

## Revisión de conjunto

### Prevención de la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido

*Prevention of the hemolytic disease in the fetus and newborn*

Tejerizo López, L. C.; Tejerizo García, A. y Gómez-Toranzo Serrano, M.

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca.

#### RESUMEN

La enfermedad RH constituye un ejemplo de padecimiento hematológico perinatal que al parecer ha sido erradicado en muchos países, gracias a la aplicación de conocimientos obtenidos de estudios intensivos, aunque aún no se han resuelto todos los problemas en este terreno.

La administración parenteral de inmunoglobulina Rh (IgGRh) (300 µg a las 28-30 semanas de gestación) a la mujer embarazada, no inmunizada, Rh-negativa, es muy eficaz para prevenir la inmunización RH y, en la actualidad, constituye un modelo de programa aceptado dentro del cuidado obstétrico. Los médicos que descuiden esta profilaxis prenatal lo hacen en detrimento propio y de sus pacientes.

#### PALABRAS CLAVE

Isoinmunización Rh. Prevención. Inmunoglobulina anti-Rh.

#### SUMMARY

Rhesus disease constitutes an example of a perinatal haematological disorder which seems to have been eradicated in many countries thanks to the application of knowledge obtained from intensive studies, although all the problems in this field have not been solved.

Parenteral administration of Rh immunoglobulin (IgGRh) (300 micrograms at 28-30 weeks of pregnancy) to the non-immunized Rh-negative pregnant women is very effective in preventing RH immunization and represents a programme model which is accepted in the obstetrical care. The clinicians who overlook this prenatal prophylaxis put their patients and themselves at risk.

#### KEY WORDS

Rh - isoimmunization. Prevention. Anti-Rh immunoglobulin.

#### INTRODUCCIÓN

En 1892, Ballantyne<sup>1</sup> estableció los criterios clínico-patológicos para el diagnóstico del «hidrops fetalis». Diamond et al<sup>2</sup>, en 1932, comunicaron que la anemia fetal caracterizada por numerosos eritroblastos circulantes estaba asociada con este síndrome. Con toda certeza, una de las mayores contribuciones, por su importancia, a la medicina, ha sido la posterior delineación de la patogenia de la mayoría de los casos de enfermedad hemolítica del feto y del neonato, incluido el descubrimiento del factor rhesus (Rh) por Landsteiner y Weiner<sup>3</sup> en 1940. Levine et al<sup>4</sup>, en 1941, confirmaron que la eritroblastosis se debía a una isoinmunización con factores fetales heredados del padre y se atribuye el desarrollo posterior y consiguiente de una profilaxis materna eficaz a Finn et al<sup>5</sup>, en 1961, y Freda et al<sup>6</sup>, en 1963.

Los anticuerpos de los antígenos eritrocitarios pueden ser estimulados sólo de dos maneras<sup>7</sup>: por transfusión y por hemorragia fetomaterna durante el embarazo. Por ello, una forma de evitar la inmunización es no perfundir en las mujeres en edad fértil más que cuando sea realmente imprescindible y, otra, por inmunoprofilaxis, una terapia que es aplicable actualmente sólo al antígeno D (Ro)<sup>7,8</sup>.

En el enfoque de la eritroblastosis fetal el obstetra-perinatólogo suele enfrentarse a dos situaciones<sup>8-11</sup>:

- a) Pacientes Rh negativas no inmunizadas.
- b) Pacientes Rh negativas inmunizadas.

O, expresado en otros términos:

- a) Prevención del desarrollo de inmunización Rh.
- b) Supresión de la inmunización Rh ya desarrollada, que incluye la supresión de la interacción entre el an-

tígeno Rh y el anticuerpo Rh en el feto, tema muy controvertido<sup>8,9,12</sup>.

Ambos aspectos, prevención y supresión, por otra parte, se pueden efectuar prenatal y postnatalmente.

A pesar de los progresos realizados en las tres últimas décadas en materia de prevención específica y de mejor enfoque de las gestaciones de riesgo, la aloinmunización debida al antígeno entrocitario RH1 permanece, pues, como un problema actual que concierne al conjunto de las mujeres gestantes y parturientas de fenotipo RH: -1 (Rh D negativo). En Francia, por ejemplo, Mannessier et al<sup>13</sup> señalan una mujer gestante cada siete, alrededor de 100.000 por año.

## RECUERDO FISIOPATOLÓGICO

### Paso de hematías fetales a través de la placenta

La inmunización feto-materna necesita un «contacto» entre un antígeno de grupo sanguíneo y una madre «reactiva» que no lo posee. Como hemos dicho, la única posibilidad, para una mujer RH negativa (RH: -1), de esa inmunización es la gestación o la transfusión de sangre RH1 incompatible.

El sistema RH fue descubierto casi 40 años más tarde que el sistema ABO y su existencia fue reconocida, por primera vez, a través de dos descubrimientos simultáneos pero diferentes.

El primero de esos descubrimientos fue la descripción, efectuada por Levine y Stetson<sup>15</sup>, de un anticuerpo encontrado en el suero de una paciente que tuvo una reacción post-transfusional hemolítica al serle transfundida sangre de su marido. La transfusión fue necesaria para compensar la pérdida sanguínea habida durante el parto de un niño que nació muerto. Los autores<sup>15</sup> atribuyeron la muerte del feto al anticuerpo causante de la reacción transfusional, pero no le dieron nombre. El segundo descubrimiento, fue la descripción hecha por Landsteiner y Weiner<sup>3</sup> de las reacciones presentadas por hematías humanas con un anticuerpo producido en conejos a los que se les había inyectado hematías del mono *Macacus rhesus*. Este anticuerpo aglutinaba los hematías de aproximadamente el 85% de los donantes de raza blanca en New York, pero no los del 15% restante. El antígeno responsable de la producción de este anticuerpo fue llamado antígeno Rh, y el anticuerpo, anti-Rh. A las personas portadoras de hematías con antígeno Rh se les denominó Rh-positivas y a las carentes del mismo, Rh-negativas<sup>7</sup>.

Los antígenos RH aparecen en los eritrocitos fetales, aproximadamente, a las 6 semanas de gestación<sup>16</sup>. Si una mujer RH: -1 (Rh-negativa) es portadora de un feto RH1 (Rh-positivo), ABO compatible con la madre, el riesgo de ser abiertamente sensibilizada en el primer embarazo es de, aproximadamente, un 7-8%<sup>9,17,18</sup>. Después de la exposición a eritrocitos Rh-positivos debida ordinariamente a hemorragia transplacentaria fetal, la madre RH: -1 (Rh-negativa) queda inmunizada al factor RH1<sup>18-21</sup>. La *respuesta inmunitaria primaria* a RH1 se desarrolla de forma característica, lenta (varias semanas) y débil, y puede ser, de manera predominante, de IgM (la IgM anti-D no cruza la placenta)<sup>19</sup>. Después de la exposición a una segunda dosis de eritrocitos RH (D)-positivos, que puede ser minúscula (una fracción de un ml), la madre inmunizada desarrolla una segunda respuesta inmunitaria que es de inicio rápido (días), mucho más intensa, y sobre todo de Ig G, que cruza la placenta<sup>19</sup>.

La inmunización materna es un hecho inocuo, no doloroso, que, una vez iniciado, persiste de por vida. La única circunstancia en que la aloinmunización causará enfermedad a la madre será si se le transfunde sangre cuyos hematías posean los hematías para los que está sensibilizada<sup>8</sup>.

El paso de hematías fetales a la circulación materna es, pues, bien conocido y está perfectamente documentado. La presencia de células fetales en la sangre materna ha sido puesta de manifiesto por el test de Kleihauer o por técnicas de citometría de flujo en las semanas 10-11 de gestación<sup>13,19,22</sup>.

Cuando la Ig G anti-D atraviesa la placenta, recubre los eritrocitos RH (D)-positivos fetales, produciéndose hemólisis extravascular, principalmente en el bazo<sup>8,19</sup>. Al aumentar la hemólisis de grado, el feto anémico responde elevando la producción de eritrocitos, regresando a la eritropoyesis extramedular, sobre todo en el hígado y en el bazo, con la aparición de eritrocitos nucleados (eritroblastos). Debido a la presencia de eritroblastos circulantes, Diamond et al<sup>2</sup> acuñaron el término de eritroblastosis fetal (EBF) para la enfermedad hemolítica del feto, y del neonato (HDN).

La frecuencia de la hemorragia feto-materna (HFM) depende, en «situación normal», de la edad gestacional. Se produce en el primer trimestre del embarazo en, aproximadamente el 4% de las mujeres encintas, aumentando las frecuencias al 12% y después al 45%, respectivamente, en el curso del segundo y tercer trimestre de la gestación, y hasta el 60% en el momento del parto<sup>13,23</sup>.

El volumen de la hemorragia feto-materna es débil durante los dos primeros trimestres, salvo en casos de traumatismo, de interrupción médica del embarazo o de cualquier otra maniobra obstétrica. Este volumen viene ya a ser importante o considerable al final de la gestación o en el momento del parto: 0,94% de las mujeres tienen una HFM superior a 2,5 ml de glóbulos rojos entre la 30 y la 36 semanas de amenorrea<sup>24</sup>. Un tres por ciento de los partos tienen una HFM superior a 3 ml o 5 ml y un 0,3% superior a 10 ml o más<sup>23,25</sup>.

La potencia (título) y constante de fijación (avidez por el antígeno D) del anti-D de la madre determina el grado de hemólisis y, por tanto, de la intensidad de la enfermedad hemolítica. En el 50% de los casos de enfermedad hemolítica el feto está afectado de forma tan leve que, después del nacimiento, hay supervivencia sin tratamiento<sup>19</sup>. En el 25% de los casos el feto se encuentra en buenas condiciones al término, pero si no se trata después del nacimiento muere, ya sea por quernicterus o sobrevive con daño encefálico devastador (sordera, parálisis cerebral coreoatetósica, retraso mental de diversos grados).

El 25% de los fetos afectados tiene un grado tan intenso de hemólisis que no pueden compensarlo sus esfuerzos de producción de eritrocitos<sup>8,19,26</sup>. Desarrollan hidropesía fetal (anasarca, y edema generalizado) aproximadamente la mitad de ellos entre las 18-34 semanas de gestación, y la otra mitad después de las 34 semanas. Aunque en un principio se creía que la hidropesía se debía a una insuficiencia cardíaca hipervolémica anémica, en la mayor parte de los casos la insuficiencia cardíaca es tan sólo un factor secundario, que se presenta después del parto y el tratamiento. Es más probable que la causa primaria sea hepática<sup>19</sup>. Hay una hepatoesplenomegalia e hipertensión portal extremas, con desarrollo de ascitis, daño hepatocelular, que produce hipoalbuminemia y anasarca generalizada<sup>8,11,27</sup>.

Cualquier maniobra obstétrica puede provocar o agravar la HFM. Es el caso de<sup>13</sup>:

- La amniocentesis, incluso bajo guía ecográfica, en particular en caso de placenta posterior.
- La biopsia de trofoblasto.
- La cesárea.
- La extracción manual de placenta.
- Versiones por maniobras externas.
- Y otras manipulaciones intraparto.

Incluso placentas previas, corioangiomas y carcinosomas están, con frecuencia, asociados a importantes HFM<sup>13</sup>.

Los hematíes fetales pueden ser puestos de maniobrado en la circulación materna basándose en la presencia de hemoglobina fetal ácido-resistente<sup>13</sup>.

Entre los test o pruebas disponibles en la actualidad -test de rosetas, inmunofluorescencia y análisis por citometría de flujo, inmunofluorescencia en fase sólida, etc.-, el test de Kleihauer permanece aún, hoy en día, como el único perfectamente estandarizado que permite apreciar el volumen aproximado de HFM, estableciendo el cálculo de que «un hematíe fetal por 10.000 hematíes adultos» corresponde, aproximadamente, a 0,5 ml de sangre fetal presente en la madre<sup>13</sup>.

Una mujer RH negativa (RH: -1) que tiene un hijo RH positivo (RH1), ABO compatible, tiene una posibilidad de isoinmunización cuando son reestimuladas en un embarazo posterior por otro feto RH positivo (RH1)<sup>12</sup>. La incompatibilidad ABO proporciona una cierta protección contra la isoinmunización anti-D, debido a que las células fetales que entran a la circulación materna son rápidamente destruidas antes de que puedan iniciar una respuesta inmunitaria (solamente una probabilidad del 2% de isoinmunización anti-D a los 6 meses del postparto)<sup>12,28</sup>.

En resumen, los individuos a los que les falta un antígeno eritrocitario específico, potencialmente pueden producir un anticuerpo cuando son expuestos a ese antígeno. El anticuerpo puede resultar dañino para el individuo en caso de una transfusión de sangre o para un feto en el curso de la gestación. La vasta mayoría de los seres humanos poseen por lo menos uno de esos factores heredado de su padre y ausente en la madre. En estos casos, la madre puede sensibilizarse si una cantidad suficiente de eritrocitos del feto, como para iniciar una respuesta inmune, alcanza la circulación materna. El hecho de que la enfermedad sea identificada en muy pocos embarazos obedece a varias circunstancias, que incluyen<sup>12</sup>:

- a) Las frecuencias variables de ocurrencia de los antígenos eritrocitarios.
- b) Su antigenicidad variable.
- c) Insuficiente pasaje transplacentario de antígeno o de anticuerpos.
- d) La variabilidad de la respuesta materna al antígeno.
- e) La protección contra la isoinmunización por incompatibilidad ABO entre el feto y la madre.

Para que se produzca, pues, enfermedad hemolítica del feto o del neonato es preciso<sup>7,8</sup>:

1. Que penetre en la circulación materna un número suficiente de hematíes portadores de antígenos ausentes de los hematíes maternos.
2. Que la madre RH negativa (RH: -1) produzca anticuerpos capaces de atravesar la barrera placentaria y entrar en la circulación fetal.
3. Que los hematíes fetales posean el antígeno correspondiente, lo suficientemente desarrollado como para que los anticuerpos maternos puedan fijarse en él.
4. Que los hematíes fetales recubiertos de antígeno materno sean distribuidos por el sistema reticuloendotelial fetal.

#### **Aloinmunización feto-materna y transferencia transplacentaria de anticuerpos anti-RH1**

Mannessier et al<sup>13</sup>, en una reciente revisión sobre el problema de la profilaxis o prevención de la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido, insisten en que la aloinmunización resulta en una mujer RH: -1 por el pasaje al organismo materno de los hematíes fetales que poseen el antígeno RH1. La presencia de este antígeno, como ya hemos señalado con anterioridad, ha podido ser puesta en evidencia en la 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> semana de amenorrea mediante biopsia del trofoblasto<sup>13,16,29</sup>. No hay frecuentemente inmunización detectable en el curso de la gestación de primer niño RH1, pues el volumen de la HFM es generalmente débil ( $\geq 0,25$  ml). Cuando el feto es ABO compatible, una inmunización vis-a-vis del antígeno RH1 es observada en el 1% de las primigestas, pero la misma es habitualmente débil y tardía<sup>13</sup>.

En los 6 meses siguientes al parto, el porcentaje de mujeres inmunizadas se eleva entre 4 y 9% en función del volumen de la HFM en el momento del parto. En ausencia de prevención, el porcentaje de mujeres inmunizadas alcanza el 20% en la segunda gestación con incompatibilidad<sup>13</sup>.

Por razones aún no bien comprendidas, el fenotipo RH del feto parece jugar un papel en la frecuencia de inmunización observada. De esta manera los niños de fenotipo RH: 1, -2, 3, 4, 5, parecen más «provocadores» de inmunización que los demás<sup>13,30</sup>. Se sabe igualmente desde hace tiempo, como igualmente hemos comentado, que la situación de incompatibilidad ABO entre la madre y el feto disminuye considerablemente el riesgo de inmunización contra el antígeno RH1. El riesgo está disminuido en

un 90% si el niño es del grupo sanguíneo A y la madre 0 y en un 55% cuando el niño es del grupo sanguíneo B y la madre del grupo 0<sup>31</sup>.

#### **Sistema sanguíneo grupo CDE (rhesus)**

Conviene recordar, antes de entrar en el tema de la prevención de la aloinmunización, que el sistema de grupo sanguíneo CDE o rhesus es de considerable importancia clínica por cuanto la mayoría de los individuos que carecen de su determinante antigénico mayor, DORH1, inmunizan después de una sola exposición a este antígeno eritrocitario. Actualmente se utilizan varios sistemas de nomenclatura, sin embargo, en opinión de Cunningham et al<sup>12</sup>, el sistema de agrupamiento CDE parece ser el más sencillo.

Los antígenos CDE se heredan independientemente de otros antígenos de grupo sanguíneo y están localizados en el brazo corto del cromosoma 1. Aparentemente, no hay diferencias en la distribución de los antígenos CDE en lo que respecta al sexo, pero, sin embargo, se observan diferencias raciales importantes. Los indios norteamericanos, los chinos y otros pueblos asiáticos son prácticamente todos RH1 (D positivos) (99%). Entre los afronorteamericanos hay una menor incidencia de individuos RH: -1 (D negativos) (7-8%) que entre los norteamericanos blancos (13%). De todos los grupos raciales y étnicos estudiados hasta el momento, los vascos muestran la más alta incidencia de RH: -1 (negatividad D) (34%)<sup>12</sup>.

Los antígenos CDE distintos al D o RH1 tienen baja inmunogenicidad, pero puede ser importante si la mujer embarazada ya ha sintetizado anticuerpos contra ellos. Todas las mujeres embarazadas deben ser sometidas a test de rutina en busca de presencia o ausencia del antígeno RH:1 o D en sus eritrocitos y de otros anticuerpos irregulares en su suero. Barss et al<sup>32</sup> postularon de manera convincente que esto necesita hacerse solamente una vez durante el embarazo en mujeres RH1 (D positivas).

#### **LA PREVENCIÓN DE LA ALOINMUNIZACIÓN**

La supresión de la inmunización, sin conocer aún con precisión el mecanismo de acción (bloqueo de la respuesta inmunitaria primaria o secuestro extravascular y/o de los hematíes RH1) fue puesta en práctica hace tiempo en diversos países, en Francia por ejemplo desde 1970<sup>13</sup>, gracias a la inyección de «in-

munoglobulina anti-D» fabricada a partir de plasmas obtenidos de donadores inmunizados contra el antígeno RH1. La inmunoglobulina anti-D es una inmunoglobulina G 7S obtenida por fraccionamiento con etanol en frío a partir de plasma que contenga un alto título de anticuerpos anti-D. Cada dosis proporciona no menos de 300 µg de anticuerpos anti-D, determinado por radioinmunoensayo<sup>12,13</sup>.

La generalización de esta profilaxis ha constituido un progreso decisivo en Obstetricia y Medicina Perinatal, pero 30 años más tarde, los resultados están lejos aún de ser total y enteramente satisfactorios. La razón más importante no es una «eficacia insuficiente» del tratamiento, sino una prevención que no es cualitativa y cuantitativamente aplicada de forma correcta.

Mannessier et al<sup>13</sup>, por ejemplo, comentan que desde el 1 de julio de 1996, han sido puestos en práctica en Francia ficheros regionales que permiten el censo y el análisis de incompatibilidades feto-maternas graves que precisaron un tratamiento transfusional in útero o al nacimiento. Pues bien, el análisis de los datos disponibles muestra que entre las incompatibilidades fetomaternas graves, la inmunización anti-RH1 es debida en más del 30% de los casos a un olvido, probable o cierto, de prevención específica por las «inmunoglobulinas anti-D». Este porcentaje es más o menos estable en todas las regiones francesas<sup>13</sup>. Un porcentaje de fallos similar había sido ya detectado en 1988<sup>33</sup>.

A la vista de estos datos y resultados, parece, pues, fundamental «sensibilizar» y «educar» a las nuevas generaciones de médicos, obstetras y biólogos en el carácter imperativo, en el postparto, en el postaborto y después de cualquier manipulación ovular, de la prevención en las mujeres RH: -1 no inmunizadas anti-RH que tengan un niño RH1 o de grupo sanguíneo RH desconocido. Un especial cuidado debe ser establecido en todos los centros hospitalarios, para poner en práctica todos los medios posibles para evitar el olvido de realizar esta prevención y su adaptación al volumen de la HFM<sup>13</sup>.

### Prevención: mecanismos

Es posible prevenir la inmunización al antígeno D con la administración de IgGRh, antes o poco después de la exposición a células RH1. Hay tres posibles mecanismos de acción desde un punto de vista inmunitario<sup>34</sup>: bloqueo de antígeno (es decir, inhibición competitiva), depuración y desviación del antígeno e inhibición central.

### Inhibición central de la producción de anticuerpo

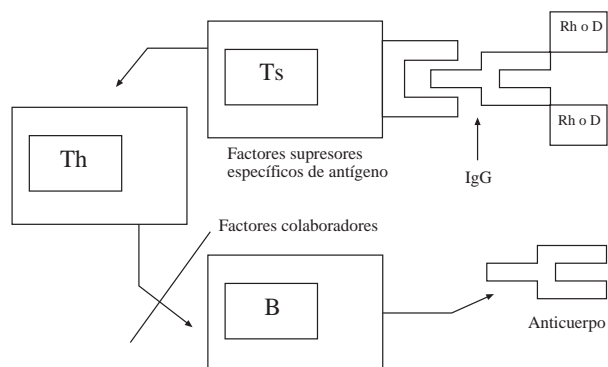


Fig. 1.—El mecanismo teórico que explica mejor los hechos conocidos sobre la profilaxis contra Rh es la inhibición central de la producción de anticuerpo. La reacción inmunitaria al antígeno Rh es modulada por linfocitos electores que la aumentan —células cebadoras: Th— o la suprimen —células supresoras: Ts—. Las células supresoras pueden estimularse por la porción Fc de la IgG en complejos inmunitarios con antígeno Rh para producir sustancias solubles que suprimen el efecto estimulante de los linfocitos colaboradores. Esto bloquea la producción de anticuerpo endógeno contra el antígeno Rh<sup>35</sup>.

### Bloqueo del antígeno-inhibición competitiva

Esta explicación, típica, supone que los anticuerpos administrados de forma pasiva causan supresión al unirse o recubrir sitios antigénicos en los eritrocitos RH positivos (RH1) y tomarlos inaccesibles a los receptores de las células linfoides maternas y que son necesarias para iniciar la reacción inmunitaria. La prueba que objetiva esta postura o teoría establece que una relación de 20 µg de anticuerpo exógeno por mililitro de eritrocitos previene la síntesis de anticuerpo anti-D endógeno aun cuando sólo se una a un porcentaje pequeño de los sitios antigénicos.

### Depuración y desviación de antígeno

Esta teoría postula que el antígeno es alejado del sistema reticuloendotelial (SER), evitando así la formación de anticuerpos. Es posible que la incompatibilidad ABO proteja contra la inmunización por Rh en esta forma, tal y como se comenta en otros ítems de esta revisión. Debido a que otros antígenos, como C y E, que se encuentran en la molécula portadora, también son alejados del sistema inmunitario, el uso de IgGRh debe prevenir la formación de anticuerpos a C y E además de D. Las pruebas de este tipo de inespecificidad sugieren que es posible que la desviación de antígeno participe en cierta forma en la

supresión inmunitaria mediada por antígeno para el sistema Rh.

#### *Inhibición central*

Las respuestas inmunitarias son moduladas en gran parte como un termostato por linfocitos electores que tienen a su cargo aumentar –es decir, ayudar– o abolir –esto es, suprimir– la reacción. Las células supresoras tienen receptores de membrana para la porción Fc alterada de la IgG y pueden ser estimuladas por complejos inmunitarios que contienen IgG. Esto sugiere que es posible prevenir la reacción inmunitaria al antígeno D mediante la generación de células supresoras específicas de antígeno cerca de la época de la exposición a eritrocitos RH1 fetales. En presencia de eritrocitos RH1 fetales, la IgGRh puede generar los complejos inmunitarios que tienen a su cargo la inducción de estas células<sup>34,35</sup> (fig. 1). Esta hipótesis o teoría es consistente con la observación de que la supresión inmunitaria mediada por anticuerpo sólo previene, al parecer, una respuesta primaria y no tiene efecto en la reacción secundaria en pacientes sensibilizadas a Rh.

#### **La prevención en el parto**

Es preciso insistir en que, en cada embarazo, es necesario determinar el tipo sanguíneo y el RH de la mujer y llevar a cabo una selección de anticuerpo tan pronto sea práctico, de tal manera que pueda tratarse de forma adecuada<sup>34</sup> (tabla 1). Si el padre es homocigoto para D, entonces toda su progenie será positiva a D (hijos RH1). Por otra parte, si es heterocigoto, hay un 50% de posibilidad de que cualquier niño determinado de este varón sea RH: –1 y no se vea afectado por la enfermedad hemolítica causada por RH causada por D<sup>34</sup>.

La prevención específica de la aloinmunización contra el antígeno RH1 debe ser, de forma imperativa insistimos, puesta en práctica en toda mujer RH: –1 (RhD negativa) no inmunizado anti-RH1 que da a luz un niño RH1 (RhD positivo).

Lo dicho precisa previamente la determinación de los grupos sanguíneos ABO-RH1 del recién nacido obtenido de una madre RH: –1 y un nuevo control, insisten Mannessier et al<sup>13</sup>, si el recién nacido se etiqueta RM:-1, en razón de la frecuencia de errores de identificación de las muestras de sangre obtenidas en maternidad, por confusión madre-niño, sangre del cordón contaminada por la sangre materna, etc.

**TABLA 1**

#### **VALORACIÓN Y ATENCIÓN DE UNA PACIENTE EMBARAZADA RH: –1 Y DU NEGATIVA NO SENSIBILIZADA<sup>34</sup>**

##### *Fecha de la atención en la gestación*

##### *Primera visita prenatal*

- Determinar el grupo sanguíneo ABO y RH, incluyendo Du.
- Selección de anticuerpo (test de Coombs indirecto).

##### *28 semanas*

- Selección de anticuerpo negativa: administrar 300 µg de IgGRh.
- Selección de anticuerpo positiva: revisar RH del padre y tratar como sensibilizada a RH.

##### *35 semanas (opcional)*

- Selección de anticuerpo negativa (1:4): observar.
- Selección de anticuerpo positiva: tratar como sensibilizada a RH.

##### *Postparto*

- Selección de anticuerpo negativa: administrar 300 µg de IgGRh si el niño es RH1 o Du positivo.
- Selección de anticuerpo positiva: tratar después del embarazo como sensibilizada a RH.

También es necesaria la búsqueda de anticuerpos antieritrocitarios (RAI) en la sangre materna en el momento del parto. El test de Kleihauer en sangre materna obtenida al menos una hora después del alumbramiento.

Freda et al<sup>36</sup>, ya en 1975, resumieron sus 10 años de experiencia con inmunoglobulina anti-D y confirmaron sus observaciones originales de que esta globulina, administrada a las mujeres RH: –1 (Rh D negativas) dentro de las 72 horas subsiguientes al parto es altamente protectora. Se ha comprobado que la IgGRh es eficaz incluso cuando se administra después de ese límite de tiempo elegido de manera arbitraria<sup>34</sup>.

La mayor parte de los casos de inmunización por RH, pues, se pueden evitar si se administra gammaglobulina anti-D a mujeres RH-1 después del nacimiento de un hijo RH1. Se evalúa o calcula que esta forma de prevención o profilaxis tiene una eficacia de un 90%, cuando menos, para evitar la isoimmunización materna. Casi todos los fracasos –posiblemente todos–, al parecer, serían la consecuencia de la producción de anticuerpos antes del parto y, con ello, antes de que se lleve a cabo la profilaxis<sup>8</sup>, puesto que ha quedado ampliamente demostrado que la inmunización por RH puede aparecer antes del parto. De hecho, la inmunización prenatal surge en un 1-2% de las mujeres RH: –1 (Rh D negativo)<sup>8,37-41</sup>.

Para ellas, es evidente, la protección postparto es ineficaz. Incluso cuando se programa de manera correcta y apropiada, alrededor del 0,4% de las pacientes tiene una hemorragia fetomaternal bastante considerable para que 300 µg de IgGRh no sean suficientes para una profilaxis adecuada. Como ideal, debe determinarse el volumen de HFM utilizando alguna de las pruebas de elusión en ácido. Sin embargo, debido a que la incidencia de pacientes que no se protegen con 30 µg es tan baja, es probable que no sea eficaz para el costo seleccionar a todas las mujeres RH: -1 para eritrocitos fetales en el momento del parto. Si se encuentra un HFM considerable, sea en una selección de rutina o porque la sospecha clínica dio lugar a la prueba, está indicada una dosis adicional de IgGRh de 300 µg por cada 15 ml de eritrocitos fetales<sup>34</sup>.

La inyección de inmunoglobulina anti-D debe ser, pues, efectuada en las 72 horas que siguen al parto, a razón de una dosis de 100 µg (en I.V.) para un test de Kleihauer ≤ hematíes fetales/10.000 hematíes adultos<sup>13</sup>.

En las 24 horas siguientes a la inyección de inmunoglobulina anti-D, deben ser efectuados los siguientes exámenes<sup>13</sup>:

- La búsqueda de anticuerpos anti-eritrocitarios (RAI), precisando que ha tenido lugar una inyección de inmunoglobulina anti-D y el dato o búsqueda de aglutininas residuales («anti-D pasivas»). Este examen permite, o debe permitir, poner en evidencia los anticuerpos «anti-D» en exceso en el suero materno.
- Un test de Kleihauer de control si el primero era positivo, para permitir eventualmente la adaptación de la dosis.

Una RAI de control 6 meses más tarde parece recomendable, pues permite la búsqueda de la aparición eventual de anticuerpos anti-eritrocitarios.

La búsqueda de aglutininas residuales es una RAI que debe ser practicada «vis-a-vis» en un aspecto de identificación de 10 hematíes-test<sup>13</sup>. En caso de presencia de anticuerpos anti-RH1, este último será titulado para asegurar que no se trata de un anticuerpo de inmunización activa: el título de un anti-RH1 pasivo no excede jamás a 4 en test indirecto a la antiglobulina por la técnica tradicional en tubo o 15 ng/ml cuando se trata de la medida de la concentración por dosificación semi-cuantitativa en auto-analizador de flujo continuo. El título disminuye aproximadamente a la mitad en tres semanas (teniendo en cuenta la vida media de las IgG1 predominantes en las inmunoglobulinas anti-D), pero el anti-RH1 puede

ser aún detectado en la circulación materna más o menos 4-5 meses, si la búsqueda se efectúa con los procedimientos actuales de filtración<sup>13</sup>.

Un caso confuso es el de la mujer embarazada que se refiere como RH: -1 y Du positiva en un momento tardío del embarazo o después del parto. Ello puede significar que la mujer es en realidad Du positiva (y que no requiere IgGRh) o que es RH: -1 pero que posee un gran número de eritrocitos fetales RH1 en su circulación (y por lo tanto es un candidato para IgGRh). En este caso, es útil contar con información previa sobre el tipo sanguíneo de la mujer cuando no estaba embarazada o al inicio de la gestación. Si hay alguna duda, es mejor comprobar la presencia de eritrocitos fetales RH1 en la circulación materna antes que inclinarse por un administrar IgGRh<sup>34</sup>.

### La prevención durante la gestación

La inyección de inmunoglobulina anti-D debe ser aplicada sin excusa en toda mujer RH: -1 (Rh D negativa) no inmunizado anti-RH1, en las siguientes circunstancias<sup>8,12,13,42,43</sup>:

1. Todo aborto del primer trimestre, espontáneo o provocado, cualquiera que sean la fecha y las circunstancias, debido a que hasta el 2% de las que presentan abortos espontáneos y el 5% de las que tienen interrupciones voluntarias del embarazo se inmunizan si no se les administra inmunoglobulina anti-D. Scott y Ware Branch<sup>34</sup> subrayan que se ha identificado el antígeno D en eritrocitos fetales tan temprano como a los 38 días de la gestación y el riesgo de sensibilización, como decimos, tanto en abortos inducidos como espontáneos es de 2-5%, aunque este porcentaje varía con el tiempo de gestación. El embrión ya tiene circulación hacia las cuatro semanas posteriores a la concepción y, en teoría, podría ocurrir el paso transplacentario de eritrocitos alrededor de las semanas sexta a octava del embarazo. No se ha comprobado bien qué tan temprano y con qué frecuencia ocurre este hecho en realidad y nunca se ha resuelto satisfactoriamente la necesidad de profilaxis después de extracciones menstruales o de abortos espontáneos con huevos enfermos antes de la sexta semana<sup>13,14,34</sup>. No obstante, en tanto se establece con firmeza o seguridad la cantidad mínima de sangre RH positiva necesaria para inmunizar, y dado que no suele conocerse el tipo sanguíneo del embrión o feto, todas las mujeres RH: -1 con cualquier tipo de episodio de aborto deben protegerse con IgGRh cuando el embarazo termina<sup>34</sup>. En opinión de Scott y Ware Branch<sup>34</sup> los preparados disponibles en el mercado de 50 µg de IgGRh prote-

gen contra 5 ml de sangre entera fetal o 2,5 ml de eritrocitos concentrados, por lo que constituyen una profilaxis suficiente contra todas las HFM que ocurren en el primer trimestre de la gestación.

## 2. Abortos tardíos.

3. En forma similar, las mujeres con gestaciones ectópicas o mola hidatiforme deben ser tratadas. Existe una posibilidad similar a la del aborto, de sensibilización en el embarazo ectópico, pero no se sabe con certeza si se requiere IgGRh después de una mola hidatiforme. El análisis histológico de esta última revela eritrocitos fetales no nucleados o vasos fetales en las vellosidades y la mayoría de los autores han encontrado que las células trofoblásticas no contienen antígenos Rh<sup>34</sup>. En un caso, comentado por Scott y Ware Branch<sup>34</sup>, de inmunización por Rh relacionado con una mola hidatiforme, es probable que la causa haya sido en realidad la sensibilización anteparto durante el embarazo siguiente.

4. Biopsia del trofoblasto y amniocentesis. Se ha comprobado la presencia de hemorragias fetomaternas detectables después del 6% de las amniocentesis, dato que ha proporcionado apoyo para establecer que todas las mujeres RH: -1 en las cuales se sospecha un feto RH1 deben recibir inmunoglobulina anti-D después de este procedimiento<sup>12,44</sup>. La amniocentesis para el diagnóstico intrauterino de una enfermedad genética, hay que insistir, supone un riesgo no desdeñable de hemorragia materna y de sensibilización en pacientes RH: -1, incluso cuando la amniocentesis se practica dirigida con ultrasonido<sup>34</sup>. En consecuencia, y en tanto datos adicionales o nuevos muestran que es seguro un protocolo más selectivo, es recomendable que todas las mujeres RH: -1 sometidas a amniocentesis en el segundo trimestre reciben 300 µg de IgGRh. Un riesgo teórico del uso de IgGRh en esta circunstancia y forma es el fenómeno de realce. Este término alude a la facilitación de una respuesta inmunitaria en presencia de una concentración baja de anticuerpo durante la exposición a antígeno. Debido a que la vida media de IgGRh es de alrededor de 25 días, el aumento podría llevarse a cabo en el tercer trimestre a medida que los eritrocitos fetales tienen acceso a la circulación materna. Aunque no se ha comprobado en esta situación el fenómeno de realce inmunológico, es una razón para evitar la dosis más baja de 50 µg de IgGRh en la amniocentesis y asegurar que la paciente reciba una dosis adicional de 300 µg en la semana 28 de embarazo<sup>34</sup>. Incluso en el tercer trimestre, el uso de ultrasonido para la amniocentesis y la ausencia de sangre macroscópica en el líquido amniótico no son, en modo alguno, garantías adecua-

das contra la aparición de eritrocitos fetales en la circulación materna. Si se lleva a cabo el parto en el transcurso de 72 horas, es razonable no suministrar IgGRh durante la amniocentesis y aplicarla, por tanto, inmediatamente después del parto si el neonato es RH1<sup>34</sup>.

5. Punción de sangre fetal.

6. Cerclaje cervical uterino.

7. Versión externa, por lo que tiene de proceso traumático que puede provocar HFM<sup>45</sup>.

8. Muerte fetal in útero.

9. Reducción embrionaria<sup>13</sup>.

10. Metrorragias. Aunque no se conoce el peligro de sensibilización en la amenaza de aborto, y en otros casos de metrorragia, es posible que en estos casos sea más común una HFM. Una forma de controlar esta situación consiste en efectuar una prueba para eritrocitos fetales en sangre materna y administrar IgGRh si se encuentran. Cuando se sigue esta conducta, debe repetirse la IgGRh a la semana 28 de gestación si continúa el embarazo, en tanto que si la gestación culmina en aborto no es probable que se requiera mas IgGRh<sup>34</sup>.

11. Placenta previa. Tal vez también valga la pena buscar eritrocitos fetales en la circulación materna durante ciertas complicaciones obstétricas que aumentan el riesgo de HFM, entre ellas hemorragia antes del parto por placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta, traumatismo abdominal, hidropesía fetal, patrones sinusoidales de la frecuencia cardíaca fetal y muerte fetal inexplicable<sup>34</sup>.

12. Traumatismo abdominal (ya referido).

Habría que añadir que las mujeres RH: -1 (Rh D negativas) que reciben sangre o hemoderivados corren el riesgo de sensibilizarse. Los eritrocitos pueden aportar cantidades masivas de antígeno extraño si las células son RH:1 y su receptor RH: -1<sup>12</sup>. Además, las transfusiones plaquetarias y la plasmaféresis pueden proporcionar suficiente antígeno RH1 como para causar sensibilización, que puede ser prevenida por una inyección de inmunoglobulina anti-D<sup>8,12</sup>. Varios autores hacen hincapié en que cuando existe la duda acerca de si se debe administrar o no inmunoglobulina anti-D, es inexcusable administrarla<sup>12,28,46</sup>.

En tanto que la «supresión» de la inmunización RH con fármacos es de valor muy dudoso y debatible<sup>8</sup>, su «prevención» es de gran valor<sup>8,9,12,13,19</sup>. El desarrollo, fabricación y empleo, desde 1968, de la inmunoglobulina anti-RH (IgRh o IgG anti-D)<sup>47</sup>, constituyen un hito decisivo y definitivo en la medicina preventiva.



La administración de la inmunoglobulina antiRH antes del parto, durante el embarazo, tiene como finalidad suministrar una cantidad de inmunoglobulina anti-D en la circulación materna, suficiente y capaz de eliminar los eritrocitos RH:1 (RH positivos) del feto con la misma rapidez con que penetran e impedir, de este modo, la inmunización durante el parto<sup>8,40</sup>. Bowman y Pollock<sup>38</sup>, aunque la idea parece sugerida por Zipursky e Israels<sup>48</sup> en 1967, consideran, con aplastante lógica, que las mujeres RH: -1 (Rh D negativas) podrían ser protegidas administrando gammaglobulina anti-D durante la gestación. La IgRh siempre debe tener éxito en la prevención de la isoimmunización RH si se administra antes de que ésta se haya iniciado y siempre que se administre la dosis adecuada y suficiente<sup>19,47</sup>.

El grupo, pues, de las pacientes RH: -1 no inmunizadas, y susceptibles de prevención está formado por las primigrávidas y multigrávidas que son RH: -1 y no presentan anticuerpos detectables en la evolución prenatal inicial. Es de gran importancia recordar que todas las mujeres RH: -1 que hayan recibido inmunoglobulina anti-D, en un embarazo o posparto previos, deben someterse a una valoración de anticuerpos en todos los embarazos subsiguientes, ya que la administración previa de inmunoglobulina anti-D no garantiza la prevención de la inmunización en el 100% de los casos<sup>8,11,19,49</sup>.

Si la paciente es RH: -1 y la valoración selectiva de anticuerpos es negativa, es preciso<sup>11</sup>:

- Valorar las posibilidades de que la paciente quede inmunizada.
- Tomar medidas para detectar la inmunización si efectivamente se produce durante el embarazo actual.
- Utilizar profilaxis anteparto y en el postparto inmediato de forma adecuada.

Hay que tener en cuenta que a pesar de que el hecho de respetar las directrices expuestas líneas atrás, de administrar inmunoglobulina anti-D en casos de abortos espontáneos, interrupciones voluntarias de embarazo, gestaciones ectópicas, de amniocentesis, etc., reduce notablemente el riesgo de aloimmunización materna, el problema no se elimina, ya que las posibilidades de que se produzca la sensibilización durante el embarazo son de 1-2%, con independencia de las situaciones referidas, por HFM espontánea, no aparente, antes del parto y antes de la administración postparto de la inmunoglobulina anti-D<sup>8,9,11,19,20,37-40</sup>. Por ello, y para detectar una posible sensibilización, se deben realizar pruebas de valoración de anticuerpos a las 20, 24 y 28 semanas de

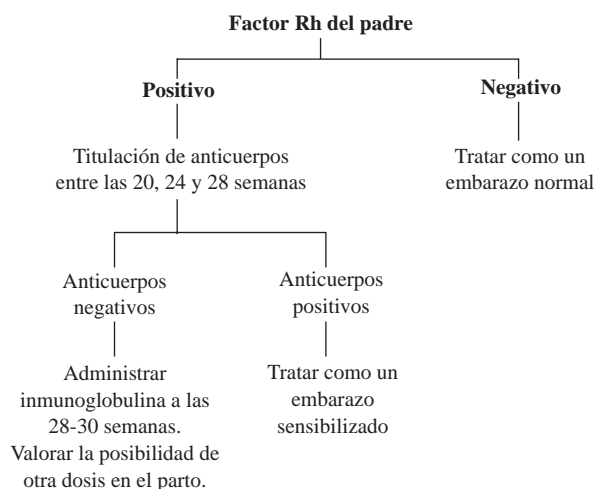


Fig. 2.—Tratamiento de la gestante RH negativa (RH: -1) no inmunizada (modificado de <sup>11</sup>).

gestación. Si alguna de estas valoraciones revela la aparición de anticuerpos anti-D, la paciente, de forma automática, debe ser tratada como gestante inmunizado RH: -1 (Rh-negativa). Si las pruebas de valoración de anticuerpos no muestran evidencia de inmunización, la paciente se incluye en el programa de profilaxis<sup>11</sup> (fig. 2).

Como todas las experiencias clínicas en las que se basó la autorización del uso de IgRh<sup>47</sup> incluían la administración del preparado biológico 72 horas antes del parto, la recomendación inicial fue que debía administrarse una dosis profiláctica intramuscular dentro de las 72 horas posteriores al nacimiento del neonato RH1, con independencia de la compatibilidad AB0<sup>19</sup>. La introducción de la profilaxis con IgRh redujo notablemente la incidencia de inmunización RH. Antes de ella, la incidencia del proceso se cifraba en el orden del 14-16%<sup>16,50</sup>. La administración profiláctica de inmunoglobulina anti-D después del parto redujo la incidencia al 2-3%<sup>16,17</sup>, y aún así el problema no está totalmente erradicado<sup>12,51</sup>.

Al comprobarse que al menos un 1-2% de las mujeres RH: -1 se sensibilizan anteparto<sup>16,19,50</sup>, inmunización que no queda prevenida mediante la profilaxis RH postparto, queda demostrado que es la sensibilización durante el embarazo la causa actual de la mayor cantidad de inmunización RH residual<sup>8,16,19,32,37,39,51-56</sup>.

El punto del cual hemos de ocuparnos, a continuación, es el de la administración de IgRh durante el embarazo, como método de prevención de la inmunización RH. Un trabajo pionero, en este sentido, fue

el de Bowman y Pollock<sup>38</sup>, una vez comprobado, como hemos señalado, que entre el 1-2% de las mujeres RH: -1 se sensibilizaban a pesar de las medidas tomadas (profilaxis) en el postparto, en el caso de abortos, amniocentesis, versión, etc. Para evitar la isoimmunización por HFM espontáneos, alejados del término del embarazo, estos autores<sup>38</sup> administraron rutinariamente 300 µg de anticuerpos a todas las mujeres RH: -1 no sensibilizadas a las 28 semanas, nuevamente a las 34 semanas, así como si se practicaba alguna maniobra potencialmente peligrosa, y si el neonato es RH1, se administraba a la madre una tercera dosis después del parto. Esta pauta redujo la incidencia de isoimmunización del 1,8% al 0,07%. Una dosis única alrededor de la semana 28 probó ser prácticamente tan eficaz como las dos dosis gestacionales anteparto, y solamente 2 de 1.799 mujeres RH: -1 (0,11%) desarrollaron inmunización anti-D a pesar de la profilaxis antenatal<sup>38</sup>. La pequeña cantidad de anticuerpo que atraviesa la placenta produce una reacción de Coombs directa débilmente positiva en la sangre del cordón. Sin embargo, ninguno de los niños mostró evidencias de anemia o hiperbilirrubinemia exagerada<sup>38</sup>.

La dosis intramuscular estándar propugnada, pues, es la de 300 µg de inmunoglobulina anti-D hiperinmune entre las semanas 28 y 32 de gestación<sup>7,8,11,19,32,52-57</sup>. Una ampolla de IgGRh (es decir, 300 µg de anti-D) puede suprimir la inmunidad de 30 ml de sangre entera RH1 o 15 ml de eritrocitos concentrados positivos a RH. A fin de reducir al mínimo la morbilidad y la mortalidad de la eritroblastosis fetal por Rh, es esencial identificar y tratar a todas las mujeres con riesgo. La globulina inmunitaria Rh es 100% eficaz inmunológicamente si se administra antes de la sensibilización<sup>34,58,59</sup>.

No obstante, Bowman<sup>19</sup> comenta que dosis de IgGRh de 100-120 µg administradas por otros autores se han mostrado como igualmente eficaces. Mannesier et al<sup>13</sup>, comentando los casos de posible HFM por aborto, gestación ectópica, amniocentesis, cerclaje, etc., y después de haber verificado ex tempore que la paciente no ha desarrollado un anticuerpo anti-RH1, señalan que una dosis mínima de 100 µg de inmunoglobulina anti-D inyectada es suficiente. Comentan<sup>13</sup> que una o más dosis suplementarias, en los casos citados, deben ser administradas ulteriormente en función del test de Kleihauer, que debe ser realizado sistemáticamente, en su opinión, a partir del cuarto mes de gestación. En las 24 horas siguientes a la inyección de esa dosis de 100 µg de inmunoglobulina anti-D, la búsqueda de aglutininas residuales será llevada a cabo y nuevamente efectuada un mes más tarde, siempre

### Globulina inmunitaria Rh antes del parto

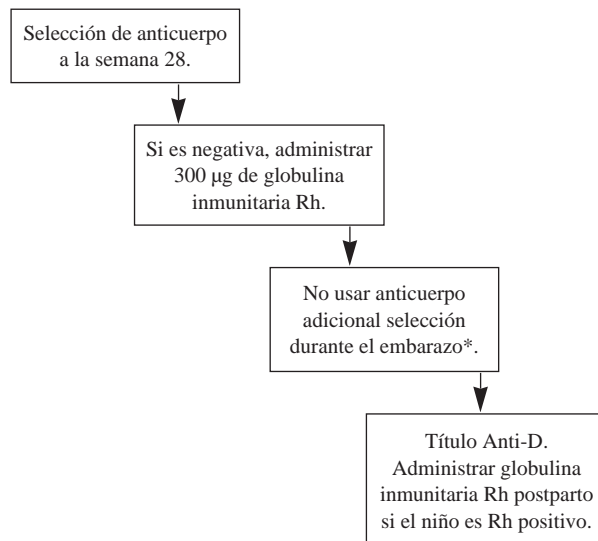


Fig. 3.—Régimen de dos dosis (antes del parto-después del parto) para pacientes RH: -1 no inmunizadas. \* Algunos autores recomiendan obtener un título de anticuerpo anti-D a la semana 35 de la gestación porque un título de 1:4 o más alto representa inmunización activa. Es posible detectar valores más bajos de anticuerpo por la IgGRh circulante<sup>34</sup>.

precisando que la mujer ha recibido una dosis de inmunoglobulina anti-D, la búsqueda de aglutininas residuales será llevada a cabo y nuevamente efectuada un mes más tarde, siempre precisando que la mujer ha recibido una dosis de inmunoglobulina y la fecha de su administración<sup>13</sup>.

Todos los que han trabajado en profilaxis anteparto comunican que la administración de inmunoglobulina en las semanas 28-30 de gestación reduce significativamente la incidencia de inmunización, que queda reducida a menos del 0,5%, unas 80-85 veces menor que si la profilaxis no se hubiera realizado<sup>7,11,19,20,28,34,53,54,56,58-61</sup>.

El criterio, pues, es recomendar la administración de 300 µg de IgGRh a las 28 semanas de gestación a toda mujer gestante RH: -1, no inmunizada, cuya pareja es RH1 o desconocido en lo referente a este grupo. Debido a los peligros del «aumento», que algunos autores consideran real cuando el anti-D circulante está a niveles muy bajos<sup>19,20,38,62</sup>, distintos autores recomiendan administrar una segunda dosis de IgGRh cuando el parto no se ha producido dentro de las 12-13 semanas posteriores a la primera inyección prenatal<sup>19,54,62</sup>. En la figura 3<sup>34</sup> se muestra un protocolo para la administración de IgGRh anteparto. Para Scott y Warre Branch<sup>34</sup> hasta el momento no se

ha resuelto si se requiere un título anti-D a la semana 35 de gestación a fin de identificar a las raras pacientes que podrían sensibilizarse a pesar de la IgGRh antes del parto. Comentan el dato de que este hecho no aconteció en 1.357 embarazos en los que la prueba de Coombs indirecta a la semana 28 fue negativa antes de administrar IgGRh y es extremadamente improbable que un caso similar requiera una intervención activa antes del parto<sup>34</sup>.

En opinión de Scott y Warre Branch<sup>34</sup> es importante saber si la paciente ha recibido en fecha reciente IgGRh si se realiza una prueba cruzada sanguínea en el parto y recordar que el niño puede tener una prueba de Coombs directa positiva débil. Es necesario que todas las pacientes reciban información y que se les proporcione una tarjeta que muestre que ha recibido IgGRh antes del parto, en caso de que sean posteriormente atendidas por un médico diferente o el parto tenga lugar en otro centro hospitalario. Es decir, tal vez no se administraría IgGRh después del parto por diagnóstico erróneo de inmunización por RH basado en una prueba o test de Coombs indirecto positivo por el anticuerpo anti-D circulante<sup>34</sup>.

Por supuesto, y aunque parece obvio, conviene recordar que, con independencia de la dosis de 300 µg administrados alrededor de la semana 28, siendo hasta entonces normal la gestación, deben recibir una dosis suplementaria, igualmente de 300 µg de IgGRh, aquellas pacientes RH: -1 a las que se les practique, por la causa que fuere, una amniocentesis con posterioridad o sufran un proceso hemorrágico o traumático de los comentados líneas atrás<sup>19,34</sup>.

Si se tiene en cuenta que en los países en los que la profilaxis postparto o postnatal es una práctica rigurosa, y la inmunización durante la gestación representa entre el 40-50% de los casos residuales, es fácil comprender que la profilaxis antenatal debe imponerse<sup>7,8,34,53</sup>.

No obstante, antes de continuar, es preciso constatar que hay autores<sup>13</sup> que, fuera de las situaciones que ellos etiquetan de «emergencia» (aborto, amniocentesis, gestación ectópica, metrorragia, etc.), consideran que actualmente, a pesar de la evidencia de la existencia de aloinmunización anti-RH1 en el curso de una primera gestación «normal», no se debe generalizar la prevención antenatal, pues las necesidades en inmunoglobulinas anti-D serían como mínimo dobles, teniendo en cuenta que los citados autores<sup>13</sup> cifran la dosis a inyectar en 100 µg. Por otra parte, subrayan<sup>13</sup>, es conocida la penuria internacional de plasma rico en anticuerpos anti-RH1 «potentes» y la utilización de anticuerpos monoclonales no es actualmente opcional y operativo. Por

estas razones, ante aquellos que muestran decidido interés por la profilaxis antenatal, la misma, en su opinión no debe ser considerada más que cuando<sup>13</sup>:

- Las necesidades en inmunoglobulinas están cubiertas, lo que precisa un esfuerzo colectivo para poder tomar en cuenta la única fuente de plasma rico en anticuerpos anti-RH1 potentes, representada por las mujeres inmunizadas por vía transplacentaria.
- La prevención postnatal, y en particular postaborto, tal como viene siendo aceptada, deberá ser correctamente aplicada por el conjunto de los centros hospitalarios, cuyos laboratorios aseguren los controles pre y postinyección.

Retomando el hilo de nuestros comentarios, parece evidente que los resultados de la profilaxis prenatal, ampliamente documentada y señalada, reflejan una significativa reducción de la incidencias de inmunización. Cuando se comparan los recuentos de Kleihauer en las mujeres que recibieron IgGRh prenatal con los encontrados en mujeres que recibieron únicamente profilaxis postnatal, se observa que el número de test positivos es similar en ambos grupos, pero el número real de células fetales en el suero de las madres es significativamente menor en el grupo de profilaxis prenatal<sup>8,55</sup>. Esto es, posiblemente, debido al aumento de rotura de los eritrocitos fetales RH1 por el anti-D presente<sup>55,63</sup>.

El por qué del uso o utilización de una dosis habitual, para la mayoría de autores, de 300 µg de IgGRh, radicaría en que, puesto que 20 µg de IgGRh protegen contra un 1 ml de hematíes D-positivos, un vial de 300 µg de gammaglobulina protege contra 30 ml de sangre fetal o 15 ml de eritrocitos fetales en la circulación materna<sup>8,12,64</sup>.

Sea cual fuere el protocolo utilizado por cualquiera que fuera la causa, durante el embarazo, después del parto, a todas las mujeres, de forma sistemática, que dieron a luz hijos RH1, se les vuelve a administrar una dosis de IgGRh. No obstante, algunos autores<sup>19</sup> comentan que, cuando el parto tiene lugar dentro de las tres semanas posteriores a la segunda inyección antenatal –en el caso ya comentado de que llegue a administrarse esta segunda inyección profiláctica–, y si no hay datos fehacientes de hemorragia fetal transplacentaria en exceso de 0,1 mg de eritrocitos fetales, no es necesario aplicar una dosis postparto de IgGRh.

Sobre la base de un cálculo teórico respecto a la vida media de la gammaglobulina, se calcula que una única inyección de 300 µg de inmunoglobulina en la semana 28 proporciona una protección de 12 sema-

nas<sup>8,54</sup>. Es decir, teniendo en cuenta la vida media de la inmunoglobulina, se acepta que una mínima dosis de 300 µg deja una dosis residual de 20 µg a las 12 semanas de la inyección<sup>8,54,65</sup>. El nivel residual de IgGRh es importante, porque se ha comprobado que dosis de 10-20 µg de la misma son capaces de inducir inmunización en voluntarias, de forma similar, a pequeñas dosis de células RH1<sup>8,65</sup>.

En resumen, la tasa de sensibilización con la profilaxis con IgGRh exclusivamente postparto se evalúa en 3,5 por 1.000, y añadiendo una dosis de IgGRh anteparto (alrededor de la semana 28) la tasa baja al 2 por 1.000, afirmándose, en opinión de Witter et al<sup>54</sup>, que las raras sensibilizaciones detectadas después de la administración de la dosis de 300 µg de IgGRh en la semana 28 pueden ser el resultado de la desaparición precoz de la globulina anteparto.

Se ha planteado el razonable temor acerca de la posibilidad de transmitir el virus de la inmunodeficiencia humana [HIV; síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)] u otros virus, por medio de hemoderivados como la IgGRh, lo que dio lugar a una investigación por la «Food and Drug Administration» que reveló que todos los virus se inactivan por el proceso de manufactura. La exclusión de los individuos positivos para anticuerpos o antígenos de las distintas hepatitis disminuye significativamente el riesgo de diseminación de estas enfermedades por medio de las diferentes preparaciones de inmunoglobulinas, y el virus de la inmunodeficiencia humana se inactiva, como decimos, por el mismo proceso de fabricación. En Estados Unidos cada año reciben IgGRh más de 350 mujeres y no hay pruebas que relacionen este producto como una fuente de infección de HIV o que hagan cambiar las recomendaciones para su uso<sup>12,34,66,67</sup>.

Scott y Warre Branch<sup>34</sup>, a modo de epílogo, concluyen que las posibles razones de los fracasos clínicos postaborto y postparto incluyen las siguientes:

- a) Falta de tipificación de la sangre de la mujer en la primera visita prenatal (tabla 1) o no ordenar IgGRh cuando está indicado.
- b) Error al registrar el tipo sanguíneo preciso en el historial clínico de la madre y al comunicárselo al facultativo.
- c) Error en la tipificación de la sangre de la madre, el padre o el niño.
- d) No administrar IgGRh cuando se prescribe u ordena.
- e) Hemorragia fetomaterna (HFM) no reconocida durante el parto.

f) Dosis inadecuada de IgGRh para el volumen de la HFM.

g) Rechazo por la paciente.

## CONTROVERSIAS EN TORNO A LA PROFILAXIS INMUNO-RH PRENATAL

A pesar de los buenos resultados obtenidos con el programa y protocolos de profilaxis anteparto, han surgido controversias sobre la conveniencia de dicho programa o protocolos, y las preocupaciones se enfocan hacia la inocuidad y eficacia del programa-protocolos, no tanto al problema de coste-eficacia y, también, al riesgo para las voluntarias en la producción de globulinas<sup>8,16,19,20,28,40,50,61-63,68,69</sup>.

### Riesgos para la mujer

La instauración de un programa de profilaxis prenatal duplica, al menos, el número de dosis que se administra a una madre RH: -1 (madre negativa) (la dosis anteparto y la dosis postparto). Dado que el 40% de los embarazos de mujeres RH: -1 dan como resultado un neonato o producto también RH: -1, tales mujeres han recibido una inmunoglobulina que no precisaban.

Afortunadamente son raras las reacciones a la aplicación intramuscular de la IgGRh, pero se han descrito reacciones adversas en mujeres con deficiencia de Ig A que han sintetizado anticuerpos Anti-IgA e, incluso, casos de anafilaxia grave con estas características<sup>28,32,38,40,48,49,52-56,60-65,68,70-72</sup>.

Las reacciones señaladas surgen porque la inmunoglobulina preparada por el método de fraccionamiento de Cohn con alcohol lleva proteínas heterólogas incluida Ig A<sup>40,47,71,72</sup>. Con el advenimiento del método de intercambio iónico para preparar la inmunoglobulina es posible lograr una enorme pureza con mínima o nula proteína heteróloga<sup>8,47,71,72</sup>.

Otro problema potencial o posible es el de las antioglobulinas inespecíficas, cuya cifra aumenta del 5% calculada al 25% en promedio, en mujeres que reciben IgGRh por vía intramuscular<sup>8,40,71-73</sup>. Se desconoce si la presencia de estos anticuerpos inespecíficos tiene alguna importancia clínica. No obstante, dado que las antioglobulinas inespecíficas son IgG, pasarán de la madre al feto<sup>40</sup>. No existe, como hemos señalado ya, peligro de hepatitis para la mujer con las modernas inmunoglobulinas<sup>12,34</sup> y de SIDA<sup>12,34,65,66</sup>.

Algunos autores oponen como argumento contra la profilaxis prenatal el que la incidencia de inmunización Rh durante el embarazo es baja<sup>68,74</sup>. A este argumento se puede oponer que la prevalencia de inmunización Rh durante el embarazo no es desdeñable (1, 5-2%, en líneas generales), y que la no práctica de profilaxis Rh prenatal es, con mucho, la causa principal de la inmunización Rh residual<sup>8,19,20,37,52</sup>. Actualmente la inmunización Rh durante el embarazo constituye la causa más común de inmunización que conduce a TIV<sup>8,19</sup>.

Conviene recordar, aquí y ahora, algunas recomendaciones expuestas por Cunningham et al<sup>12</sup> referidas tanto a profilaxis inmuno-Rh prenatal y postparto. Recuerdan que se administra de rutina una única dosis intramuscular de 300 µg de IgGRh a todas las mujeres RH: -1, *no inmunizadas*, entre las semanas 28-32 de gestación y, nuevamente, dentro de las 72 horas postparto de un neonato RH1. Recuerdan, además, que hay que suministrar una dosis similar en el momento de practicar una amniocentesis y ante cualquier evento en que haya hemorragia uterina o posibilidad de la misma, a menos que la mujer haya recibido la dosis de rutina de las semanas 28 a 32 muy recientemente. Por último, recomiendan con insistencia que si se registra una HFM masiva, debe administrarse más IgGRh, recordando que una dosis de 300 µg protege a la madre contra una hemorragia de hasta 15 ml de eritrocitos D positivos, es decir, 30 ml de sangre fetal<sup>12</sup>.

Ness et al<sup>75</sup> proporcionaron datos acerca de la incidencia de HFM excesivas, con el consiguiente riesgo para la mujer de inmunizarse a pesar de la administración postparto de IgGRh. Usando una prueba para antiglobulinas por enzima inmunoensayo, estos autores<sup>75</sup> estudiaron 800 madres RH: -1 que habían tenido niños RH1 y encontraron evidencias de hemorragia superior a 30 ml en el 1% de ellas. En otro 5,6% de estos embarazos se observaron HFM de entre 11 y 30 ml. De esta forma, por lo menos el 1%, si no más, de las madres susceptibles hubieran recibido «insuficiente» cantidad de IgGRh si no hubieran sido testeadas. Es importante destacar que estos autores no identificaron ningún factor de riesgo que pronosticara de alguna manera el sangrado en exceso, y recomendaron que todas las mujeres fueran testeadas en el momento del parto<sup>75</sup>. Stedman et al<sup>76</sup>, utilizando la prueba de rosetas para eritrocitos, comunicaron resultados similares.

Siguiendo con sus recomendaciones, Cunningham et al<sup>12</sup> señalan que, en la mayoría de las instituciones hospitalarias, se realiza rutinariamente la prueba de rosetas o alguna similar en muestras de sangre ma-

terna obtenida después del parto, en mujeres RH: -1 que tienen hijos RH1, para identificar a aquellas que requieren una dosis mayor que la estándar de inmunoglobulina anti-D. En las mujeres que potencialmente requieren inyecciones reiteradas de IgGRh -por ejemplo, en caso de hemorragias uterinas repetidas, inexplicadas, en el primer o segundo trimestre- una prueba de Coombs indirecta, si es positiva, permite la confirmación de la existencia de un exceso de anticuerpos proveniente de la última inoculación de inmunoglobulina y evita la necesidad de continuar con la profilaxis<sup>12</sup>.

### Hemorragia fetomaterna (HFM) importante

En el caso de un gran HFM a veces mediante un cuidadoso examen los eritrocitos D positivos pueden ser identificados como grumos en la mezcla de eritrocitos maternos e inmunoglobulina anti-D. Sin embargo, la técnica de elusión ácida para identificar eritrocitos que contienen mucha hemoglobina es mejor para reconocer una HFM importante y evaluar aproximadamente su magnitud<sup>12</sup>.

Cuando se efectúa la prueba de elusión ácida, los eritrocitos ricos en hemoglobina fetal son fácilmente identificables. Un recuento diferencial cuidadoso es útil para estimar con exactitud el porcentaje de células fetales en la sangre materna. A partir de este valor<sup>28,76,77</sup>, puede hacerse una estimación del volumen de eritrocitos fetales en la sangre materna. El volumen calculado se divide por 15 (volumen de eritrocitos neutralizados eficazmente por 300 µg de anticuerpo) y esta cifra proporciona una estimación razonable de la cantidad de ampollas de 300 µg de inmunoglobulina anti-D necesarias para la protección. En la práctica, en casos de HFM, se puede evitar la sensibilización de la madre mediante la inyección intramuscular de la suficiente cantidad de inmunoglobulina anti-D como para proporcionar anticuerpos libres demostrables en suero materno<sup>12</sup>.

### Riesgos para el feto

Los riesgos para el feto, de la profilaxis inmuno-Rh prenatal, incluyen el hecho, difícil de resolver por el clínico, de que la antiglobulina anti-Rh que se aplica a la madre cruce la placenta y origine hemólisis de la sangre fetal. De hecho, no ha constituido un problema. La inyección de IgGRh, por regular, produce títulos de anticuerpos anti-D sólo de 1:1 o 1:2 y, en estos niveles, los fetos no sufren el ataque de hemólisis o de anemia, aunque en pequeño porcentaje

muestra la positividad a la prueba de Coombs<sup>8,9,20</sup>. Witter et al<sup>54</sup> comentan que una dosis de 300 µg de IgGRh no debería producir títulos superiores a 1:4, así que en la práctica clínica el límite superior a los anticuerpos pasivos adquiridos debe ser 1:4.

Una objeción de cierta importancia a la profilaxis prenatal con IgGRh ha sido el mecanismo de potenciación<sup>8</sup>. Es decir, una pequeña cantidad de anticuerpo presente con un exceso de antígeno en el suero de la madre podría ser capaz de aumentar la respuesta inmune de los eritrocitos fetales, facilitando entonces la inmunización en vez de suprimirla<sup>16,19,78</sup>. Aunque se conoce que este mecanismo puede ocurrir, no se han publicado datos acerca del mismo en relación con la profilaxis anti-D antenatal.

El argumento de que la exposición del feto a la IgGRh pasiva (que contiene todos los tipos de IgG) puede afectar su subsecuente estado inmunitario de manera adversa<sup>68</sup>, también carece de fundamento<sup>8,19,20</sup>. Todos los fetos están expuestos a cantidades mucho mayores de IgG extraña producida por sus madres<sup>34</sup>. La IgG materna tiene un efecto protector y no presenta posterior efecto perjudicial<sup>8,34</sup>.

No hay razón para esperar que las pequeñas cantidades de IgG que cruzan la placenta después de que la madre recibe IgGRh vayan a producir un efecto lesivo en el sistema inmunitario fetal y neonatal<sup>8,19,20</sup>. Bowman<sup>19</sup> comunica que no se ha estudiado el estado inmunitario de «sus» 24.000 niños que nacieron después de que las madres recibieran IgGRh prenatal, pero igualmente refiere que no le han sido comunicados efectos adversos.

### Hemorragia materno-fetal

Raras veces, la mujer RH: -1 (D negativa) pudo haber estado expuesta in útero al antígeno D proveniente de su madre y haberse sensibilizado<sup>12</sup>. Como sucede con las hemorragias fetomaternas (HFM), la incompatibilidad de grupos mayores (ABO) ofrece una apreciable protección contra la sensibilización anti D. Jennings y Clauss<sup>79</sup> en un estudio de 105 niños RH: -1 nacidos de madres RH1, detectaron hemorragia maternofetal (HMF) solamente en dos casos. Jennings y Clauss<sup>79</sup> y Bowman<sup>28</sup>, sobre la base de sus amplios y documentados estudios, no creen que la profilaxis con IgGRh esté justificada para neonatos RH: -1 nacidos de madres RH1.

### Problemas inherentes a la producción y al abasto

Los críticos de los programas de profilaxis prenatal mencionan, a menudo, que dichos programas -pro-

tolos- incrementan entre 2-3 veces el consumo de inmunoglobulina<sup>40</sup>.

La inmunoglobulina anti-D (IgGRh) se produce solamente a partir de seres humanos, siendo sus fuentes las mujeres inmunizadas por el embarazo, y así como voluntarios donadores inmunizados<sup>19,40,47</sup>. El plasma de los voluntarios se fracciona por plasmaféresis. Entre los problemas posibles, inherentes a los donadores, se incluyen los riesgos de la transfusión necesaria para provocar la inmunización, como hepatitis, inmunización con antígenos leucocíticos y plaquetarios, e inmunización con antígenos que no son RH1 (D), así como los riesgos implícitos a la plasmaféresis<sup>8,40,74</sup>.

En opinión de Bowman<sup>19,20</sup>, los argumentos en contra de la profilaxis Rh prenatal, debido al riesgo teórico de los donadores por hiperinmunización con eritrocitos RH1<sup>74</sup>, constituyen una falacia. En los 22 años de experiencia personal con hiperinmunización de mujeres estériles inmunizadas con Rh (más de 200 en total), el citado autor nunca encontró efectos adversos<sup>19</sup>. Si se administran eritrocitos incompatibles con D, pero compatibles con C, E, Kell y Fya, agrupados cuidadosamente, es poco frecuente que se encuentre formación de anticuerpos atípicos y, en caso de hallarse, no tiene consecuencias<sup>19</sup>.

Los detractores de la profilaxis antenatal sugieren que las dosis adicionales empleadas originan escasez de abastos y, de este modo, se sustraerán para otras necesidades y se someterán más voluntarios a inmunización<sup>8</sup>. Como respuesta, los partidarios señalan que estos problemas se han «amplificado», si se buscan en todos los donadores de sangre los antígenos que se detectan con mayor frecuencia y los de la hepatitis<sup>40</sup>. Por otra parte, en manos expertas, los riesgos de la plasmaféresis son mínimos<sup>7,8,19,80</sup>.

Algunos autores precisan que las donadoras anti-D inmunizadas representaban, naturalmente, «reservas importantes» en cuanto a la producción de la globulina hiperinmunitaria anti-D (IgGRh), y sugieren que el empleo de mujeres con sensibilización natural como productoras y suministradoras de globulina podrá cubrir las demandas hasta el año 2000, ya sobrepasado, sin necesidad de inmunización activa de voluntarios RH: -1<sup>40,80</sup>.

### Coste-eficacia

Una objeción importante, planteada a la prevención de la enfermedad hemolítica, es su coste, cuestión discutida por no pocos autores: el problema consis-

te en saber si un programa de prevención prenatal tiene una eficacia equivalente, al menos, a su coste<sup>19,40,49,55,81-83</sup>. Es decir, el dilema está en saber si el programa o protocolo actual tiene la suficiente eficacia, con respecto al coste del mismo, para justificar su empleo, ya que hay que resaltar que el programa prenatal es caro y que el programa postparto tiene una elevada eficacia<sup>84</sup> en relación a su coste. No se trata, quede claro, de casos puntuales, específicos y concretos, en los que la profilaxis RH puede ser necesaria y estar justificada, sino que desde un punto de vista social, político y económico se tomen medidas y decisiones sobre la disponibilidad de fondos y la necesidad de programas competentes<sup>8,49</sup>.

Un programa-protocolo de profilaxis prenatal tiene que tener en cuenta las circunstancias específicas del espacio humano en el que se ha de aplicar: la disponibilidad y el coste de la gammaglobulina (IgGRh), prevalencia del factor RH y de la enfermedad por dicho factor en la población, índices de embarazo, eficacia del tratamiento de la enfermedad por RH en el neonato, costes y pronósticos asociados, métodos y costes de detectar y tratar a las posibles embarazadas RH: -1, así como la justificación relativa de los criterios opuestos respecto a la limitación de fondos y recursos disponibles<sup>8,49</sup>.

Los argumentos, pues y como en todo, se esgrimen a favor y en contra. Tovey<sup>85</sup>, por ejemplo, hace dos décadas, calculó que en Inglaterra el coste sería de más de 200.000 libras esterlinas por cada, teóricamente, «producto salvado», sumada cierta cantidad a unas 3.000 libras esterlinas por cada «pequeño protegido» contra la transfusión fetoplacentaria. Excepto en aquellas escasas mujeres que pierden su primogénito, casi todas las que generan anticuerpos para RH fetal procrean dos o más productos vivos, antes de que exista riesgo importante de enfermedad hemolítica<sup>40</sup>. En opinión de Kochenour y Besson<sup>40</sup>, la razón o binomio coste-eficacia debe compararse con los costes de mantener un «producto afectado» en una sala de cuidados intensivos con múltiples exanginotransfusiones y el elevado coste y riesgo de la transfusión intrauterino<sup>8,12,34</sup>.

Nusbacher y Bover<sup>74</sup> cuestionan el uso sistemático de la profilaxis antenatal contra RH, y añaden a los inconvenientes, ya citados, del riesgo de los donadores, el peligro que entraña la plasmaféresis y el riesgo de inmunización, además del elevado coste de los programas.

Bowman<sup>19</sup> subrayó, en 1991, que el coste de IgGRh era de 35 dólares por dosis y, por ello y en su opinión, la profilaxis anti-Rh postparto es uno de los programas de prevención sanitaria más eficaz en rela-

ción con su coste, añadiendo que el coste del medicamento para prevenir un caso de inmunización RH después del parto era cerca de 300 dólares. Como se requiere 1,5 veces más dosis de IgGRh (hay que tener en cuenta que una tercera parte de las madres tratadas tendrán hijos RH: -1)<sup>19,49</sup> para prevenir una séptima parte de casos de inmunización RH, el coste del medicamento era once veces mayor durante el embarazo ( $\pm$  3.300 dólares)<sup>19</sup>. En opinión de Bowman<sup>19</sup> este coste vale la pena cuando se considera que el 25% de los niños afectados consiguientemente estará bajo riesgo de muerte fetal y requerirá múltiples titulaciones de anticuerpos, evaluaciones, amniocentesis y funiculocentesis. La mitad de ese 25%, por otra parte, requiere transfusión intrauterina para sobrevivir<sup>8,12,19,28,34</sup>.

El coste citado de 3.300 dólares resiste la comparación si ésta evalúa el coste correspondiente a las pruebas precisas para detectar una hemorragia transplacentaria fetal masiva durante el parto. Si se tiene en cuenta que se requieren numerosas pruebas de detección para prevenir un caso de inmunización RH debido a hemorragia transplacentaria fetal masiva, es obvio que el coste de dicha detección para prevenir un solo caso de inmunización RH, a causa de hemorragia transplacentaria, es, cuando menos, tan alto y tal vez de mucho más coste económico que el que supone el coste de IgGRh para prevenir un caso de inmunización RH prenatalmente<sup>8,19,28</sup>.

Como todos los criterios de la profilaxis RH prenatal favorecen la práctica de estudios de detección regular y sistemática de hemorragia transplacentaria fetal masiva, la eficacia en relación con el coste no sólo no es un argumento en contra, sino a favor de la profilaxis antenatal<sup>8,19,20,28</sup>, teniendo en cuenta, por otra parte, que la práctica del procedimiento preventivo pre- y postnatal es la razón, incuestionable, del descenso tan importante que la enfermedad hemolítica perinatal ha tenido en los últimos años<sup>86</sup>.

Trolle<sup>55</sup> señaló, en 1990, que en Dinamarca, donde se administran de ordinario 300 µg de inmunoglobulina después del parto, aborto<sup>87</sup> o embarazo ectópico, podría ser establecido un programa que incluyera profilaxis prenatal, dentro de los límites económicos existentes, si los recursos de anti-D se distribuyeran de una forma más selectiva y racional de lo que se hace. Por ejemplo, la dosis administrada después de los abortos, en el primer trimestre, podría ser reducida a 50 µg con la misma eficacia<sup>55,87</sup> y, para reducir aún más la cantidad de inmunoglobulina necesitada, la profilaxis prenatal podría ser restringida a las primíparas<sup>55</sup>.

En el análisis del binomio coste-eficacia, que comentamos, algunos autores<sup>49</sup> sugieren que una variación posible es, como ya lo hacen otros autores, hacer el tratamiento prenatal únicamente en primíparas. El argumento, con carácter intuitivo, es que debe tener mayor eficacia, en relación al coste, tratar más primíparas que múltiparas, porque las primeras se quedarán embarazadas más veces en el futuro. Analizando, en primíparas y múltiparas, el citado binomio coste-eficacia, parece concluirse que el tratamiento de las primíparas puede salvar el doble de vidas que el tratamiento del mismo número de las segundas<sup>49</sup>.

Otra variante programática, o de protocolo, podía ser el tratamiento prenatal sólo en mujeres con «partenaire» RH1, o, tal vez, sólo en aquellas con «partenaire» RH1 homocigoto<sup>49</sup>. El argumento, intuitivo, es el mismo: cabría esperar que tales restricciones produjeran un mejor equilibrio del coste-eficacia del programa. Torrance y Zipursky<sup>49</sup> analizaron tres posibilidades: 1) tratar mujeres con independencia del tipo sanguíneo del esposo-partenaire; 2) tratar sólo mujeres con esposo-partenaire RH1, y 3) tratar únicamente mujeres con esposo-partenaire RH1 homocigoto. En la interpretación de los resultados concluyeron que si se conoce el RH del esposo-partenaire, que es lo común y habitual, resulta mejor tratar sólo a las mujeres con pareja RH1, y que no tiene objeto o utilidad el genotipo del RH de la pareja RH1, puesto que el coste del procedimiento del laboratorio, con frecuencia, excede, el coste de la profilaxis prenatal<sup>49</sup>. Si se desconoce el RH de la pareja no merece la pena identificarlo; simplemente es mejor hacer la profilaxis anteparto<sup>49</sup>. Estos autores no olvidan, en sus consideraciones sobre el coste-eficacia, los problemas de la calidad de vida de un superviviente con enfermedad hemolítica, que indudablemente será peor y más costosa que la de un neonato sano<sup>19,20,88,89</sup>. Del amplio estudio de Torrance y Zipursky<sup>49</sup> parece concluirse que, al menos en su medio, la profilaxis prenatal de todas las embarazadas RH: -1 es lo bastante eficaz, respecto a su coste, como para justificar su empleo.

Los distintos países o regiones que se enfrenten a la decisión de auspiciar un programa de profilaxis prenatal deben analizar su situación según los métodos de evaluación económica que dispongan y los comparen con los beneficios que se deriven de tal programa.

## EPÍLOGO

Mannessier et al<sup>13</sup> comentan que, desde 1970, disponemos de medios que permiten reducir conside-

rablemente la frecuencia de aloinmunización de madres RH: -1 que dan a luz un hijo RH:1. A la vista de los resultados observados, hasta la actualidad, parece fundamental, o al menos importante, sensibilizar a las nuevas generaciones de médicos, obstetras y biólogos del carácter imperativo, en el postparto y en el postaborto, de la prevención en madres RH: -1 no inmunizadas anti-RH1 que paren un hijo RH1 o de grupo sanguíneo RH desconocido<sup>13</sup>. En todos los establecimientos sanitarios, pues, deben establecerse las medidas pertinentes para evitar el olvido de la realización de esta prevención y su adaptación al volumen de la HFM<sup>13</sup>.

Numerosas formas de actuación pueden ponerse en práctica. Se puede recurrir a encuestas regionales realizadas, sobre este tipo de prevención, cuyos resultados deben ser publicados y difundidos a todos los implicados en el tema. O bien, igualmente, insistir, por parte de los laboratorios de inmunohematología, en la necesidad de inyectar a todas las mujeres, que reúnan las condiciones, IgGRh, así como publicar a posteriori los resultados<sup>13</sup>. Como subrayan Mannessier et al<sup>13</sup>, otros modos o métodos de acción pueden ser elegidos, que sólo el resultado es el que cuenta. Con la llegada de un nuevo milenio, la ausencia de prevención de la inmunización al antígeno RH1 en una mujer RH: -1, cuando la misma es necesaria, debe ser considerada como una falta médica muy grave<sup>13</sup>.

No cabe duda que la profilaxis antenatal con IgGRh es notablemente eficaz para hacer descender los casos de sensibilización durante el embarazo. Constituye, hoy en día, el estándar adecuado del cuidado obstétrico en el problema RH y un estándar importante en el conjunto de la medicina perinatal. Los riesgos de dicho programa para la madre y el feto son mínimos y, en un futuro predecible, parece ser que el abastecimiento de la IgGRh va a ser el adecuado.

Existe en no pocos obstetras y perinatólogos, la impresión generalizada de que la profilaxis prenatal es el único medio por el cual se puede reducir eficazmente, a su mismo nivel, la aloinmunización RH y la enfermedad hemolítica del neonato. Insistimos, los médicos que obvien o descuiden practicar la profilaxis prenatal lo hacen en detrimento de su propia ética y, lo que es más grave, en detrimento de sus pacientes.

## EL PROBLEMA DEL ANTÍGENO D<sup>u</sup>

Un problema importante a considerar es el del antígeno D<sup>u</sup>. Las únicas mujeres D<sup>u</sup> positivas con riesgo



de formar anti-D son las portadoras de un antígeno Ro (D) de tipo mosaico, es decir, carentes de una o varias piezas o determinantes antigénicos de complejo antigénico D<sup>7,8,12,16,90</sup>. En otras palabras, el antígeno D representa más un grupo de determinantes antigénicos que un antígeno único, y las células D<sup>u</sup> positivas parece que reflejan un antígeno D incompleto con una densidad antigénica menor sobre la superficie celular<sup>16</sup>.

Por ello, hasta cuando hay que proporcionar profilaxis de rutina con inmunoglobulina anti D (IgGRh) a las mujeres D<sup>u</sup> positivas constituye un tema de debate<sup>12</sup>. Bowman<sup>28</sup> cita 5 casos, entre 750.000 embarazos, en los cuales una madre D<sup>u</sup> positiva produjo anticuerpos anti-D. Por fortuna en ninguno de ellos el feto se afectó gravemente.

Está claro que estas células D<sup>u</sup> positivas pueden producir una respuesta de anticuerpos en un receptor D-negativo (RH: -1). En consecuencia, todas las madres RH: -1 cuyos hijos sean D<sup>u</sup> positivo deben recibir profilaxis con IgGRh. Cunningham et al<sup>12</sup> son especialmente categóricos: si existe alguna duda acerca del tipo de antígeno D, debe administrarse inmunoglobulina. En ocasiones, como hemos señalado, algunas personas D<sup>u</sup> positivas producen anti-D<sup>7,8,12</sup>.

Si bien el tema no ha sido del todo aclarado, con mayor frecuencia la madre D<sup>u</sup> positiva no recibe la IgGRh<sup>7,8</sup>. Si se dispusiera de una prueba o reactivo capaz de distinguir, por una parte, hematíes D de hematíes D variante y, por otra, hematíes D<sup>u</sup> de hematíes D<sup>u</sup> variante, parecería ser adecuada la profilaxis<sup>7</sup>. Pero ese o esos reactivos no existen. Ahora bien, el laboratorio debe distinguir con claridad los hematíes D<sup>u</sup> positivo de las HFM superiores a 30 ml<sup>91</sup> de los eritrocitos con prueba de Coombs directa positiva por anticuerpo y de los artefactos de laboratorio<sup>7</sup>.

Perkins<sup>92</sup>, después de subrayar que algunos individuos RH1 expresan una forma debilitada del antígeno, que llama D débil o D<sup>u</sup>, remarca que estas personas podrían categorizarse por error como RH: -1 si se utilizan pruebas poco sensibles. Esta situación adquiere importancia en la evaluación de dadores de sangre, dado que los eritrocitos con un fenotipo D<sup>u</sup> (D débil) categorizados en forma errónea como RH: -1 podrían inmunizar un receptor realmente RH: -1. Por el contrario, la clasificación errónea del receptor con un fenotipo D<sup>u</sup> (D débil) no tiene importancia clínica. Dado que es posible utilizar pruebas de tipificación del RH de diferente sensibilidad en distintas situaciones, en el transcurso del tiempo pueden aparecer ciertas discrepancias que consternan a los pacientes. La ubicación categórica errónea de una mujer embarazada con un fenotipo D<sup>u</sup> o D débil

como RH: -1 tienen moderada importancia clínica: esta mujer podría recibir innecesariamente inmunoglobulina Rh (IgGRh) prenatal, pero, en general, será clasificada con RH1 cuando se le evalúe por una hemorragia considerable en el momento del parto<sup>92</sup>.

Hay más. Un subgrupo muy pequeño de personas, algunas de ellas con un fenotipo D<sup>u</sup> o D débil, sólo poseen una fracción del antígeno RH (D parcial) y pueden formar anticuerpos contra epítomos ausentes que reaccionen como anticuerpos anti-D en las pruebas convencionales. En unos pocos casos, estos anticuerpos provocan enfermedad hemolítica del recién nacido. Esta situación podría prevenirse mediante la administración de IgGRh. Sin embargo, la identificación de los individuos con un antígeno D parcial requiere la evaluación con varios sueros inusuales y este procedimiento sería eficaz por su alto costo. En consecuencia, no se recomienda el estudio sistemático de las personas con fenotipo D<sup>u</sup> (D débil) para establecer si poseen antígenos D parciales<sup>92</sup>, aunque hay autores que subrayan la importancia de investigar el facto D<sup>u</sup> no sólo en el parto, sino, al menos, una vez durante el embarazo<sup>7,16</sup>.

El término *prueba D<sup>u</sup>* designa una prueba de tipificación de antígeno basada en el uso de anticuerpos anti-D y una metodología similar a la de la IAT (prueba antiglobulina indirecta). Las personas con el fenotipo D<sup>u</sup> o D débil se definen operativamente como los individuos en los que es necesario realizar esta prueba para demostrar la positividad RH. Los progresos en la tipificación RH han determinado que cada vez menos personas se incluyan dentro de esta categoría<sup>92,93</sup>.

## COMENTARIO FINAL

Los anticuerpos del sistema RH casi siempre se forman en respuesta a la presencia de eritrocitos extraños y provocan la destrucción de los eritrocitos in vivo. Esta destrucción no involucra al complemento y, por lo tanto, sus consecuencias clínicas en el ser humano son relativamente leves. No obstante, los anticuerpos anti-RH son causa de la forma más grave de enfermedad hemolítica del recién nacido, proceso que, junto con el alto grado de inmunogenicidad del antígeno D, confiere extraordinaria importancia clínica a estos anticuerpos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ballantyne JW. The Diseases and Deformities on the Fetus. New York, Oliver and Boyd 1892-1895.

2. Diamond LK, Blackfan KD, Baty JM. Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn. *J Pediatr* 1932;1:269-72.
3. Landsteiner K, Weiner A. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proc Soc Exp Biol Med* 1940;43:223-5.
4. Levine P, Kartzin KM, Burnham L. Isoimmunization in pregnancy: Its possible bearing on the etiology of erythroblastosis fetalis. *JAMA* 1941;116:825-7.
5. Finn R, Clarke CA, Donohoe W, Mc Connell PB, Sheppard PM, Lehane D et al. Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease. *Br Med J* 1961;1:1986-9.
6. Freda VJ, Gorman JG, Pollack W. Successful prevention of sensitization to Rh with an experimental anti-Ah gamma, globulin antibody preparation. *Fed Proc* 1963;22:374-9.
7. De la Cámara C, Madoz P, Arriete R, Omeñaca F, Cabero LI. Situación actual de la eritroblastosis y otras aloimmunizaciones. En: Cabero Roura LI, editor. *Perinatología*. 1. Barcelona, Salvat; 1986; p. 453-83.
8. Sánchez-Aparicio S, Conde del Teso MP, Castro B, Pereira J, Cardenoso L, et al. Supresión prenatal de la inmunización Rh. Profilaxis inmuno-Rh prenatal. *Clin Invest Gin Obst* 1995;22:215-26.
9. Bowman J. Suppression of Rh-immunization. A review. *Obstet Gynecol* 1978;52:385-93.
10. Barss VA, Benacerraf BR, Frigoletto FD, Greene MF, Penso C, Saltzman DH, et al. Management of immunized pregnancies by use of intravascular techniques. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:932-7.
11. Arias F. Eritroblastosis fetal. En: Arias F, editor. *Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo*. 3ª ed. Madrid, Harcourt Brace; 1997. p. 115-31.
12. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV, et al. Enfermedades y lesiones del feto y del recién nacido. En: Cunningham FG, MacDonald PC, Gant MF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV, et al editores. *Williams Obstetricia*. 20ª ed. Buenos Aires, Panamericana; 1998; p. 901-39.
13. Mannessier L, Alie-Daram S, Roubinet F, Valat AS, Depoortère MH, Fournié A, et al. La prevention de la Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né: il faut agir! *J Gynecol Obstet Reprod Biol* 2000;29:441-4.
14. Mannessier L, Valat AS, Codaccioni X, Puech F, Huart JJ. La surveillance immuno-hématologique des femmes enceintes. *Rev Gynecol* 1994;2:425-30.
15. Levine P, Stetson RE. An unusual case of intra-group agglutination. *JAMA* 1939;113:126-7.
16. Beeson JH. Incompatibilidades de los grupos sanguíneos. En: Gleicher N, editor. *Medicina Clínica en Obstetricia*. Buenos Aires, Panamericana; 1989; p. 1331-8.
17. Rote NS. Pathophysiology of Rh-isoimmunization. *Clin Obstet Gin* 1982;25:243-53.
18. González González A, Herrero F, Álvarez Charines E, de la Cámara C. Eritroblastosis fetal. En: Cabero Roura LI editor. *Riesgo elevado obstétrico*. Barcelona, Masson 1996; p. 97-107.
19. Bowman JM. Supresión prenatal de la aloimmunización Rh. *Clin Obst Gin. México, Interamericana* 1991;34:285-92.
20. Bowman JM. Hemolytic disease (erythroblastosis fetalis). En: Creasy RK, Resnik R, editores. *Maternal-fetal medicine: principles and practice*. 2ª ed. Philadelphia, WB Saunders Company; 1989; p. 613-55.
21. Jackson GM, Scott JR. Aloimmune conditions pregnancy. *Baill Clin Obstet Gynecol* 1992;6:541-3.
22. Slunga-Tallberg A, Wessman M, Von Koskull H, Ylinen K, Gahmberg K, Knutilla S. Outcome of nucleated erythrocytes in peripheral blood of pregnant women. *Ann NY Acad Sci* 1994;731:226-8.
23. Bowman JM, Pollock JM, Biggins KR. Antenatal studies and the management of haemolytic disease of the newborn. En: Bowman JR, Pollock JM, Biggins KR editores. *Methods in hematology*. London, Churchill-Livingston 1988;2,3:129-50.
24. Bowman JM, Pollock JM. Failures of intravenous Rh immune globuline prophylaxis: an analysis of the reasons for such failures. *Transf Med Rev* 1987;1:101-12.
25. Mollison P, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*. 9th edit. Oxford, Blackwell Scientific Publications; 1993.
26. Kanhai HHH. Management of severe red cell immunization in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;422:90-5.
27. James LS. Shock in the newborn in relation to hydrops. En: Robertson JG, Dambrosio F, editores. *International Symposium on the Management of the Rh Problem*. *Annali Obstetricia Ginecologia* 1970;(Suppl):193-203.
28. Bowman JM. Controversies in Rh prophylaxis: Who needs Rh immune globulin and when should it be given? *Am J Obstet Gynecol* 1985;15:189-93.
29. Brossard Y, Bignozzi C, Mulliez N. Le groupage érythrocytaire sur hématies extraites des fragments biopsiques de trophoblaste par la technique immuno-or-argent. En: Brossard Y editor. *Diagnostic et prise en charge des affections foetales*. I. Paris, Arnette; 1986. p. 211-42.
30. Murray S. The effect of Rh phenotypes on severity in haemolytic disease of the newborn. *Br J Haematol* 1957;3:143-51.
31. Murray S, Knox EG, Walker W. Rhesus haemolytic disease of the newborn and the ABO blood groups. *Vox Sang* 1965;10:6-11.
32. Bars VA, Frigoletto FD, Konugres A. The cost of irregular antibody screening. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:428-32.
33. Huchet J. La prévention de l'immunisation Rhésus par immunoglobulines anti-D. *La revue du praticien* 1988;1:1-7.
34. Scott JR, Ware Branch D. Trastornos inmunológicos del embarazo. En: Scott JR, Di Saia Ph J, Hammond CB, Spellacy WN editores. *Danforth. Tratado de Obstetricia y Ginecología*. 8ª ed. McGraw-Hill Interamericana 2000; p. 381-410.
35. Kochenour NK, Scott JR. Rh isoimmunization in pregnancy. En: Scott JR, Rote NS editores. *Immunology in obstetrics and gynecology*. Nonwalk, CT: Appleton-Century-Crofts 1985; p. 145-201.

36. Freda VJ, Gorman JG, Pollack W, Bowe E. Prevention of Rh haemolytic disease: Ten years' clinical experience with Rh immune globuline. *N Engl J Med* 1975;292:1014-7.
37. Bowman JM, Chown B, Lewis M, Pollock JM. Rh-immunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. *Can Med Assoc J* 1978;118:623-7.
38. Bowman JM, Pollock JM. Antenatal Rh prophylaxis: 28 week gestation service program. *Can Med Assoc J* 1978; 118:627-30.
39. Davey MG, Zipursky A. Mc Mater Conference on Prevention of Rh Immunization. 28-30 september 1997. *Vox Sang* 1979;36:50-64.
40. Kochenour NK, Beeson JM. The use of Rh-immune globuline. *Clin Obstet Gynecol* 1982;25:283-92.
41. Bowman JM, Pollock JM, Penston LE. Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. *Vox Sang* 1986;51:117-21.
42. Brossard Y, Poissonnier MH, Chavihié J. Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire. En: Brossard Y, Poissonnier MH editores. *Immunologie de la reproduction*. Paris, Flammarion 1990; p. 333-72.
43. Sebring ES, Polesky EF. Foetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transf* 1990;30:344-57.
44. Blajchman MA, Mandsley RF, Uchidal A, Zipursky A. Diagnostic amniocentesis and fetal-maternal bleeding. *Lancet* 1974;1:993 (letter).
45. Boucher M, Rinfret D, Varin J. Feto-maternal hemorrhage after external cephalic version. An overestimated risk. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:3349-53.
46. Freda VJ. Hemolytic disease. *Clin Obstet Gynecol* 1973; 16:72-8.
47. Bowman JM. Ventajas de la administración intravenosa de la inmunoglobulina contra Rh. *Clin Obst Gin México, Interamericana* 1982;25:363-70.
48. Zipursky A, Israels LG. The patogénesis and prevention of Rh immunization. *Can Med Assoc J* 1967;97:1245-8.
49. Torrance GW, Zipursky A. Coste-eficacia de la prevención prenatal de la inmunización por Rh. *Clin Perinatol. México, Interamericana* 1984;11:277-92.
50. Berry SM. Isoinmunización eritrocitaria y enfermedad hemolítica fetal. En: Gleicher N, Buttino E, Elkayan U, Evans MI, Galbraith R, Gall S, et al. *Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo*. 3ª ed. Buenos Aires, Panamericana 2000; p. 249-60.
51. Chavez GF, Mulinare J, Edmonds LD. Epidemiology of Rh haemolytic disease of the newborn in the United States. *JAMA* 1991;265:3270-5.
52. Blajchman M, Zipursky A, Bartsch FR, Hermann M, Eklund J, Nevanlinna HR. Rh immunization during pregnancy. *Vox Sang* 1979;36:50-3.
53. Torey LAD, Townley A, Sterenson BJ, Taverner J. The Yorkshire antenatal anti-D immune globulin trial in primigravidae. *Lancet* 1983;2:244-6.
54. Witter FR, Shirey R5, Nicol SL, Ness PM. Postinjection Kinetics of antepartum Rh immune globuline. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:784-6.
55. Trolle B. Profilaxis immuno-Rh prenatal con 300 µg de inmunoglobulina anti-D en la semana 28 de gestación. *Acta Obstet Gynecol Scand (ed esp)* 1990;3:146-8.
56. FIGO. Prevention of D isoimmunization. ACOG Technical Bulletin Number 147-October 1990 (Replaces number 79-August 1984). *Int J Gynecol Obstet* 1992;37:53-6.
57. Margulies M, Voto LS Margulies M. Enfermedad hemolítica perinatal. En: Pérez Sánchez A, Donoso Siña E, editores. *Obstetricia*. Santiago de Chile, Mediterráneo 1992; 373-6.
58. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of D isoimmunization. Technical bulletin nº 147. October 1990.
59. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of isoimmunization in pregnancy. Technical bulletin nº 227. August 1996.
60. Berger GS, Keith L. Utilization of Rh prophylaxis. *Clin Obstet Gynecol* 1982;25:67-76.
61. Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transf Med Rev* 1982;2:129-50.
62. Mollison PL. Can primary immunization be antigenized by passively administered antibody? En: Frigoletto FD Jr, Konugres AA editores. *Rh haemolytic disease: new strategy for eradication*. Boston, GK Hall Medical Publishers 1982; p. 161-92.
63. Hermann M, Kjellman H, Ljunggren. C. Antenatal prophylaxis of Rh immunization with 250 µg anti-D inmunoglobulin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;(Suppl):124-6.
64. Pollack W, Ascari WQ, Kochesk RJ, O'Connor RR, Ho TY, Tripoldi D. Studies on RH prophylaxis. I. Relationship between doses of anti-Rh and size of antigenic stimulus. *Transfusion* 1971;11:333-9.
65. Clarke A, Donohoe WTA, McConnell RB. Ruther experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease. *Br Med J* 1963;1:979-84.
66. Centers for Disease Control. Lack of transmission of human immunodeficiency virus through Rh<sub>0</sub> (D) immune globuline (human). *MMWR* 1987;36:728-30.
67. Misbah SA, Chapel HM. Adverse effects of intravenous inmunoglobulin. *Drug Saf* 1993;9:254-9.
68. Hensleigh PA. Preventing these isoimmunization: antepartum Rh immune globulin prophylaxis versus a sensitive test for risk identification. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146: 749-55.
69. Peddle LJ. Asistencia prenatal de la mujer sensibilizada por Rh. *Clin Perinatol. México, Interamericana* 1984;11:261-76.
70. Bowman JM. Transplacental hemorrhage after abortion. *Lancet* 1970;1:1108-9.
71. Dudley D, Daynes R. The immune system in health and disease. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1992;6:393-8.
72. Silver RM, Branch DW. The immunology of pregnancy. En: Creasy R, Resnik R, editores. *Maternal fetal medicine*. 3ª ed. Philadelphia, WB Saunders 1998; p. 115-43.
73. Vos GH, Shapiro M, Burgess BJ, Vos A. A comparative study of antiglobulin antibodies and residual anti-D between recipients of intramuscular anti-D inmunoglobulin and intravenous plasma anti-D. *Vox Sang* 1987;24:33-8.

74. Nusbacher J, Bove JR. Sounding board. Rh immunoprophylaxis: is antepartum therapy desirable? *N Engl J Med* 1980;303:935-7.
75. Ness PM, Baldwin ML, Niebyl JR. Clinical high-risk designation does not predict excess-fetal-maternal hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:154-9.
76. Stedman CM, Baudin CJ, White CA, Cooper ES. Use of the erythrocyte rosette test to screen for excessive fetomaternal hemorrhage in Rh-negative women. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1363-8.
77. Samadi R, Miller D, Settlege R, Gviazda I, Paul R, Goodwin TM. Massive fetomaternal hemorrhage and fetal death: Is it predictable? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:391-6.
78. Contreras M, Mollison PL. Rh immunization facilitated by passively-administered anti-Rh? *Br J Haemat* 1983;53:153-9.
79. Jennings ER, Clauss B. Maternal-fetal hemorrhage: its incidence and sensitising effects. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131:725-30.
80. Scher V, Frey-Wettstein M. Anti-D hyperimmunoglobulin: a study of swiss requirements. *Schweiz Med Wochenschr* 1979;109:222-6.
81. Tovey LAD, Taverner JM. A case for the antenatal administration of anti-D immunoglobulin to primigravide. *Lancet* 1981;1:878-81.
82. Lim OW, Fleischer AA, Ziel HK. Reduction of Rho (D) sensitization: a cost-effective analysis. *Obstet Gynecol* 1982;59:477-80.
83. Adams MM, Marks JS, Koplan JP. Cost implications of routine antenatal administration of Rh immune globulin. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:633-8.
84. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Regulación de las respuestas inmunitarias. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS editores. *Inmunología celular y molecular*. 3ª ed. Madrid, McGraw-Hill Interamericana 1999; p. 234-53.
85. Tovey GH. Should anti-immunoglobulin be given antenatally? *Lancet* 1980;2:466-8.
86. Llaca Rodríguez V, Fernández Alba J. Enfermedades inmunológicas y hemáticas. En: Llaca Rodríguez V, Fernández Alba J, editores. *Obstetricia Clínica*. México, McGraw-Hill Interamericana 2000; p. 157-72.
87. Gjode P, Moulvad I, Jorgensen J. Low dose rhesus immunoprophylaxis after early induced abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982;61:105-6.
88. Richings J. Later progress in infants who received transfusions in utero for severe rhesus haemolytic disease. *Lancet* 1973;1:1220-3.
89. Ellis ML, Hey EN, Walker W. Neonatal deaths in babies with rhesus immunization. *Q J Med* 1979;48:211-25.
90. Konugres AA, Poleky HF, Walker RH. Rh immunoglobulin and Ph-positive D variant mother. *Transfusion* 1982;22:76-7.
91. Scott JR, Warenski J. Tests to detect and quantitative fetomaternal bleeding. *Clin Obstet Gynecol* 1982;25:277-82.
92. Perkins JT. Tratamiento transfusional. En: Gleicher N, Butтино L, Elkayam U, Evans MI, Galbraith RM, Gall SA, et al editores. *Tratamiento de las complicaciones médicas del embarazo*. 3ª ed. Buenos Aires, Panamericana 2000; p. 1407-26.
93. Lizza C, Myers J, Gindy L. Blood groups. En: Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, editores. *Clinical Practice y Transfusion Medicine*. 3d ed. New York: Churchill Livingstone 1996; p. 201-39.

Correspondencia:

L. C. Tejerizo López

Varillas 16-18, 1º C

37001 Salamanca

E-mail: tejerizo@hotmail.com