesen permitir o no recomendar medidas invasivas y son útiles para el seguimiento de las embarazadas en riesgo de isoinmunización (2, 37).

Aunque el diagnóstico de la isoinmunización Rhesus, puede conllevar a la realización de procedimientos invasivos como las transfusiones intrauterinas (38), en estas pacientes el tratamiento solo consistió en la realización de plasmaféresis o la administración de gammaglobulinas; esto se debe a que en la actualidad, se han introducidos métodos no invasivos e inocuos como la ecografía fetal y el *doppler*, que facilitan identificar

cambios relacionados con la anemia, por lo que han relegado el uso de la amniocentesis al pasado (39).

En cuanto a las limitaciones de la investigación, estas se atribuyen principalmente al proceso de captación de las participantes, puesto que las pacientes son identificadas como Rh negativas durante la consulta prenatal, desde donde son referidas para su valoración y confirmación de la negatividad en la consulta hematológica, donde se lleva un registro de estos casos; por lo que algunas pacientes podrían haber incumplido con la misma, lo cual podría estar implicando un sub-registro de casos de isoinmunización Rhesus. Asimismo, en esta institución se atienden diariamente en la emergencia obstétrica una gran cantidad de nacimientos que no son vigilados antenatalmente, desconociéndose la tipificación sanguínea de los padres y si existe o no la presencia de incompatibilidad Rh; por lo que esta gran cantidad de embarazos no controlados estaría también contribuyendo con este sub-registro.

De igual manera, tampoco se obtuvo información sobre la atención neonatal y no se pudo explorar si los anticuerpos anti-D estaban asociados con morbilidades neonatales específicas, su tratamiento y la duración de la atención. Por otro lado, las limitaciones con los registros médicos no permitieron acceder a historias clínicas de pacientes atendidas en años anteriores a fin de conocer el comportamiento de esta problemática en un lapso mayor, por lo que las conclusiones del estudio deben ser interpretadas con cautela y no pueden generalizarse al resto del universo.

No obstante, la principal fortaleza del estudio es que trae a la luz una patología, si se quiere, un poco olvidada en el campo de la Obstetricia, la cual sigue siendo un tema de importancia en esta disciplina, porque si bien se evidenció una baja frecuencia, su manejo sigue siendo desafiante y actualmente se dispone de estrategias para prevenirla. Por tanto, existe la necesidad de un adecuado asesoramiento de las gestantes durante el período prenatal sobre la importancia de conocer la negatividad del factor Rh D con el fin de prevenir la isoinmunización y la enfermedad hemolítica del recién nacido.

Se puede concluir que, aunque la isoinmunización Rhesus es una patología de baja prevalencia en esta institución, existe una cantidad considerable de gestantes en riesgo de sensibilizarse, por lo que es imprescindible fortalecer y garantizar la prevención pre y posnatal con inmunoglobulina anti-D, a fin de evitar sus consecuencias.

REFERENCIAS

1. Osaro E, Charles AT. Rh isoimmunization in Sub-Saharan Africa indicates need for universal access to anti-RhD immunoglobulin and effective management of D-negative pregnancies. *Int J Womens Health*. 2010; 2: 429 – 437.
2. Lambertino JR, Villegas SM. Aloimmunización Rh en mujeres gestantes, una mirada al diagnóstico y a su aproximación terapéutica. *Ginecol Obstet Mex*. 2014; 82 (11): 744 – 754.
3. Barcelay FA, Sánchez F, Odelin EH, Charro O. Caracterización de gestantes Rh negativas que acudieron al banco de sangre provincial de Guantánamo. 2009–2012. *Rev 16 de Abril*. 2014; 53 (256): 43 – 54.
4. Rey G. Frecuencia de la isoinmunización en el embarazo y sus resultados perinatales con profilaxis de inmunoglobulina anti-D en el centro médico ISSEMYM Ecatepec. [Tesis de Especialización]. Toluca (Mex): Universidad Autónoma del Estado de México; 2014. [Revisado 5 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/14641/413568.pdf?sequence=1>
5. Sepúlveda A, Figueroa J, Rencoret G, Parra M. Resultado neonatal e infantil de niños con y sin transfusión intrauterina por isoinmunización Rh durante el embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2013; 78 (6): 447 – 450.
6. Zigelboim I, Zigelboim I. Prevención del síndrome de la abuela. Estudio preliminar. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2002; 62 (1): 17 – 20.
7. Sanabria AM, Nodarse A, Carrillo L. Valor de la flujometría Doppler de la arteria cerebral media en la predicción y seguimiento de la anemia fetal por isoinmunización Rh. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. [En línea] 2007; [Revisado 12 de octubre de 2016]; 33 (2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2007000200005.
8. Kumar B, Ravimohan V, Alfirevic Z. Red-cell alloimmunization. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2010; 20 (2): 47 - 56.

9. González F, Paravisini I, Morales J, Vásquez N. Transfusión intrauterina intravascular. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2006; 66. (2): 67 – 73.
10. Hawk AF, Chang EY, Shields SM, Simpson KN. Costs and clinical outcomes of noninvasive fetal RhD typing for targeted prophylaxis. *Obstet Gynecol.* 2013; 122 (3): 579 – 585.
11. Calomarde MC, Iglesias C, Martín E, Vegas G, Omeñaca F, González A. Isoinmunización grave anti-D en una gestación gemelar. Caso clínico. *Ginecol Obstet Mex.* 2012; 80 (3): 218 – 223.
12. Torres OW, Endara AB. Profilaxis de la Enfermedad Hemolítica Perinatal por anti-D: consideraciones clínicas y recomendaciones. *Rev Arg Transfusión.* 2013; 39 (1-2): 23 – 30.
13. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatric Research.* 2013; 74 (Supl.1): 86 – 100.
14. Torrealba P, Lira E. Atención de la paciente Rh negativo en el Hospital Central Dr. Plácido Rodríguez Rivero. *Bol Med Postgrado.* 1993; 9 (3): 16 – 21.
15. Paravisini I, Morales J, Müller ME, Bravo B. Aloinmunización por Rh: a propósito de un caso. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2001; 61(3): 187 - 192.
16. Acosta L, Balza L, Calderón L, Delgado H, Fernández H, Núñez O, et al. Incompatibilidad RH: manejo en el hospital Patrocinio Peñuela Ruíz en el período 1991 – 2000. *Col Med. Edo. Táchira.* 2003; 12 (2): 32 - 37.
17. Vásquez N. Maternidad Concepción Palacios. En: León G, Cortés A, Cerdas C Editores. *Cómo lo hacen en_ Evaluación inmunohematológica durante la gestación y terapia en el periodo prenatal.* Buenos Aires: GCIAMT; 2004. pp. 15-27.
18. Koch K, Rogai A, Lovera M, Medina J, Álvarez F, Mirabal M. Tratamiento de la ictericia neonatal en recién nacidos a término. Experiencia del Hospital Central de Maracay. *Vitae.* [En línea] 2011; [Revisado: 23 de febrero de 2016]; (46). Disponible en: http://vitae.ucv.ve/index_pdf.php?module=articulo_pdf&n=4347&rv=99.
19. Torrealba PA, Anzola AR, Viegas D. Problemática actual de la embarazada RH negativo en el Hospital Central Universitario Antonio María Pineda. *Bol Méd Postgrado.* 1992; 8 (1): 35 - 41.
20. Méndez-Castellano H, Méndez, MC. *Sociedad y estratificación: método Graffar -Méndez Castellano.* Caracas: Editorial FUNDACREDESA. 1994.
21. Ramírez LJ, Gómez G, Guevara G, Velázquez L. Transfusión intrauterina en aloinmunización RhD en México 1987-2008. *Ginecol Obstet Mex.* 2010; 78 (9): 469 – 477.
22. Okeke TC, Ocheni S, Nwagha UI, Ibegbulam OG. The prevalence of Rhesus negativity among pregnant women in Enugu, Southeast Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2012; 15 (4): 400 - 402.
23. Al-Dughaishi T, Al Harrasi Y, Al-Duhli M, Al-Rubkhi I, Al-Riyami N, Al Riyami A, et al. Red Cell Alloimmunization to Rhesus Antigen Among Pregnant Women Attending a Tertiary Care Hospital in Oman. *Oman Med J.* 2016; 31 (1): 77 - 80.
24. Bondagji NS. Rhesus alloimmunization in pregnancy. A tertiary care center experience in the Western region of Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2011; 32 (10): 1039 - 1045.
25. Karim F, Moiz B, Kamran N. Risk of maternal alloimmunization in Southern Pakistan - a study in a cohort of 1000 pregnant woman. *Transfus Apher Sci.* 2015; 52 (1): 99 - 102.
26. Wang QP, Dong GT, Wang XD, Gu J, Li Z, Sun AY, et al. An investigation of secondary anti-D immunisation among phenotypically RhD-negative individuals in the Chinese population. *Blood Transfus.* 2013; 12 (2): 238 – 243.
27. Escovar MA. Isoinmunización anti Rh atendidas en el área de ginecología del Hospital León Becerra de Milagro Período lectivo 2014. [Tesis de Grado]. Guayaquil (Ec): Universidad de Guayaquil; 2015. [Revisado 2 de noviembre de 2016] Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/10636/1/ISOINMUNIZACI%C3%93N%20ANTI%20RH%20HLBM.pdf>.
28. Zwingerman R, Jain V, Hannon J, Zwingerman N, Clarke G. Alloimmune red blood cell antibodies: Prevalence and pathogenicity in a canadian prenatal population. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015; 37 (9): 784 - 790.
29. López N, Rodríguez R, González A, Díez J. Papel del Doppler en la arteria cerebral media en la atención de pacientes con isoinmunización Rhesus. *Ginecol Obstet Mex.* 2010; 78 (8): 410 – 417.
30. Philip J, Jain N. Antenatal Maternal Serum IAT Titer and Fetal Outcome in Rh Isoimmunized Pregnancies. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2015; 31 (1): 137 - 141.
31. Badami KG, Parker J, Kenny A, Warrington S. Incidence of maternal sensitisation to Rh(D) in Christchurch, New Zealand and reasons for prophylaxis failures. *N Z Med J.* 2014; 127 (1388): 40 - 46.

32. Arias A. Isoinmunización Rh (Descripción de un caso). *Rev Med Costa Rica Centroamérica*. 2008; 65 (583): 163 – 168.
33. Smith RP, Netter F. Netter. *Obstetricia, Ginecología y salud de la mujer*. España: Editorial Elsevier; 2004.
34. Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, Olsson ML, Westgren M, Reilly M. Noninvasive single-exon fetal RhD determination in a routine screening program in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012; 120 (2): 227 – 234.
35. Fan J, Lee BK, Wikman AT, Johansson S, Reilly M. Associations of Rhesus and non-Rhesus maternal red blood cell alloimmunization with stillbirth and preterm birth. *Int J Epidemiol*. 2014; 43 (4): 1123 – 1131.
36. Fuenzalida J, Carvajal JA. Manejo de la embarazada con isoimmunización por anticuerpos irregulares. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2014; 79 (4): 315 – 322.
37. Moise KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2008; 112 (1): 164-176.
38. Blickstein I, Antsaklis A. The different nature of prenatal diagnostics: constructive versus destructive diagnoses. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol*. 2004; 4: 229 - 231.
39. Ochoa MA, Hernández RJ, Luna SA, Forsbach G. Ultrasonido Doppler para la detección de anemia fetal por isoimmunización a Rh. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2007; 45 (3): 219 – 223.

Recibido el 04/09/2017
Aprobado en enero 2018