

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

USO DE LA INMUNOGLOBULINA ANTI-D
EN LA PREVENCION DE LA ISOINMUNIZACION RH

Dr. Enrique Donoso S.

I. INTRODUCCION

La prevención de la isoinmunización al factor Rh, centra su importancia en la profilaxis de la sensibilización de las madres Rh negativas que cursan un embarazo con feto Rh positivo. Cuando la madre Rh negativa se ha sensibilizado al factor Rh, cada vez que curse un embarazo con feto Rh positivo, éste correrá un grave riesgo perinatal, debido a la hemólisis que puede sufrir en el útero materno. Es así que la mortalidad perinatal alcanzaba un 45 % cuando aún no se conocía la etiopatogenia de la enfermedad hemolítica perinatal por incompatibilidad materno fetal al factor Rh. En la actualidad es de un 8 % pese a la extracción fetal antes del término de la gestación, la transfusión intrauterina y los adelantos en el manejo perinatal.

II. ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL POR FACTOR RH

El sistema Rh está determinado por la presencia de tres pares de genes alelomorfos que son el C, c,

E, e y el D; el antígeno d en la actualidad no ha sido de mostrado.

Que una persona sea Rh negativa depende de la ausencia del antígeno D en sus GR. Hay que destacar que el antígeno D es el de mayor inmunogenicidad de los 5 antígenos que constituyen el factor Rh. El 97 % de los casos de enfermedad hemolítica perinatal por factor Rh son dependientes de la ausencia del antígeno D en la madre y su presencia en los GR fetales.

Para que se produzca la enfermedad hemolítica perinatal, es necesario que la madre se encuentre sensibilizada, es decir que tenga en su sangre globulinas anti D circulantes. Estos anticuerpos son inmunoglobulinas IgG, que por su bajo peso molecular (P.M. 160.000) atraviesan fácilmente la barrera placentaria, desencadenando un cuadro de hemólisis en el feto. Según el grado de hemólisis será el daño que manifiesta el feto. Es así que puede tener desde una discreta anemia hasta el grado máximo que es el Hidrops fetal, que tiene casi un 100 % de mortalidad perinatal.

Una vez que el niño es extraído del útero materno, se agrega al proceso hemolítico la acumulación de bilirrubina, la cual no causa problemas durante la vida intrauterina del feto, ya que la placenta se encarga de su depuración. Si no se trata durante el período neonatal, la hiperbilirrubinemia puede condicionar la encefalopatía bilirrubínica por impregnación de los núcleos de la base (Kernicterus). El Kernicterus puede matar al recién nacido o dejarlo con graves secuelas.

III. CAUSAS DE SENSIBILIZACION AL FACTOR RH

Para que una madre Rh negativa se sensibilice debe ponerse en contacto con el antígeno D; se desencadena

así el proceso inmune con formación de anticuerpos anti D. Este contacto se logra por:

- a) Causas Extragestacionales: Transfusiones incompatibles, hemoterapia en la infancia.
- b) Causas Gestacionales: Es la causa más frecuente y corresponde al paso de GR fetales incompatibles a la circulación materna por rupturas de las vellosidades coriales de la placenta. Esto acontece durante todo el embarazo especialmente en el parto y alumbramiento. En este rubro queda también comprendida la sensibilización por aborto y embarazo ectópico.

IV. BASES INMUNOLOGICAS PARA ESTUDIOS DE PREVENCIÓN

Si una madre Rh negativa no se ha puesto en contacto con el antígeno D (ver causas de sensibilización) es muy poco frecuente que aparezcan anticuerpos anti-D durante el primer embarazo con feto Rh positivo; si esto llega a ocurrir, el anticuerpo suele descubrirse por primera vez en el período post-parto, incluso hasta seis meses después. Los casos que pasan inadvertidos pueden ser descubiertos en el período anteparto del embarazo siguiente. En un estudio de predicción efectuado por Freda y Cols., la frecuencia de inmunización post parto y hasta seis meses de seguimiento fue del 11 %; durante el embarazo, la frecuencia de inmunización fue inferior al 1 %.

El prolongado período de latencia, de 2 a 4 meses en aparecer el anticuerpo anti-D, se debería a que la corriente antigénica que se produce durante el embarazo sería ineficaz para comenzar la reacción inmunitaria primaria antes del nacimiento. Se sabe que la dosis de antígeno necesaria para desencadenar una reacción inmunológica primaria es mayor comparada con la dosis que se requiere

para desencadenar una reacción inmunológica secundaria o anamnésica. Otro factor que explica este período de latencia prolongado sería que el elevado nivel plasmático de esteroides en la embarazada, deprimiría la reactividad del mecanismo inmunitario primario.

Se debe tener en cuenta que los eritrocitos Rh positivos sobrevivirán el mismo tiempo y en igual estado que los eritrocitos Rh negativos inyectados en un sujeto Rh negativo no inmunizado; es decir podrían sobrevivir hasta 100 - 120 días en la circulación materna. Después de circular este período normal, estos GR son retirados de la circulación poniéndose en contacto con el sistema productor de anticuerpos.

En consecuencia, dada la tardía aparición de los anticuerpos anti-D, es lógico pensar que si se administran en forma pasiva anticuerpos anti-D en la fecha del nacimiento se podría bloquear en la mayoría de los casos el desencadenamiento de la reacción inmunológica.

V. PREVENCIÓN DE ISOINMUNIZACIÓN MATERNA AL FACTOR RH

En 1960 Freda, Gorman y Pollack y en forma casi simultánea Clarke y Cols. y Finn y Cols., iniciaron los estudios para evitar que una madre Rh negativa se sensibilizara en el período post-parto al antígeno fetal D.

Estos estudios se basaron en el conocimiento inmunológico de la enfermedad hemolítica perinatal y en las observaciones de que madres Rh negativas que daban a luz a un recién nacido Rh positivo, ABO incompatibles, sólo desarrollaban anticuerpos anti-D en un 1 %, a diferencias de los recién nacidos ABO compatibles cuyas madres desarrollaban anticuerpos anti-D en un 7 a 11 %. Se pensó

que las aglutininas maternas naturales Anti-A o Anti-B se encargaban de retirar los GR ABO incompatibles, Rh positivos, evitando así que se desencadenara la inmunización al factor Rh. Además, se basaron en el principio inmunológico, que señala que la inmunidad pasiva causa una fuerte inhibición de la inmunidad activa.

Es así que Freda y Cols. iniciaron sus estudios en varones voluntarios Rh-negativos en la prisión de Sing Sing. Inicialmente remedaron el proceso inmunológico que acontece en la mujer Rh-negativa, al administrarles GR D-positivos, y pudieron demostrar que se requiere 0.1 a 0.25 ml de sangre Rh positiva para que ocurra la inmunización.

Posteriormente iniciaron los estudios de prevención usando una gamaglobulina obtenida del plasma de dadres hiperinmunizados. Este plasma fue fraccionado mediante una modificación de la técnica de Cohn, que permitía detener un concentrado libre de IgM y sin riesgo de transmisión de hepatitis. Contenia exclusivamente IgG y permitía obtener títulos de aglutininas en sangre periférica del receptor de 1/256.

Se inició de este modo el primer estudio utilizando este preparado en 9 voluntarios varones no inmunizados; a cuatro de ellos se les administró la gamaglobulina hiperimmune y cinco sirvieron de control. A todos ellos se les administró 2 ml de sangre Rh positivo cada mes, durante 5 meses. Durante 1 año se pesquisó la presencia de anticuerpos Anti-D mediante una prueba de Coombs Indirecta.

Ninguno del grupo protegido se inmunizó y cuatro de los cinco testigos presentaron una fuerte inmunización. A continuación pudieron demostrar en otro grupo de voluntarios que al administrar el preparado hasta 72 horas des-

pués del estímulo antigénico obtenían una protección del 100 %.

Una vez demostrada la eficacia y la inocuidad del preparado, se inició en 1964 en la Universidad de Columbia la primera experiencia en madres Rh negativas no sensibilizadas, administrándoseles una dosis fija de gamma globulina dentro de las 72 horas post-parto. Se obtuvo un descenso de la inmunización del 11 % a menos del 1 %. Estas cifras han sido corroboradas posteriormente en diferentes publicaciones.

En vista del éxito alcanzado con la profilaxis, se recomienda en la actualidad administrar la inmunoglobulina humana anti-D en toda madre Rh negativa, Du negativa, no sensibilizada, que dé a luz a un recién nacido Rh positivo, Coombs directo negativo. Se administra en dosis única, standard, por vía intramuscular, dentro de las 72 hrs. post-parto. También debe administrarse después de un aborto de 8 ó más semanas, ya que el riesgo de inmunizarse es de 3 a 4 % y aumenta en forma importante a mayor edad gestacional del producto abordado; es así que alcanza hasta un 7 % después de las 12 semanas. Se recomienda también después de una gestación ectópica.

En la actualidad prácticamente todos los productos comerciales cumplen con la estandarización de la dosis recomendada, la cual consiste en 160 mgrs de gamaglobulina humana liofilizada, que contiene 300 microgramos de anticuerpo específico anti-D.

VI. MECANISMO DE ACCION DE LA INMUNOGLOBULINA ANTI-D

No está claramente dilucidado el mecanismo de acción mediante el cual la inmunoglobulina anti-D impediría la inmunización al antígeno D. Se proponen tres hipótesis

principales, las cuales no se excluyen unas a otras, existiendo evidencias experimentales que demuestran su complementación.

La primera hipótesis se refiere a que la protección está dada por el bloqueo de los sitios antigénicos del eritrocito fetal por la inmunoglobulina anti-D, evitando de este modo que dichos antígenos del GR se pongan en contactos con las células inmuno-competentes.

La segunda teoría propone que la gamaglobulina anti-D, al unirse a los sitios antigénicos del GR fetal, produciría una desviación de estas células hacia sitios donde hay células con poca o ninguna capacidad de formar anticuerpos, como sería el hígado.

Finalmente la tercera hipótesis se refiere a un mecanismo de inhibición central del sistema antígeno-anticuerpo; en este caso la acción protectora del anti-D pasivo es sobre las células mismas que forman anticuerpos, y que la producción de anticuerpo inmunitario se impide a través de un mecanismo de retroalimentación.

VII. FRACASOS DE LA PROFILAXIS

Desde el punto de vista inmunológico la protección que brinda la gamaglobulina hiperinmune anti-D es del 100 % siempre que se administre en la dosis adecuada y en el momento oportuno.

Los fracasos de la gamaglobulina anti-D dependen fundamentalmente de dos factores; el primero se debe a las transfusiones feto-maternas que se producen tardíamente durante el embarazo y por lo tanto no se demuestran

tra la inmunización en el post-parto inmediato sino tardíamente; esto es lo que se denomina fracasos técnicos de la globulina anti Rh y que no es dependiente de la globulina misma, sino que de las técnicas inadecuadas para pesquisar inmunizaciones muy bajas; sin embargo se considera fracasos del método, porque representan en la actualidad fracasos en la aplicabilidad de la gamaglobulina anti-D.

El segundo factor es dependiente de las macrotransfusiones feto-maternas, siendo por lo tanto la dosis standard de gamaglobulina anti-D insuficiente para bloquear una dosis masiva de antígeno. Afortunadamente estas macrotransfusiones (30 ml o más de eritrocitos fetales) sólo ocurren en un 0.2 % de los nacimientos.

Es por lo tanto difícil de cuantificar los fracasos de la gamaglobulina anti-D; se acepta en la actualidad que es de un 10 % con los procedimientos actualmente aconsejados, es decir, administrar 300 microgramos de gamaglobulina anti-D dentro de las 72 hrs. del nacimiento.

MSCARI, W.G.
Aborto e Inmunización Rh Materna
en Clínicas Obstétricas y Ginecológicas.
Ed. Saunders, pág. 623-624, 1971.

CONNOR, J.C.
Análisis de los fracasos con Globulina Inmunitaria Rh.
en Clínicas Obstétricas y Ginecológicas.
Ed. Saunders, pág. 633-646, 1971.

FRASER, I.D., FOVAY, G.H.
Observations on Rh Iso-Immunisation: Past, Present and Future.
Clinica in Haematology, 5: 149-163, 1976.

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

1. MUXI, M.O.,
El problema Rh. Enfermedad Hemolítica Neonatal.
Edit. Jims. 1973
2. FREDA, V.J.
Inmunización Rh: Experiencia con Embarazos a Término.
en Clínicas Obstétricas y Ginecológicas.
Ed. Saunders, pág. 594-610, 1971
3. CLARKE, C.A.
Mecanismos de Acción de la Globulina Inmunitaria Rh.
en Clínicas Obstétricas y Ginecológicas.
Ed. Saunders, pág. 611-624, 1971
4. ASCARI, W.Q.
Aborto e Inmunización Rh Materna
en Clínicas Obstétricas y Ginecológicas.
Ed. Saunders, pág. 625-634, 1971
5. GORMAN, J.G.
Análisis de los Fracagos con Globulina Inmunitaria Rh.
en Clínicas Obstétricas y Ginecológicas.
Ed. Saunders, pág. 635-646, 1971.
6. FRASER, I.D., TOVAY, G.H.
Observations on Rh Iso-Immunitation: Past, Present and
Future.
Clinics in Haematology. 5: 149-163, 1976