

PREVENCIÓN DE LA ISOINMUNIZACIÓN AL FACTOR RH CON GLOBULINA ANTI-D

Trabajo presentado al V CONGRESO COLOMBIANO DE MICROBIOLOGÍA y I CONGRESO DE ASOCIACIÓN DE LABORATORIOS. - Bogotá, 7 a 11 de Noviembre de 1970.

*Dr. Eduardo Gempeler Lleras**

Introducción. Bases Teóricas

El factor Rh fue descubierto por Landsteiner y Wiener en 1940 (12). Sin embargo, Levine y Stetson habían descrito un año antes (1939) (13), una aglutinina anormal en una madre que había dado a luz un feto muerto y macerado. Esta madre presentó subsecuentemente una severa reacción de incompatibilidad al recibir una transfusión de sangre donada por su esposo, el cual pertenecía al grupo O, y era compatible in vitro con su esposa. Levine y Stetson explicaban esta reacción por la presencia de una aglutinina anormal, supusieron que esta aglutinina provenía de algún proceso de inmunización debido a un antígeno presente en el feto, heredado del padre y no presente en la madre.

Las experiencias de Landsteiner y colaboradores demostraron la existencia de un aglutinógeno en aproximadamente el 85% de los seres humanos, pero con ausencia de una aglutinina específica normal. Este aglutinógeno sería capaz de provocar la aparición de aglutininas inmunogénicas específicas, cuando se le inyecta a un individuo carente de dicho aglutinógeno.

Este aglutinógeno fue llamado "factor Rh", y a los individuos que lo poseen, se les llama "Rh positivos", en tanto que a los que no lo poseen se les llama "Rh negativos".

En estudios posteriores se demostró que el "Factor Rh" se hereda como característica dominante, según Mendel, en forma no ligada al sexo, y que su distribución es diferente a las distintas razas.

El aglutinógeno Rh se encuentra en la superficie de los glóbulos rojos, a diferencia de los aglutinógenos A y B, los cuales suelen encontrarse en la mayoría de los tejidos y secreciones del cuerpo.

Hay pues, dos diferencias fundamentales entre los aglutinógenos A y B y el aglutinógeno Rh.

1) En tanto que los aglutinógenos A y B presentan en forma natural aglutininas A y B en los individuos carentes de uno de los dos aglutinógenos, para el factor Rh no existe ninguna aglutinina natural.

* Profesor de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Javeriana. Director Médico del Instituto Suizo de Sueroterapia y Vacunación Berna en Bogotá.

2) El aglutinógeno Rh se encuentra solamente en la superficie de los glóbulos rojos, en tanto que los aglutinógenos A y B se encuentran en la mayoría de los tejidos y secreciones del cuerpo.

A pesar de que se ha demostrado un complejo sistema de aglutinación pertenecientes al sistema del factor Rh, el antígeno que más frecuentemente determina complicaciones transfusionales, y eritroblastosis fetal, es el antígeno D. Estadísticamente, el responsable del 98% de las isoimmunizaciones es el antígeno D, en tanto que a los antígenos C y E, solo se les puede atribuir un 2% de las mismas.

Teniendo en cuenta lo anterior, en el presente resumen solamente nos ocuparemos del antígeno D, y de los procesos de isoimmunización causados por el mismo.

Anticuerpos Rh

En primer lugar, debemos recordar lo arriba expuesto, es decir, que no hay anticuerpos Rh naturales, y que solo se encontrarán dichos anticuerpos como resultado de la introducción del antígeno Rh, a un individuo Rh negativo.

En segundo lugar, es importante tener en cuenta para la investigación de los anticuerpos Rh, que hay dos clases de anticuerpos Rh: Uno llamado "anticuerpo completo", y otro "anticuerpo incompleto o bloqueador". El "anticuerpo completo" tiene dos valencias y es demostrable con suspensión de glóbulos rojos Rh positivos en solución salina.

El "anticuerpo incompleto" es monovalente, se encuentra solamente en la superficie de los glóbulos rojos, y no es demostrable con la suspensión salina de glóbulos rojos Rh positivos.

Las características del "anticuerpo incompleto" deben conocerse, ya que exponen a errores en la investigación de la inmunización al factor Rh, pues dicho anticuerpo no determina aglutinación de los eritrocitos Rh positivos en suspensión salina, y si no se utilizan métodos adecuados puede creerse que hay ausencia de anticuerpos en una madre Rh negativa, aunque esté sensibilizada.

Ya en 1908, Moreschi demostró que los eritrocitos sensibilizados con una proteína heteróloga eran aglutinados por anticuerpos formados contra dicha proteína. En 1945, Coombs, Mourant y Rae, basados en la observación de Moreschi, introdujeron una prueba para demostrar la presencia de "anticuerpos incompletos". La actualmente llamada "Prueba de Coombs" se basa en la teoría de que si los eritrocitos están cubiertos por un anticuerpo de naturaleza globulínica, se aglutinarán en presencia de un suero antiglobulínico. El suero antiglobulínico se obtiene inmunizando un conejo contra la globulina humana. Este suero antiglobulínico es el llamado "Suero de Coombs" y se utiliza en la "Prueba de Coombs". Cuando se aplica la Prueba a buscar si hay "anticuerpos incompletos" fijados a los glóbulos rojos de un paciente, se llamará "Prueba de Coombs Directa", y si se aplica a buscar la presencia de anticuerpos en el suero del paciente, se llamará "Prueba de Coombs Indirecta". En esta última, se exponen eritrocitos normales, de genotipo conocido, al suero del cual se sospecha la presencia de anticuerpos. Si el suero contiene anticuerpos, éstos, en las condiciones de la prueba, se fijarán a la superficie de los eritrocitos, y al agregar suero antiglobulínico se producirá aglutinación.

Es necesario, al interpretar una "Prueba de Coombs", el tener en

cuenta que como el suero antiglobulínico no es específico para los anticuerpos Rh, pueden presentarse falsos resultados positivos. Las enfermedades que se acompañan de hiperglobulinemia pueden dar reacciones positivas, entre otras, la artritis reumatoidea, la sarcoidosis, la leucemia, los linfomas y el Lupus Eritematoso Diseminado. El mieloma múltiple, y la cirrosis hepática, aunque se acompañan de hiperglobulinemia, no dan resultados positivos, en cambio en la Colitis Ulcerosa, sí pueden encontrarse reacciones débilmente positivas.

Si se guarda la sangre coagulada en el refrigerador, pueden encontrarse falsos positivos, debido a los "anticuerpos fríos", presentes en el suero normal. Esto último puede obviarse dejando calentar la muestra hasta temperatura ambiente antes de efectuar la prueba. Los anticoagulantes como el oxalato de potasio y la heparina inhiben en forma apreciable la fijación de los anticuerpos "fríos" a los glóbulos rojos.

Las reacciones falsas positivas son en general débiles, aumenta la reacción al utilizar suero antiglobulínico potente en altas concentraciones, y no se afectan por la adición de pequeñas cantidades de gammaglobulina humana (Prueba de neutralización con gammaglobulina).

También pueden presentarse falsos resultados negativos. Estos se deben generalmente a errores técnicos, tales como un lavado incompleto de los eritrocitos, ya que cantidades aun mínimas de plasma o suero inhiben la aglutinación de los eritrocitos sensibilizados. Otra causa de falsos negativos es la utilización de suero antiglobulínico muy débil, o el uso de diluciones erradas. Se recomienda utilizar siempre varias diluciones, (1:4 hasta 1:64).

Además de la "Prueba de Coombs", se utilizan otras, como la de la Bromelina (Eritrocitos tratados con una enzima, los cuales son aglutinables en una suspensión salina por un suero que contenga anticuerpos específicos) y otras pruebas que tienden a especificar más los diferentes tipos de anticuerpos que causan problemas hemolíticos.

La titulación de los anticuerpos anti-Rh en una mujer embarazada tienen importancia para determinar el grado de isoinmunización, pero no sirve como dato pronóstico para determinar la conducta obstétrica. Para este último fin es mucho más preciso el análisis espectrofotométrico del líquido amniótico obtenido por amniocentesis (2).

Mecanismo de la sensibilización al Rhesus

El mecanismo básico de sensibilización al factor Rh, es la introducción del antígeno D a un organismo Rh negativo, y la consiguiente respuesta inmunológica de éste, con producción de anticuerpos Anti-D. (También puede tratarse de los antígenos C o E, aunque esto ocurre muy rara vez).

Esto puede ocurrir durante una transfusión de sangre Rh positiva, a un receptor Rh negativo, o también por una transfusión fetomaternal, de tipo transplacentario especialmente durante el parto de un feto Rh positivo por parte de una madre Rh negativa. El 30 a 50% de las madres muestran paso importante de eritrocitos fetales durante el parto.

Se ha observado que en algunos casos, que representan tan solo un 3,5% de las madres, se presenta un lento y continuo flujo de glóbulos rojos fetales a través de la placenta, hacia el torrente circulatorio de la

madre, desde el sexto mes de embarazo. Sin embargo, no se observa insensibilización materna en el primer embarazo, sino en casos muy raros.

Ascarí y colaboradores (1) citan los trabajos de Nevalline y Vainio sobre más de 4.000 primíparas y explican la rareza de sensibilizaciones en primigrávidas por el mismo mecanismo expuesto por Pollack, Gorman y Freda en 1968.

Los autores suponen la existencia de un estado de "anergia" inmunológica para la respuesta primaria de inmunización durante el embarazo, cuyo mecanismo no está claro aún. Sin embargo, dicha anergia no se presentaría para la respuesta secundaria como en el caso de la sensibilización previa del embarazo.

La anergia inmunológica "Primaria" no subsiste al embarazo, ya que una vez concluido éste, se presentan reacciones normales al estímulo antigénico.

Cuando se presenta la isoimmunización como consecuencia de un embarazo, los anticuerpos se pueden demostrar solamente después de seis a cuatro meses después del parto, lo cual sugiere que la inmunización ocurrió durante o inmediatamente después del mismo. Esto abre el interrogante de si sería posible impedir dicha inmunización, bloqueando el antígeno antes de su fijación en las células determinantes de la reacción inmunológica.

Ahora bien, se debe tener en cuenta la enorme diferencia de frecuencia de isoimmunización cuando hay una incompatibilidad de ABO entre el feto y la madre comparativamente a los casos en que dicha incompatibilidad no existe.

Finn y colaboradores, en 1961, llamaron la atención al hecho de no en-

contrar células fetales en los extendidos de sangre materna tomada inmediatamente después del parto, cuando había una incompatibilidad ABO materno-fetal. Este hecho se debe, al parecer a que las células fetales eran destruidas por los anticuerpos naturales Anti-A o Anti-B, presentes en la sangre materna. Por esto, la isoimmunización al factor Rh se presenta muy rara vez cuando coexiste una incompatibilidad ABO entre la madre y el feto. Sin embargo, no es absoluto este mecanismo, ya que se observa un pequeño porcentaje de isoimmunización al factor Rh, aun en presencia de incompatibilidad ABO.

Resumiendo, la variabilidad en la aparición de las isoimmunizaciones maternas, depende de varios factores: (11).

1. **Antigenicidad:** No todos los factores en el sistema Rh poseen el mismo potencial antigénico. Si el antígeno es fuerte, la sensibilización se producirá más fácilmente.

2. **Grado de intercambio hemático feto-materno:** Para que ocurra sensibilización, se requiere que haya paso de células hemáticas fetales a la circulación materna a través de la placenta. El grado de dicho paso sería factor determinante de las posibilidades de isoimmunización.

3. **Zigocidad paterna:** Los padres homocigotos (Rh - Rh) siempre tendrán hijos Rh positivos, en tanto que los padres Heterocigotos (Rh - rh) tendrán solo un 50% de posibilidades de engendrar hijos Rh positivos.

4. **Respuesta inmunológica de la madre:** No todos los sistemas reticuloendoteliales de las distintas madres responden en igual forma a los estímulos antigénicos. Algunos responden fuertemente, y se sensibilizan por lo tanto en alto grado. Otros, o no

responden, o responden en grado demasiado débil para poder causar trastornos a sus hijos.

5. Presencia o ausencia de incompatibilidad ABO: Como ya se dijo, la incompatibilidad ABO protege en un cierto porcentaje de casos contra la sensibilización Rh. No debe olvidarse que dicha protección no es de un 100%.

Prevención de la isoinmunización Rh Globulina Anti-D

En 1961, Finn y colaboradores (5) en Liverpool, y Freda, Gorman y Pollack, en la Universidad de Columbia (6), aplicaron una vieja hipótesis de Theobald Smith (22), expuesta en 1909, según la cual, si se administran anticuerpos pasivos simultáneamente con su antígeno específico, el antígeno se inactiva como agente inmunizante.

Finn y colaboradores administraron plasma de dadores con altos títulos de anticuerpos Anti-Rh a mujeres negativas que dieron a luz fetos positivos. Freda y colaboradores utilizaron gammaglobulina con altos títulos Anti-Rh.

Basándose en la evidencia clínica disponible, que indicaba que la gran mayoría de las isoinmunizaciones ocurría después del parto, como consecuencia de una "transfusión transplacentaria feto-materna", intentaron bloquear los antígenos Rh positivos aplicando anticuerpos pasivos inmediatamente después del parto. Se trataba de aplicar la teoría de T. Smith, de impedir la reacción inmunológica por medio de la administración de anticuerpos pasivos en el momento en que ingresaban los antígenos correspondientes. Según dicha teoría, los anticuerpos pasivos deberían bloquear a los antígenos Rh (D) antes

de que provocaran reacciones inmunitarias, con aparición de anticuerpos activos en el organismo materno.

Los ensayos clínicos verificados desde entonces, y los controles estadísticos demostraron claramente que la teoría era cierta, y que en la práctica se podía evitar la sensibilización de las madres Rh negativas que daban a luz fetos Rh positivos, con la aplicación de 200 mcgrms. de gammaglobulina humana rica en anticuerpos Anti-Rho (D).

La gammaglobulina hiperinmune Anti-D se ha comercializado con el nombre de Rhesuman Berna (Instituto Suizo de Sueroterapia y Vacunación Berna) y actualmente se encuentra disponible en el mercado de Colombia. (Ortho Laboratories Inc. comercializaron el producto con el nombre de "RhoGAM", pero aún no se ha comercializado en Colombia).

El Rhesuman Berna es un concentrado de la fracción inmunoglobulina G, obtenida de dadores Rh negativos que habían sido sensibilizados al antígeno Rho (D) y por consiguiente tenían altos títulos de Anti-Rho (D). Como es una inmunoglobulina Rho (D) específica, solo suprime la sensibilización al antígeno Rho (D) y no actúa en los casos, raros afortunadamente, en que la sensibilización se hace a antígenos C o E.

Como la aplicación del Rhesuman Berna se hace para bloquear antígenos recientemente introducidos a la circulación materna, **solamente previene** la isoinmunización y no sirve en personas previamente sensibilizadas.

Indicaciones de la Globulina Anti-D:

Pueden resumirse fácilmente en base a la comprensión de las bases teó-

ricas ya expuestas. En general puede decirse que deben reunirse las siguientes condiciones:

1. Madres Rho (D) negativas.
2. Feto Rho (D) positivo.
3. Anticuerpos Anti-Rho (D) ausentes en la madre (Coombs indirecto negativo).
4. Aplicación de la Globulina Anti-D a la madre dentro de las 72 horas siguientes al parto.

Sin embargo existen algunas situaciones en las cuales se indica la aplicación de la Globulina Anti-D*, aunque no se cumplan íntegramente las condiciones arriba enumeradas:

a) Factor sanguíneo del feto, desconocido. (V. gr. Aborto) cuando la madre es Rho (D) negativa, y el padre es Rho (D) positivo.

b) Cuando hay dudas en cuanto al resultado de una prueba de Coombs, ya sea por interferencia causada por otros anticuerpos, debido a antígenos tales como el Kell, C. E. c., etc. o en presencia de una prueba de Coombs positiva debido a una incompatibilidad ABO. En estos casos debería determinarse a qué antígeno se debe la inmunización, y si esto no es posible por motivos técnicos, o la isoinmunización no se debe al factor Rho (D), debería aplicarse la Globulina Anti-D. En estos casos, debemos recordar que la aplicación de la globulina Anti-D a una madre previamente sensibilizada no acarrea ningún peligro, pero que es inútil desde el punto de vista de profilaxis. Sin embargo, si hay dudas al respecto, y teniendo presente que la isoinmunización es irreversible, se justificaría aplicar el Rhesuman Berna.

c) Aunque la presencia de una incompatibilidad ABO disminuye el

riesgo de una sensibilización al Rh, esta disminución del riesgo no es absoluta, por lo cual se indica la Globulina Anti-D aun en presencia de dicha incompatibilidad.

Al respecto recordemos que según los trabajos de Levine, Ascari y Pollack, en 1969, solamente se presenta la disminución del riesgo cuando la madre es del grupo O, pero no cuando es del grupo A o B. (La incidencia de isoinmunización para las madres del grupo O es del 9 al 12%, y a las de los grupos A o B, es del 17%).

Citemos en este caso al Dr. Levine, en su exposición en el Symposium sobre la isoinmunización Materno-Fetal, celebrado en Monterrey, Nuevo León, en mayo de 1969, publicado en la revista "El Médico", Colombia, año 14, N° 1, octubre de 1969 (14) y (15): "En los estudios llevados a cabo hasta ahora, la gammaglobulina Anti-Rh se administraba a las mujeres Rh negativas solo si habían dado a luz un producto Rh positivo, ABO compatible. En la actualidad se indica que a toda mujer Rh negativa no sensibilizada, incluyendo los binomios madre-hijo ABO incompatibles, debe administrárseles la inyección profiláctica de gammaglobulina Anti-Rh".

El doctor Levine en el mismo symposium, durante la mesa redonda respondió a una pregunta muy interesante: "¿Qué peligros sentaría la aplicación de globulina Anti-D a una madre Rh positiva?" La respuesta es digna de tener en cuenta: "A pesar de que nuestras instrucciones para el empleo de la globulina Anti-D se han especificado claramente, se han presentado todos los posibles errores. Se ha inyectado por vía intramuscu-

* Rhesuman Berna.

lar (a madres Rh positivas) pero en una dosis de 300 mg. que al final de cuentas no ha tenido resultados muy nocivos. Se ha aplicado por vía intravenosa sin accidentes serios. Se ha inyectado a niños y tampoco ha sido perjudicial..."

De lo anterior se deduce que aun en el caso de clasificar erróneamente a una madre como Rh negativa, siendo ella Rh positiva, una dosis de 200 a 300 microgramos de Anti-D, por vía intramuscular no causa daños graves, ni irreversibles.

Dosificación y aplicación

Aunque en los ensayos iniciales se utilizaron dosis muy altas, de 1.000 a 1.200 microgramos de Anti Rho (D), las investigaciones subsiguientes han puesto en claro que una dosis de 200 mcgrms. es suficiente (8), aun para paso de sangre feto-materna de 10 ml. de sangre Rh positiva. Aunque es raro encontrar paso de sangre feto-materna de tal magnitud, existe la posibilidad de que en partos muy traumáticos pueda sobrepasarse dicha cantidad. En estos casos se aconsejaría duplicar la dosis, y aun triplicarla en presencia de sospecha clínica de paso de sangre feto-materna mayor de lo habitual.

La determinación de la magnitud del paso de sangre fetomaterna puede hacerse por técnicas relativamente sencillas (16), como las descritas por Patterson y Coleman en la revista *Postgraduate Medicine*, 46 1969 Robertson y Cooke en *The Med. J. of Australia* 56, June 7. (1969).

La vía de administración debe ser siempre intramuscular y NUNCA intravenosa.

Sobra recalcar, que, tratándose de un bloqueo de antígenos con administración pasiva de anticuerpos, la

gammaglobulina Anti-D debe repetirse después de cada parto, con incompatibilidad Rh.

La aplicación de la globulina Anti-D debe efectuarse lo antes posible después del parto, y de todas maneras antes de las primeras 72 horas.

Sin embargo hay que hacer un énfasis especial en que es preferible su aplicación dentro de las primeras 24 horas del postpartum, y que el término de 72 horas se considera como un máximo permisible, aunque no aconsejable. Al respecto tomaremos en cuenta las afirmaciones de algunos autores (16) que creen que se pueden disminuir los riesgos de sensibilización, aunque no con tanta seguridad si, en casos especiales, se aplica Rhesuman Berna, dentro del primer mes que sigue al parto. Este término un poco liberal, sirve como criterio para aquellos casos en los cuales no había gammaglobulina Anti-D disponible durante el postparto inmediato, o cuando no se aplicó por desconocimiento de la existencia de la gammaglobulina Anti-D, o por descuido del personal a cargo de la paciente. Se basa la fijación de este término de tiempo, en que los anticuerpos Anti-Rh aparecen por lo menos en cantidades detectables por métodos de laboratorio, dentro de las seis semanas a cuatro meses del postpartum.

Una vez que la globulina Anti-Rho (D) sea aplicada en forma universal, se puede esperar una disminución gradual de los casos de sensibilización de un 5 a 10% anual. Sin embargo, la disminución de los casos de eritroblastosis fetal será más lenta, dado que la aplicación de la gammaglobulina Anti-D sirve solamente como profilaxis, y por lo tanto no actuará sobre las madres ya sensibilizadas en la actualidad, las cuales se-

guirán concibiendo hijos que, potencialmente, pueden sufrir la enfermedad hemolítica. Al envejecer dichas madres, y terminar su período productivo, es cuando se notará, más efectivamente, el resultado de la profilaxis con Rhesuman Berna. Puede pues esperarse que en un futuro, los casos de eritroblastosis fetal se verán reducir a un mínimo.

Sin embargo, no hay que olvidar las posibles sensibilizaciones por transfusiones incompatibles accidentales. Hay que estar alerta, para reducir este error tan común. En casos de una transfusión incompatible en relación con el factor Rh, que se descubre inmediatamente, podría, teóricamente, evitarse la sensibilización con la aplicación inmediata de globulina Anti-D, aunque se requerirán dosis sumamente altas, ya que habría que computar una dosis de 100 mcgms. de Rhesuman Berna por cada 10 ml. de sangre incompatible recibida. (100 mcgms. = 1 ml.).

Composición de la globulina Anti-D del comercio

El Rhesuman Berna se expende en frascos de 2 ml. que contienen 200 miligramos de inmunoglobulina, correspondiente a 200 microgramos de Anti-D, titulada según Hughes - Jones, Londres (Immunology 12, 1967, p. 565) Agente conservador: 0,01% de tiomersal.

Debe conservarse en el refrigerador a más 4 grados C. (4 a 10 grados C.) y al abrigo de la luz. Cada embalaje lleva una fecha de expiración, después de la cual el producto no debe ser utilizado.

Preparación

El Rhesuman Berna se obtiene de donadores hiperinmunizados que pre-

sentan un título Anti-D elevado. Mediante tratamiento químico con precipitación en rivanol - alcohol a baja temperatura, se evita una posible contaminación por virus. Las globulinas alfa y beta, así como la albúmina son separadas del plasma diluido por procedimientos propios del fabricante.

La gammaglobulina precipitada, se aísla mediante filtración y se disuelve en una solución de glicina, para luego ser liofilizada de inmediato.

El preparado se somete a pruebas muy rigurosas de inocuidad, apirogenicidad, estabilidad, determinación del pH, esterilidad y actividad, antes de ser enviado al consumidor.

Resumen de los Resultados Clínicos obtenidos hasta la fecha

Presento a continuación una selección de publicaciones en las cuales se demuestra que las madres Rh negativas pueden ser protegidas contra la sensibilización mediante la administración de una globulina Anti-D, con lo cual puede evitarse la temida enfermedad de los recién nacidos.

Schneider, J., Preisler, D., Haering, M., Krueger, H., Welsch, H., Althoff, W. Stahl, M., y Schellong, O.: "Prevención de la enfermedad hemolítica de los recién nacidos mediante la administración de Anti-D a las madres". Dtsch. med. Wschr. 92, 1967, 1458.

Se describen los resultados observados en un estudio multicéntrico de diversas clínicas alemanas donde se investigó la eficacia de la profilaxis Anti-D en mujeres Rh negativas a partir de 1965, siguiendo un plan de trabajo común. (Hasta abril 1967 fueron tratadas con suero conteniendo inmunoglobulina Anti-D, a 192 mujeres Rh negativas en las cuales se había podido demostrar, después del nacimiento de un infante Rh positivo,

una microtransfusión fetomaterna de más de 0.05 ml.). No pudo demostrarse la presencia de anticuerpos Rh en ninguna de las 126 mujeres que fueron controladas de cuatro a seis meses después del tratamiento. Ninguno de los 16 infantes Rh positivos que han nacido hasta ahora, después de la profilaxis anterior demostrada, padeció la enfermedad hemolítica de los recién nacidos. Los resultados alemanes disponibles son comparados con los resultados del grupo de trabajo británicos y alemanes.

Summary of Clinical Results to Date

In this publication it is demonstrated that the Rh-negative mothers are able to be protected against sensitivity with the administration of Anti-D immune globulin, with which one is able to avoid the dreaded hemolytic disease in the newborn.

A recommended study is, "Prevention of the Hemolytic Disease in the Newborn with the Administration of Anti-D to the Mothers", by Schnei-

der, J., Preisler, O., Haering, M., Krueger, H., Althoff, W., Stahl, M., and Schellong, O. Dtsch. med. Wschr. 92, 1967, 1458.

They describe the results observed in a multiple study in various clinics in Germany. The efficacy of the prophylaxis of Anti-D in Rh-negative mothers was investigated beginning in 1965. Following a common plan until 1967, 198 women were treated after birth of an Rh-positive infant, with intravenous containing Anti-D immune globulin. With one fetal maternal micro transfusion of 0.05 ml., it was found that there was an absence of Rh antibodies in all of the women in the control from 4 to 6 months after treatment. Also, none of the 16 Rh-positive infants that had been born until then, after the prophylactic treatment, suffered the hemolytic disease of newborns born of Rh-negative mothers.

These available results of one German group compare favorably with two other works, one from Germany, and the other from Great Britain.

RESULTADOS DEL GRUPO ALEMAN DE TRABAJO (HASTA ABRIL DE 1967) EN COMPARACION CON LOS AUTORES BRITANICOS Y AMERICANOS J. SCHNEIDER y O. PREISLER, Arztl. Forschung 21, 1967, 11

Autor	Profilaxis Anti-D	Control después de 4—6 meses		Segundo infante Rh positivo (después de la previa profilaxis)	
		Anticuerpos negativos	Anticuerpos positivos	Sanó	Enfermedad hemolítica de los recién nacidos
Investigaciones propias	193	126	—	16	—
Finn y col., Gran Bretaña	94	94	—	7	—
Gorman y col., U. S. A.	255	255	—	20	—

Se demuestra la eficacia de la profilaxis Anti-D en mujeres Rh negativas, basándose en una casuística clínica internacional. Los controles posteriores fueron llevados a cabo seis

meses después del nacimiento y durante la segunda gestación.

En el grupo con un riesgo mayor de sensibilización solo se tomaron

en cuenta mujeres en las cuales pu- presencia de eritrocitos fetales en la
do demostrarse después del parto la circulación periférica.

CONTROL POSTERIOR A LOS SEIS MESES DEL PARTO

a) Grupos con mayor riesgo de sensibilización

Centros	Total	Madres no tratadas		Total	Madres tratadas	
		Anticuerpos positivos	Anticuerpos negativos		Anticuerpos positivos	Anticuerpos negativos
Liverpool	98	22	76	94	0	94
Freiburg	43	3	40	55	0	55
SUMA	141	25	116	149	0	149

b) Grupos con un riesgo normal de sensibilización

Centros	Total	Madres no tratadas		Total	Madres tratadas	
		Anticuerpos positivos	Anticuerpos negativos		Anticuerpos positivos	Anticuerpos negativos
Columbia	108	14	94	150	0	150
Long Beach	143	18	125	164	0	164
Cornell	55	5	50	37	0	37
Edinburgh	28	2	26	28	0	28
SUMA	334	39	295	379	0	379

PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD HEMOLITICA DE LOS RECIEN NACIDOS
MEDIANTE LA ADMINISTRACION DE ANTI-D A LA MADRE
Dtsch. med. Wschr., 93, 1968, 1176

El grupo de trabajo formado en 1965 para el estudio de "La Profilaxis de la sensibilización Rh con Anti-D en Obstetricia" comunica, por segunda vez, sobre los resultados alcanzados hasta la fecha término del

1.1.68. Tanto los primeros controles, a los cuatro o seis meses después del nacimiento, como los embarazos con fetos Rh positivos, que han seguido después, muestran una clara diferencia en la cuota de sensibilización en-

RESUMEN DE LOS RESULTADOS INTERNACIONALES A LOS CUATRO O SEIS
MESES DESPUES DEL PARTO (fecha término 1.1.68)

Centros	Total	Madres no tratadas		Total	Madres tratadas	
		Anticuerpos positivos	Anticuerpos negativos		Anticuerpos positivos	Anticuerpos negativos
Liverpool	255	33	222	247	1	246
Columbia	125	15	110	216	0	216
Long Beach	226	27	199	236	0	236
Cornell	58	5	53	41	0	41
Winnipeg	123	8	115	104	0	104
Edinburgh	71	6	65	68	0	68
Goteborg	48	3	45	43	0	43
Lowen	—	—	—	481	3	478
Región de habla alemán y Strasbourg	756	29	727	487	2	485
SUMA	1662	126	1536	1923	6	1917

**RESUMEN DE LOS RESULTADOS INTERNACIONALES EN LAS GESTACIONES
CONSECUTIVAS CON FETOS RH POSITIVOS (Fecha término 1.1.68)**

Centros	Total	Madres no tratadas		Total	Madres tratadas	
		Anticuerpos positivos	Anticuerpos negativos		Anticuerpos positivos	Anticuerpos negativos
Liverpool	31	4	27	28	1	27
Columbia	16	4	12	30	0	30
Long Beach	26	5	20	36	0	36
Cornell	1	1	0	2	0	2
St. Louis	88	16	72	80	0	80
Edinburgh	8	0	8	7	0	7
Región de habla alemán y						
Strasbourg	144	10	134	50	0	50
SUMA	313	40	273	233	1	232

CLARKE C. A.: Profilaxis de la isoinmunización Rhesus, Lancet, 1968, vol. II, 7558

tre las madres con y sin tratamiento profiláctico.

En el estudio que sigue también se comunica sobre los resultados obtenidos en diversos centros internacionales, con lo cual se amplía aun más

el número total de pacientes estudiados. Lo mismo que en los trabajos anteriormente citados, el control posterior se efectúa a los seis meses después del primer nacimiento y durante el embarazo consecutivo.

**RESUMEN DE LOS RESULTADOS INTERNACIONALES A LOS SEIS O MAS MESES
DESPUES DEL PARTO**

Centros	Total	Madres no tratadas		Total	Madres tratadas	
		Anticuerpos positivos	Anticuerpos negativos		Anticuerpos positivos	Anticuerpos negativos
Liverpool						
5 ml. ensayo	136	29	107	131	1	130
1 ml. ensayo	184	6	178	184	0	184
Sloane Hosp.				216	1	215
New York	125	15	110			
Long Beach				116	0	116
5 ml. ensayo	226	27	199			
1 ml. ensayo	—	—	—	120	0	120
New York				100	0	100
Hospital	73	6	67			
West Germany				487	2	485
group	156	29	727			
Canada				354	0	354
(National group)	315	20	295			
Canada				48	0	48
(Ontario)	45	5	40			
Sweden	45	3	42	43	0	43
Edinburgh	101	9	92	87	0	87
SUMA	2006	149	1857	1886	4	1882

RESUMEN DE LOS RESULTADOS INTERNACIONALES EN LAS GESTACIONES
CONSECUTIVAS CON FETOS RH POSITIVOS

Centros	Total	Madres no tratadas		Total	Madres tratadas	
		Anticuerpos positivos	Anticuerpos negativos		Anticuerpos positivos	Anticuerpos negativos
Liverpool						
5 ml. ensayo	31	4	27	28	0	28
1 ml. ensayo	12	1	11	12	1	11
Sloane Hospital						
New York	16	4	12	30	0	30
Long Beach	25	5	20	36	0	36
New York Hospital	1	1	0	2	0	2
West Germany group	144	10	134	50	0	50
St. Louis, USA	88	16	72	80	0	80
Edinburgh	8	0	8	7	0	7
SUMA	325	41	284	245	1	244

La supresión de la inmunización Rh mediante la administración pasiva de inmunoglobulina (IgG) Anti-D (Anti-Rh), Bull. Wld. Hlth. Org. 36, 1967, 467, 474.

Hasta marzo 1967 se registró una casuística clínica de 900 casos que fueron seguidos durante seis meses. Aproximadamente la mitad de estas mujeres Rh negativas habían recibido la globulina Anti-D; solamente una de las pacientes produjo anticuerpos Rhesus mientras que en el grupo de control fueron comprobados 60 casos de sensibilización.

La OMS recomienda en su comunicación administrar sistemáticamente la profilaxis Anti-D a todas las mujeres Rh negativas que den a luz por primera vez un infante Rh positivo (con compatibilidad ABO) siempre que el suministro de globulina Anti-D esté asegurado.

BIBLIOGRAFIA

- ASCARI W. Q., ALLEN, A. E., BAKER W. J. and POLLACK W.: Rho (D) Immune Globulin (Human). J.A.M.A., 205, 1, 1968.
- BEVIS, D. C. A.: Blood pigments in haemolytic disease of the new-born. J. Obstetr. Gynaecol. Brit. Emp. 63: 68, 1959.
- CLARKE C.: Prevention of Rhesus Iso-Inmunisation, Lancet 1968, Vol. II, 7558.
- DIBBERN, H. H., MONROE C. H. and JENNINGS E. R.: Antibodies of Rh Isoimmunization. Obstet. & Gynec. 32: 805; Dec. 1968.
- FINN, R. CLARKE, C. A., DONHOE, W. T. A., Mc CONNELL, R. B., SHEPPARD P. M., LEHANE, D., and KULKE, W.: Experimental Studies on the prevention of Rh Haemolytic disease. Brit. Med. J.: 1486, 1961.
- FREDA, V. J.: The Rh problem in obstetric and a new concept of its management using amniocentesis and spectrophotometric scanning of amniotic fluid. Amer. J. Obst. Gynec. 92: 1965.
- FREDA V. J., GORMAN J. B. & POLLACK W.: Suppression of the primary Rh immune response with Passive Rh IgG Immunoglobulin. New England J. of Med. 227 (1967).
- GOMEZ A. CASTELAZO U. L., LILEY W. A. SENTIES L., GARCIA R.: Symposium sobre isoinmunización Materno-Fetal, Ciudad de Monterrey, Nuevo León, mayo de 1969. El Médico, Colombia, año 13, Nº 2, septiembre 1969.
- HAMILTON E. G.: Prevention of Rh Isoimmunization by injection of Anti D Antibody. Obstet & Gynec; 30: 812. Dec. 1967.
- HUGHES-JONNS N C The estimation of the concentration and Equilibrium constant of Anti-D: Immunology 12, 1967, 565.

- 11 KIEGER J. A.: The Rh factor: Past, Present, and Future: *Med. Clin. Am.* Vol. 53, 5, septiembre 1969.
- 12 LANDSTEINER, K. and WIENER A. S.: An agglutinable factor in human blood recognised by immune sera for Rhesus blood. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 43: 223: 1940.
- 13 LEVINE, P., and STETSON, R. E.: An unusual case of intragroup case of intragroup agglutination *J.A.M.A.* 113: 126, 1939.
- 14 LEVINE, P.: Profilaxis de la Isoinmunización al factor Rh. *El Médico*, Colombia año 14, Nº 1, octubre de 1969.
- 15 LEVINE P., DIAZ DEL CASTILLO, E., URRUTTI J., LILEY W. A., SANTOS MARTINEZ A., Symposium sobre isoinmunización Materno-Fetal, Aspecto Pediátrico, Ciudad de Monterrey, Nuevo León, mayo de 1969. *El Médico*, Colombia, año 14 Nº 1, octubre 1969.
- 16 PETTERSON, J. A., COLEMAN, F. C.: Rho (D) Immune Globulin Therapy: Laboratory techics for selection and administration. (Second of Two parts) *Postgrad. Med.* 46 (1969).
- 17 ROBERTSON P. W. and COOKE B. R.: Prevention of immunization in women at greatest risk using Anti-Rh (D) Gamma Globulin *Med. m. J. of Australia*, 56, June 7, 1969.
- 18 ROTH, J. B.: Immune Globulin Prophylaxis of Erythroblastosis fetalis, *Ohio St. Med. J.* 65: 604, June 1969.
- 19 STAMPFLI, K., MURALT G.: *Schweiz. Med. Wochensh.* 42, 99, 1519-1521 1969.
- 20 SCHNEIDER J., PREISLER O., HAERING M., WELSC H., ALTHOFF W., STAHL M., SCHELLONG O.: Verhütung des Morbus Haemolyticum neonatorum durch Anti-D Applikation bei der Mutter. *Dtsch. Med. Wschr.* 92, 1967, 1458.
- 21 SCHNEIDER J. PREISLER O. AERTZTL, FORSCHUNG 21, 1967, 11: Diverse Autoren der Uni versitaets-Frauenklinik, 78, Freiburg: Verhütung der Morbus Haemolyticum neonatorum durch Anti-D applikation bei der Mutter, *Dtsch. Med. Wschr.* 92, 1968, 1176.
- 22 SMITH T.: Active immunity produced by a so called balanced or neutral mixtures of, Diphtheria toxin and antitoxin. *J. Exp. Med.*, 11: 241, 1909.
- 23 The supression of Rh-Immunization by passively administered human Immunoglobulin (IgG) Anti-D (Anti-Rh) *Bull Wld. Hlth. Org.* 36, 1967, 467-474.
- 24 WITMER D. G., RIGSBY W. G., ROBERTSON, A. F. and THORNE C. M.: The Rh Sensitized Patient. A. Discussion of current management, *Ohio St. Med. J.* 64: 209, Feb. 1968.
- 25 Instituto Suizo de Sueroterapia y Vacunación Berna: Rhesuman Berna para la profilaxis de la Enfermedad Hemolítica de los recién nacidos, al impedir la sensibilización al Rhesus. Departamento Científico, Comunicación propia.