

## PROFILAXIS EN LA ISOINMUNIZACION MATERNO-FETAL\*

M. A. Fernández-Bastidas\*\*

Ya en el año 1967 ante la evidencia de existir un procedimiento capaz de impedir la inmunización al factor Rh, la Organización Mundial de la Salud convocó en Ginebra una reunión de investigadores, para entrar a examinar los resultados obtenidos y formular así sus recomendaciones (1).

De la misma manera, durante el Simposio Internacional sobre el tema del Rh reunido en Piza (Italia) en 1968 (2), se buscó hacer un compendio de todas las experiencias llevadas a cabo durante los últimos veinte años y uno de los ponentes (G. Sansone) (3) propuso dividir la historia de la enfermedad hemolítica del recién nacido, la más grave de las consecuencias por sensibilidad al factor Rh, en tres épocas o períodos; la primera, que se iniciaría en 1940 con el descubrimiento del nuevo factor en la patogenia de la enfermedad del recién nacido, período dedicado en muy poca parte al estudio inmunológico y en mucho al tratamiento a base de exanguíneo-transfusión al recién nacido, impuso una práctica que todavía en algunos medios sigue siendo una panacea.

La segunda época comprendida entre 1950 y 1960, se caracterizó por la iniciación de estudios a fondo sobre el tema de la bilirrubina, especialmente en cuanto se relaciona con la

producción de kernicterus; por tal razón, a partir de ese momento, la frecuencia del daño cerebral fetal disminuyó y el tratamiento basado en exanguíneo e inducción del parto hecho prematuramente durante las últimas semanas de la gestación, bajó notablemente las cifras ya altas de sensibilización. En dicho lapso, una nueva y poderosa arma diagnóstica fue puesta en juego: el estudio del líquido amniótico durante el embarazo; obtenido por amniocentesis, se utilizó por primera vez. Con tal práctica, el hallazgo de productos de desintegración de la hemoglobina se correlacionaron con el mayor o menor grado de anemia fetal encontrado.

Lo anterior dio lugar a que durante el tercer período histórico del 60 al 70, el análisis ya señalado del líquido amniótico, llegó a ser el procedimiento más importante, hasta el punto de que basado en sus datos, se usan hoy tratamientos intrauterinos y en aquellos casos en que la gravedad lo justifica, la práctica de transfusiones fetales "in utero". En los dos

---

\* Contribución presentada ante el Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología reunido en Quito, Ecuador (Julio de 1973).

\*\* Exprofesor de Obstetricia y Ginecología Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia, Médico Obstetra de la Clínica San Pedro Claver I.C.S.S. Bogotá, Colombia.

últimos años cabe señalar la invaluable ayuda terapéutica de la inmunoglobulina anti D\*\*\* inyectada con la cual en un alto porcentaje, la respuesta inmunológica al antígeno correspondiente en especial al "D" ha sido excelente.

En el momento actual, dice Bartsch, estamos entrando a un cuarto período, el cual se podría caracterizar por una disminución en la frecuencia de inmunización Rh, especialmente entre madres Rh, negativas tratadas con inmunoglobulina anti D; sin pretender obtener en un corto tiempo su erradicación total, como lo tratan de sugerir organismos de salud, basados en cálculos estadísticos de probabilidad.

Considerando lo anterior y desde un punto de vista clínico, la Obstetricia moderna no puede sustraerse a darle una solución real por medio de drogas bloqueadoras de la reacción antígeno-anticuerpo, al problema del Rh materno, teniendo ante los ojos las conclusiones obtenidas de un informe sobre 5.206 casos remitidos tan solo de tres países (4) (Finlandia, Italia y Suecia) y presentadas al Simposio ya mencionado, informa en el cual las mujeres Rh negativas madres de hijos Rh positivos (primi y multigrávidas) no sensibilizadas aún al antígeno y a quienes se les trató por medio de la inmunoglobulina anti D inyectada, solamente se sensibilizaron diez, o sea un porcentaje del 0,19%.

"Como en términos muy generales", dice el Boletín de la OMS (1), "puede calcularse en mil millones el número de personas de todo el mundo que pertenece a poblaciones en las que el fenotipo Rh negativo tiene una incidencia del orden del 15% (quince por mil), la aplicación de la medida citada (gamaglobulina an-

ti D) permitiría evitar cada año decenas de miles de exsanguinotransfusiones y millares de defunciones". Tal cita como es obvio no requiere comentario.

Desde un punto de vista diagnóstico, vale la pena detenernos un momento a considerar, que si el primer paso a dar en un plan de profilaxis es el logro de un diagnóstico precoz, el primer punto de conducta será pues, la obtención de una historia clínica completa, que establezca una estrecha relación entre el dato de partos o abortos anteriores y el índice de mortinatalidad, sugestivo de sensibilización anti Rh, mientras no se invoque otra causa.

De la misma manera, será de sumo interés aclarar, por qué motivo, en qué momento y con qué fin debe hacerse la primera amniocentesis, pues si se trata de pacientes sospechosas de inmunización o ya afectadas en forma ligera; con la amniocentesis se descartará cualquier intento profiláctico, procediendo en consecuencia.

La titulación de anticuerpos en el suero materno con fines diagnósticos tiene igualmente una gran importancia para el tema que nos ocupa; para lograrlo se usan hoy día variedad de técnicas (1) las cuales se basan en: a) pruebas directas con antiglobulina; b) pruebas de aglutinación de eritrocitos tratados con enzimas y c) técnicas de aglutinaciones automatizadas. La gran mayoría de cifras obtenidas con ellas en forma cuantitativa sin embargo, no son (al aumentar), directamente proporcionales a un peor propósito.

Por último y en lo referente a diagnóstico precoz, la práctica de la ya

\*\*\* El antígeno "D" abarca cerca del 98% de los antígenos humanos.

señalada amniocentesis, según Liley (5), es un procedimiento inocuo que tiene según él la única contraindicación conocida: el caso en el cual el clínico no está preparado para asumir una conducta de acuerdo con los resultados de dicho examen.

Dicho lo anterior debemos aclarar, que el verdadero tratamiento profiláctico no podrá hacerse ya una vez encasillada la paciente entre los casos de demostrada sensibilidad antigénica; por tales motivos creemos de importancia aconsejar el uso de un medio diagnóstico que permita objetivar el paso de sangre feto-madre, base de la patogenia proponiendo la prueba denominada de "elución ácida"\* consistente en tratar extendidos de sangre materna con una solución "buffer" ácida, lo cual permite identificar los glóbulos rojos fetales de la preparación, por poseer éstos un tipo de hemoglobina denominada hemoglobina "F" no reactiva en oposición a la hemoglobina "A" del adulto, ésta sí atacable por la solución ácida; dando como resultado, la desintegración de los glóbulos maternos y la coloración oscura de los fetales. Los resultados se darían en forma de porcentaje. Tal método puede hacerse con carácter cuantitativo y sus resultados expresados en volumen (6).

Valiéndonos de la experiencia anterior, no solamente se puede objetivar la causa de la inmunización, sino también el grado de ella. Los estudios de Bartsch llevados a cabo en 1.500 casos (12), mostraron que la incidencia de un HTP de 10 cc. o más, fue del orden de 2 a 3 casos por 1.000 partos; lo cual equivaldría a decir que el paso de sangre fetal a la madre durante el tercer período del parto se hace en la mayoría de los casos en una mínima parte, salvo en aquellos en los cuales existe

sobreañadida alguna causa que altere la fisiología obstétrica del alumbramiento y predisponga al paso mayor de eritrocitos fetales a la circulación materna.

De lo anterior, podemos sacar dos conclusiones importantes:

I. Toda madre Rh negativa que aloja en su útero un hijo Rh positivo, está expuesta a alguna forma de inmunización anti Rh y por lo consiguiente crea un problema de sensibilización susceptible de ser controlado únicamente bloqueando oportunamente la formación de anticuerpos.

II. Toda madre Rh negativa que tiene la posibilidad de dar a luz un hijo Rh positivo, deberá ser motivo de vigilancia especial durante el curso de su embarazo, con el fin de actuar oportunamente sobre cualquier causa productora de hemorragia placentaria durante él o que dé lugar a un aumento desmedido durante el alumbramiento.

### TRATAMIENTO PROFILACTICO CON INMUNOGLOBULINA ANTI RH

Experiencias inmunológicas ya conocidas desde principios del presente siglo (T. Smith), demuestran que los complejos antígeno-anticuerpo no provocan la formación de anticuerpos si éstos se encuentran en exceso, dando la oportunidad a la madre en el caso que nos ocupa, para protegerla inmediatamente después de su primer riesgo inmunológico. Con tales fines, se ha utilizado entre otros, el procedimiento denominado de plasmaféresis (25) el cual comenzó a emplearse más para obtener crioprecipitados y concentrado de plaquetas, pero que usado en altas dosis demostró una notable acción anti Rh. Tal procedi-

\* Con anterioridad la habíamos señalado como prueba de "levigación ácida".

miento basado en la obtención en voluntarios humanos dadores de plasma de un alto contenido de anticuerpos anti Rh, ha permitido la obtención de inmunoglobulina específica. Teóricamente, puede parecer que de acuerdo con lo anterior, este recurso terapéutico estaría al alcance de todo banco de sangre anexo a un servicio obstétrico de categoría; pero la experiencia enseña que la realidad es otra, pues el personal especializado dedicado a tales menesteres hematológicos y la técnica de estandarización, de pureza y de probado efecto biológico, en una palabra todo aquello que garantice la pureza del producto, es difícil de lograr en un medio hospitalario corriente y aún hasta en el mejor dotado.

Al respecto transcribimos las recomendaciones formuladas por el subcomité de especialistas en problemas hematológicos del Congreso de Europa (26) publicadas en 1967 y que reafirman lo dicho: "(1) La cantidad de sangre tomada en una sola sesión no debe pasar de 500 cc. (2) No se debe extraer más de 1.000 cc. de plasma en un período de siete días. Y (3) El número de unidades de plasma (de aproximadamente 3.000 cc. cada una) extraídas por plasmaféresis no debe pasar de ocho en un mes o de cincuenta en un año. etc. etc." Por tales motivos, creemos facilitar el empleo de la inmunoglobulina, dejando a un lado el concepto no del todo revaluado de la obtención "in situ" del fármaco por la unidad hospitalaria, en lugar de emplear un compuesto elaborado por una firma farmacéutica de prestigio internacional que dé garantía de su pureza.

El empleo de la inmunoglobulina anti Rh\* (D) en el mundo, ha dado lugar a multitud de publicaciones después de las inicialmente hechas por Freda (27), Pollack (28) y otros

en 1967; en Australia (7), Canadá (8), República Federal Alemana (9), Países (10, 11), Suecia (12, 13), Finlandia (17), Inglaterra (14), Estados Unidos (15, 16), y en Latinoamérica, en México (18) y Colombia (19). El conjunto de todas esas publicaciones dá fé de su utilidad y tolerancia.

Por haber tenido la oportunidad en publicaciones anteriores de plantear todo lo relacionado a indicaciones, técnicas de aplicación, dosificaciones etc., ect. a ellas remitimos a quien desee consultarlas (19, 20, 21, 22, 23, 24).

Para terminar: hacemos nuestras las recomendaciones que para investigaciones futuras ha formulado la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su informe técnico correspondiente ya citado (1), el cual dice: "En materia de prevención de la isoimmunización Rh, convendría investigar los temas enunciados a continuación.

I. Estudio de mecanismos de prevención de la isoimmunización por anticuerpos Rh positivos.

II. Causas de fracasos al prevenir la isoimmunización Rh.

III. Perfeccionamiento de los métodos para descubrir la isoimmunización Rh precozmente.

IV. Supresión de la isoimmunización.

V. Comparación de las vías intramuscular e intravenosa en la administración anti Rh.

VI. Isoimmunización Rh producida por el aborto.

VII. Tratamiento pre-natal (en casos sensibilizados).

VIII. Detección de la hemorragia transplacentaria. (nuevos métodos).

IX. Aumento de la respuesta inmunitaria (a otros antígenos).

X. Efectos de los anticuerpos formados contra los antígenos trombocíticos y leucocíticos.

XI. Vigilancia de los donantes.

XII. Ausencia de respuesta a la inmunización Rh.

Tan importantes temas, muchos de ellos actualmente en estudio, demuestran la preocupación de ahondar cada vez más en el campo inmunológico a fin de aclarar y corregir deficiencias orgánicas, cuya solución signifique un paso más en la lucha contra la enfermedad y la muerte.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 O.M.S.: "Prevención a la sensibilización al factor Rh". Ginebra 1971.
- 2 BARTSCH F. K.: "Management of Pregnancy complicated by Rh immunization, review with respect to own investigations and results". Traducción. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 1972. Suppl. 20.
- 3 SANSONE G. Citado por Bartsch.
- 4 KJELLMAN H. "Prophylaxis of Rh immunization with immunoglobulin Anti D 250 mg". Med. Dept. Bull. L. AB. Kabi-Stockholm.
- 5 LILEY. Citado por Bartsch.
- 6 MENDOZA C. "Isoinmunización al factor Rh" Tribuna Médica 47: A7 1973, Bogotá.
- 7 BISHOP G. J. et al. (1968) "Clinical trial of one millilitre injections of Rh\* (D) immune globulin (Human) in the prevention of Rh immunization; preliminar report". Med. J. Aust. 1.1122.
- 8 BRYANT E. C. et al. "Clinical evaluation of Rh\* (D) immune globulin (Human) in Canada". Can. Med. Assoc. J. 101, 734. 1969.
- 9 SCHNEIDER J. iv "Arbeitstangung zur prophylaxe der Rhesus Sensibilisierung mit Immunglobulin Anti D". (29, 5-bis 30, 5, 1970 Bonn).
- 10 POLLACK W. Cited in Rh immunization and its prevention. Series Haematol 3 (1970) Nº 3 Munksgaard. Copenhagen.
- 11 WOODROW J. C. "Rh immunization and its prevention. Series Haematological 3 (1970). Nº 3 Munksgaard. Copenhagen.
- 12 BARTSCH F. K. et al. "Prevention of Rh immunization in Sweden. Geneva 17, 19, 1971.
- 13 BARTSCH F. K. Acta Obstet. Gynecol. Scand (1872 Sypl 20).
- 14 WOODROW J. C. Brit. Med. J. 2-610. 1971.
- 15 CLARKE C. A. (1970). "Prevention of rhesus immunization". J. Clin. Genet. 1. 182.
- 16 FREDA V. J. et al. "Prevention of Rh immunization". J. Am. Med. Assoc. 199. 1967.
- 17 EKLUND I. NEVANHINNA H. R. "Prevention of Rh immunization. Results of a two year National Anti Rh Programm in Finland". Nordish 1971.
- 18 LAMDRID-MONTEMAYOR et al. "Uso de la gamaglobulina Anti D en la profilaxis de la inmunización materno-fetal al Rh". Ginec. y Obst. de México. 32: 1972.
- 19 FERNANDEZ-BASTIDAS M. A. "Profilaxis en la sensibilización al factor Rh". Rev. Col. de Obst. y Ginc. 23: 319. 1972. Bogotá.
- 20 SANTAMARIA-PAEZ L. E. "Isoinmunización al factor Rh II Sensibilización materna". Tribuna Médica. 47: A7 1973.
- 21 REMOLINA C. "Isoinmunización al factor Rh". III. El niño eritroblástico. 47: A. 12. 1973. Tribuna Médica, Bogotá.
- 22 FERNANDEZ BASTIDAS M. A. "Isoinmunización al factor Rh". IV. Profilaxis. Tribuna Médica. 47: A. 13 1973, Bogotá.
- 23 GOLDMAN J. A. et al. "Prevention of Rh immunization after abortion with anti Rh (D)". Obst. Gynecol. 40: 366 1972.
- 24 KEITH L. et al. Supression of Primary Rh immunization by anti Rh" Transfus. 10: (1970) 142.
- 25 Ad Hoc Cocmittee on Plasmapheresis 1970. Safewards for plasma donors in plasmopheresis programs. J. Amer. Med. Ass. 213. 747.
- 26 SPEISER P. y NEVANLINNA I. R. (1967) "Prevention of donorsun dergoing Plasmapheresis". Report to Council of Europe by Subcommittee of Specialists on Blood Probleme". Strasbourg 2nd May. 1967.
- 27 FREDA V. J. et al. "Prevention of Rh immunization". J. Am. Med. Ass. 199. 1967.
- 28 POLLACK W. et al. "The prevention of isoimmunization" to the Rh factor by passive immunization with Rh (D). Immunoglobulin (luman). Haematol. 2. 1968.