

MARCO REGULATORIO PARA EL CONTROL INMUNOHEMATOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA PERINATAL EN LA REPÚBLICA ARGENTINA

Dr. Oscar Walter Torres*

Introducción

La enfermedad hemolítica perinatal por isoimmunización Rh (EHP Rh) ha sido descrita como un modelo ideal en la medicina perinatal puesto que muestra la integración del mecanismo patológico, etiología, modificaciones fisiopatológicas, medidas de tratamiento y sobre todo acciones de prevención.

El feto provoca una respuesta inmune materna generando anticuerpos que, cruzando la placenta producen aglutinación y hemólisis de los eritrocitos fetales, proceso patológico que es factible de ser prevenido con gammaglobulina hiperinmune Anti-Rh (IgG Rh) o tratado en el caso que este proceso se hubiera desencadenado.¹

Se ha estimado que en el **5% de las parejas existe incompatibilidad Rh**; sin embargo, la aplicación masiva de la inmunoprofilaxis (IP) con globulina anti-D ha conducido a una significativa reducción del número de casos de esta enfermedad. En la actualidad se estima que es de 6/10.000 nacidos vivos. La sensibilización por anti-D es la causa del 80-90% de las enfermedades hemolíticas clínicas del feto y recién nacido.²

Según *Bowman*, el riesgo de inmunización por Rh está entre un 1,5 y 2% si el feto es Rh positivo y ABO incompatible con la madre; del 2% si una mujer Rh negativa tiene un aborto espontáneo y entre el 4 y 5% si tiene una interrupción provocada.³

En nuestro país la EHP sigue siendo una importante causa de morbimortalidad fetal y neonatal. La persistencia del número importante de casos puede explicarse porque, entre otras causas, el **aborto** sigue siendo ilegal y porque si bien se conocen y se recomiendan aplicar normativas internacionales relacionadas con la IP, no existen programas nacio-

nales que aseguren la provisión gratuita de gammaglobulina anti-D. Tampoco hay algoritmos de consenso para los controles inmunohematológicos de la gestante y del neonato.

Marco regulatorio para el control inmunohematológico de la EHP

La EHP siempre ha sido motivo de preocupación entre los obstetras y pediatras, mientras que los conocimientos científicos que la Medicina Transfusional pudiera aportar no han sido considerados lo suficiente en el momento de elaborar normas o guías para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad.

Es así como existen guías y recomendaciones sobre los controles inmunohematológicos a efectuar en gestantes y neonatos pero sin el consenso y el aporte científico de cada una de las especialidades involucradas en esta patología.

En los últimos cuatro años el Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación ha elaborado guías para optimizar la atención de la salud materno-neonatal. En la **Guía para la Práctica del Cuidado Preconcepcional y del Control Prenatal**,⁴ se recomienda efectuar a las embarazadas el grupo sanguíneo, el Factor Rh y la IP pre y postnatal con 300 ug de IgG Rh, que se extiende a los abortos, embarazos ectópicos, amniocentesis y biopsia de vellosidades coriónicas. La **Guía para el Mejoramiento de la Atención Post-aborto**⁵ indica administrar 1 ampolla de IgG Rh si la paciente es Rh negativo y la **Guía para la Atención del Parto Normal en Maternidades Centradas en las Familias**,⁶ considera que se debe determinar en una muestra de sangre de cordón el grupo sanguíneo ABO, Rh y la prueba antiglobulinica directa sólo a los hijos de madre Rh negativo. No se menciona sobre la importancia de efectuar la investigación de anticuerpos irregulares séricos en todas las gestantes, o de efectuar la prueba antiglobulinica directa a todo

* Unidad de Hemoterapia, Hospital Materno-Infantil Ramón Sardá. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

neonato, independientemente del Factor Rh materno. Es decir, que se minimiza la EHP por anticuerpos diferentes del anti-D, algunos de los cuales puede tener una significación clínica similar a este anticuerpo.

El 13 de junio de 2006 el Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, considerando lo establecido en el Art. 3f del Decreto Reglamentario 1338/04 de la Ley Nacional de Sangre 22.990/89 aprobó por Resolución N° 865/2006 las **Normas Técnicas y Administrativas de Hemoterapia**.^{7,8}

En estas Normas quedan claramente establecidas las funciones del Médico Especialista en Hemoterapia y del Técnico en Hemoterapia relacionadas con la EHP, así como los estudios inmunohematológicos a efectuar en la terapia transfusional de los neonatos, los controles inmunohematológicos pre y postparto de gestantes y puérperas, neonatos y además la inmunoprofilaxis de la EHP por anti-D.

A continuación, se transcriben en forma resumida los capítulos de las Normas referidos a la EHP:

Normas administrativas

Funciones del Médico Jefe del Servicio de Hemoterapia

a) Tareas Asistenciales

- Estudia a la embarazada: ejecutando o supervisando las pruebas de compatibilidad matrimonial, de compatibilidad materno-fetal. Analiza e interpreta resultados.
- Previene la Enfermedad Hemolítica Perinatal (mediante estudio y educación de la embarazada).
- Participa en el equipo multidisciplinario que efectúa la transfusión intrauterina y la exanguinotransfusión.
- Realiza inmunoprofilaxis anti D.

Funciones del Técnico en Hemoterapia

a) Tareas Asistenciales

- Detecta e identifica anticuerpos irregulares, interpreta los resultados e informa los hallazgos al profesional Médico Especialista.
- Realiza e interpreta técnicas inmunohematológicas alternativas, bajo algoritmos que surgen de recomendaciones de probado valor científico.
- Participa en la indicación de la inmunoprofilaxis anti-D, realizando la cuantificación de la hemorragia fetomaterna u otro método de comprobado valor científico.

Según Bowman, el riesgo de inmunización por Rh está entre un 1,5 y 2% si el feto es Rh positivo y ABO incompatible con la madre; del 2% si una mujer Rh negativa tiene un aborto espontáneo y entre el 4 y 5% si tiene una interrupción provocada.³

Normas técnicas

T.9. Aspectos particulares del receptor neonatal

Se analizará una muestra inicial pre-transfusional para determinar el grupo ABO anfigenos A, B y AB, y el D. Para determinar el grupo ABO, serán necesarios los reactivos anti-A, anti-B y Anti-AB. El D se determinará según establece la Norma.

Se podrá utilizar el suero o plasma del neonato o de la madre para realizar la investigación de anticuerpos irregulares.

Se podrá omitir la repetición de la determinación del grupo ABO y D durante el resto de la hospitalización del neonato.

Si la prueba inicial para detectar la presencia de anticuerpos irregulares es negativa, no es necesario hacer la prueba cruzada con los glóbulos rojos del donante para la transfusión inicial o para las siguientes. La repetición de las pruebas se podrá omitir durante el resto de la hospitalización del neonato.

Si la prueba de detección inicial de anticuerpos pesquisa la presencia de anticuerpos irregulares clínicamente significativos, se prepararán unidades para transfusión que, o bien no contengan el correspondiente antígeno, o bien sean compatibles por prueba cruzada terminada en fase antiglobulínica, se procede de ese modo hasta que el anticuerpo no se detecte en el suero o plasma del neonato.

Si un neonato que no es del grupo 0, va a recibir glóbulos rojos que no son grupo 0 y no son compatibles con el grupo ABO de la madre, (o se desconoce el agrupamiento ABO materno), se deberá realizar una prueba en el suero o en el plasma del neonato para detectar anticuerpos anti-A o anti-B.

Los métodos de estudio incluirán una fase antiglobulínica utilizando células del donante, o reactivos de células A o B.

Si se detecta anti-A o anti-B, se transfundirán glóbulos rojos que carezcan de los antígenos ABO correspondientes.

Los componentes celulares destinados a receptores neonatales de menos de 1.200 g deberán ser seleccionados o procesados para reducir el riesgo de infección por citomegalovirus cuando el neonato o la madre fueran anti-CMV negativos o si esta información fuera desconocida. Se utilizarán componentes CMV negativos o leucorreducidos dentro de las 24 hs de obtenidos, por medio de filtros específicos.

Se recomienda irradiar los componentes que reciban estos neonatos.

Se tendrán procedimientos escritos que indiquen como fraccionar, con los métodos accesibles a cada institución, los hemocomponentes que se utilizan en estos pacientes para disminuir la exposición a múltiples donantes.

La sangre destinada a exanguinotransfusión y para otros procedimientos donde se realiza cambios de volemia, deberá ser compatibilizada.

Para realizar una exanguinotransfusión a un neonato afectado por incompatibilidad ABO se deberá emplear plasma compatible con los glóbulos del neonato. Los glóbulos rojos a administrar deberán ser compatibles con el suero materno o con el eluido globular del neonato.

Si para la exanguinotransfusión se utiliza sangre conservada con soluciones aditivas (Adsol, nutricel, SAG-Manitol) se recomienda retirar la solución aditiva para evitar la administración excesiva de manitol en un corto tiempo. Asimismo, se recomienda irradiar los componentes que se utilicen.

Transfusión intrauterina: la frecuencia y volumen del componente a transfundir es responsabilidad del equipo médico tratante con participación del médico hemoterapeuta.

Se debe usar concentrado de glóbulos rojos de grupo 0, que no sean incompatibles con los anticuerpos maternos. Los componentes utilizados deberán estar leucorreducidos e irradiados.

En lo que hace a la transfusión de cada componente y/o hemoderivado, su indicación deberá ajustarse a las guías de uso clínico de cada institución.

T.10. Estudio de gestantes, puerperas y recién nacidos

Si el Hospital asiste partos, el Servicio de Transfusión está obligado a realizar el estudio inmunohematológico del total de las pacientes obstétricas.

Asimismo se recomienda mantener una estrecha colaboración con obstetras, neonatólogos, obstétricas, enfermeros y demás integrantes del equipo perinatal local en el manejo de este importante aspecto del cuidado de la salud.

Todas y cada una de las sugerencias vertidas pretenden ser una base que puede ser excedida en la prácti-

Si el Hospital asiste partos, el Servicio de Transfusión está obligado a realizar el estudio inmunohematológico del total de las pacientes obstétricas.

ca de acuerdo a las necesidades de cada Institución. La tipificación ABO y el D y detección de anticuerpos (Acs) en el suero de las mujeres embarazadas debe realizarse rutinariamente para identificar aquellas con riesgo de enfermedad hemolítica perinatal (EHP) y para poder tomar los recaudos necesarios antes eventuales emergencias obstétricas. Los **objetivos del monitoreo inmunohematológico perinatal son:**

objetivos del monitoreo inmunohematológico perinatal son:

- 1) Identificar mujeres embarazadas con riesgo de desarrollar EHP.
- 2) Identificar las mujeres D-Negativo que necesitan inmunoprofilaxis anti-D.
- 3) Disponer rápidamente de sangre compatible para emergencias obstétricas y neonatales.
- 4) Realizar el seguimiento serológico ante la presencia de Acs anti-eritrocitarios durante el embarazo con el objeto de:
 - Identificar el feto que pueda necesitar tratamiento antenatal.
 - Identificar la aparición de Ac eritrocitarios adicionales durante el curso de la gestación y/o inducidos por transfusiones intrauterinas.
 - Predecir si un recién nacido requerirá tratamiento por EHP.

a. Estudios a todas las embarazadas

En el primer examen antenatal (alrededor de la semana 10-16 de gestación), las muestras maternas deben ser tipificadas para ABO, D y detección de Acs irregulares. Cuando ésta última determinación fuera positiva, deberán realizarse pruebas subsiguientes a fin de determinar la especificidad del anticuerpo y valorar su significado clínico.

Aquellas mujeres embarazadas tipificadas inicialmente como D-Negativo serán consideradas D Negativo, realizar la prueba D^u en éstas circunstancias es innecesario y no recomendado. La determinación de Acs ABO inmunes en el suero de la embarazada no es recomendada ya que su presencia ni predice EHP ABO ni causa problemas in útero.

b. Si no se detectan anticuerpos eritrocitarios al inicio

Cuando no se detectan Ac eritrocitarios en la primer consulta, todas las embarazadas serán nuevamente estudiadas entre las semanas 28-36 de gestación.

Cuando no se detectan Ac eritrocitarios en la primer consulta, todas las embarazadas serán nuevamente estudiadas entre las semanas 28-36 de gestación.

c. Si se detectan anticuerpos antieritrocitarios al inicio

Todas las mujeres que presenten anticuerpos al inicio ó antecedentes de haber tenido un neonato afectado de EHP deben ser referidas tempranamente a una unidad especializada **antes de la semana 20 de gestación** para determinar la existencia de anemia/hemólisis fetal, independientemente del nivel de Acs. Cuando un Ac (o Acs) es/son detectado/s en semana 10-16 de gestación, deberán realizarse pruebas subsiguientes en sangre materna a fin de determinar la especificidad, clase, título/score, origen y nivel de anticuerpo/s, y probabilidad de que el mismo resulte en EHP.

d. Mujeres con anti-D

Las muestras de sangre de mujeres con anti-D deben ser controladas al menos mensualmente hasta la semana 28 de gestación y luego cada 2 semanas para monitorear el título/score del Ac e identificar cualquier anticuerpo adicional que pudiera desarrollarse. Cuando se realice transfusión intrauterina, se deberá estudiar previamente el suero materno para detectar Acs adicionales previo al acto transfusional.

La titulación de anticuerpos resulta un procedimiento de laboratorio inherentemente impreciso, el propósito de su empleo radica en poder determinar cuándo iniciar otras formas de monitoreo fetal, como la amniocentesis u otras, con vistas a determinar la necesidad de transfusiones intrauterinas o anticipar el nacimiento. La técnica empleada debe ser en tubo (medio salino, incubación a 37°C y antiglobulínico) Se estandarizarán las pruebas para evitar la variabilidad interoperador.

e. Mujeres con aloanticuerpos anti-eritrocitarios distintos de anti-D

Sólo los Acs IgG son capaces de ingresar a la circulación fetal. La determinación de subclases de IgG cualitativa suele ser engañosa ya que no ha sido comunicada EHP sólo por IgG2 o IgG4. Los Acs anti-eritrocitarios que tienen un componente IgG significativo son detectables por la Prueba de Antiglobulina Indirecta (PAI), y todos los Acs anti-eritrocitarios distintos a anti-D reaccionan bien por esta técnica. Se deberá realizar la titulación empleando hematíes homocigotos para el correspondiente antígeno.

Adsorción del suero con células C+D- (r´r) de manera tal que se demuestre la ausencia de anti-D. Titulación con células C+D- (r´r) y C-D+ (R2R2). De encontrarse con una paciente portadora de anti-

C+G (sin anti-D) el título será invariablemente mayor con los hematíes C+D- (r´r) que con C-D+ (R2R2).

Los Acs reactivos solamente en medio enzimático no suelen tener significado clínico perinatal.

Anticuerpos anti-c y contra el Sistema Kell con o sin otros Acs asociados son los que más probablemente causen EHP lo suficientemente severa como para requerir intervención antenatal. Las mujeres que tienen estos Acs deben ser monitoreadas con la misma frecuencia que aquellas que tienen anti-D, mensualmente hasta la semana 28 y luego cada 2 semanas.

Los Acs anti-Kell (a diferencia de anti-D) parecen causar una significativa supresión de la eritropoyesis más que hemólisis, configurando la anemia aloinmune perinatal (AAP). Por esto, la AAP por anti-Kell no tiene relación con el título del Ac materno, cursa con reticulocitopenia y el Test de Liley no es útil. La Prueba de Antiglobulina Directa (PAD) en el neonato no siempre es positiva.

f. Determinaciones a realizar en el momento del parto

A toda paciente que no fue estudiada con anterioridad, se le deberá realizar la tipificación ABO, D y la detección de Acs irregulares.

En el momento del parto de las mujeres D-negativo, se deberá tomar una muestra de sangre materna y otra de cordón. En la mujeres D-negativo se deberá realizar una prueba que permita determinar la magnitud de la hemorragia fetomaterna (HFM) para poder indicar una dosis adicional de gammaglobulina hiperinmune anti-D cuando sea requerida.

Cuando un RN es D positivo, se deberá realizar una PAD en los hematíes de cordón.

Si la madre es ABO incompatible con el niño y tiene una PAI no reactiva, también deberá investigarse el eluido frente a hematíes de tipo A1 y B, para confirmar la potencial EHP por ABO.

Si la PAD es positiva y se ha excluido la EHP por ABO, en una madre con PAI negativa, se sospechará la presencia de Acs contra antígenos de baja frecuencia.

Todos los neonatos nacidos de madres que tengan Acs anti-eritrocitarios clínicamente significativos deberán ser estrechamente observados.

g. Determinaciones en madres que recibieron inmunoprofilaxis antenatal con anti-D

El anti-D pasivo puede ser detectado en el suero de las embarazadas si se realizan las determinaciones en medio enzimático y PAI hasta 12 semanas o más luego de la administración de la Ig anti-D., dado

que el anti-D pasivo no puede ser diferenciado del aloinmune, la presencia del anti-D residual no indica protección vigente; por lo que si el recién nacido es Rh positivo la madre deberá recibir Ig-Anti-D.

Cuando se detectan Acs diferentes del anti-D en una mujer que recibió inmunoprofilaxis anti-D antenatal, se deberá seguir el protocolo correspondiente:

T.11. Inmunoglobulina hiperinmune anti-D

El antígeno D y la investigación de anticuerpos irregulares séricos deberá ser determinado sistemáticamente en las siguientes circunstancias: embarazadas, púerperas, mujeres quienes hubieran cursado un aborto reciente o hubieren sido sometidas a amniocentesis u otras circunstancias que pudieran provocar una hemorragia fetomaterna.

Si la magnitud de una hemorragia fetomaterna de sangre D positiva ocasiona una reacción de aglutinación en campo mixto durante la tipificación del Ag D, se deberán establecer criterios destinados a prevenir la interpretación errónea de una madre D negativo como D positivo.

La profilaxis con gammaglobulina inmune anti-D puede resultar apropiada en pacientes D negativo que hubieran recibido glóbulos rojos D positivo, incluyendo los contenidos en concentrados de plaquetas o granulocitos.

Toda mujer D negativo no sensibilizada al Ag D deberá recibir globulina inmune Anti-D en las siguientes circunstancias: luego de una amniocentesis, de cualquier otro procedimiento que pudiera causar hemorragia fetomaterna o del fin del embarazo, a menos que el feto fuera D negativo.

Se recomienda la administración profiláctica antenatal de globulina inmune Anti-D en la semana 28 de gestación. Si la inmunoprofilaxis fue inadvertidamente omitida, podría ser útil su administración hasta los 28 días posteriores a la exposición.

Conclusiones

No existen dudas sobre la impronta de la EHP en la salud feto-neonatal de nuestro país. Si bien la IP con IgG Rh ha permitido una disminución de la incidencia, lejos estamos de los logros alcanzados en los países desarrollados. Conocemos de la existencia de normas para la prevención, pero su cumplimiento es parcial o no son lo suficientemente claras como para ser efectivas.

A pesar de la educación médica continua aún

Si la inmunoprofilaxis fue inadvertidamente omitida, podría ser útil su administración hasta los 28 días posteriores a la exposición.

existe desconocimiento entre los profesionales sobre cuáles son los controles inmunohematológicos de las gestantes y los neonatos, así como para la administración de IgG Rh. No siempre las pacientes reciben la información adecuada de parte del equipo de salud.

No menos importante es la falta de profilaxis porque el sistema sanitario no siempre lo provee y porque las

condiciones económicas de las pacientes impiden obtenerla.

El aborto ilegal, condiciona el cumplimiento de las normas para control y prevención de la EHP.

También es frecuente observar que los estudios inmunohematológicos se efectúan en laboratorios generales, no especializados en **Medicina Transfusional**, o si lo son no trabajan bajo un sistema de calidad, existiendo errores de tipificación o en la detección de anticuerpos. Es fundamental para el correcto diagnóstico, control, tratamiento y prevención de esta patología la integración de un equipo médico formado por el obstetra, el neonatólogo y el especialista en Medicina Transfusional. A partir de ello, se deben abrir canales de comunicación entre las sociedades científicas involucradas (obstetricia/ginecología, neonatología/pediatría y Medicina Transfusional) para buscar el apoyo de las autoridades de salud con el propósito de unificar criterios para el control y prevención, así como para generar medidas tendientes a disminuir la incidencia de esta patología y propendiendo a que ninguna madre pueda carecer del beneficio de la IP anti Rh. Está científicamente comprobado que el desconocimiento y/o el incumplimiento de normas para el control y la prevención de la aloinmunización tienen un costo muy superior al del tratamiento pre y postnatales de la EHP ya instalada.

Bibliografía

1. Figueroa PJ, Parra CM, Ruiz FM, Contreras MB, Moretta MS, Sáez CJ, Valderrama CO, Uriz JA. Isoinmunización Rh: Evaluación de la utilidad del doppler de arteria cerebral media en la predicción y manejo de anemia fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003; 68(3):197-206.
2. Frailuna MA, Barrere MB, Rey PL. Guía de práctica clínica: Enfermedad hemolítica perinatal. *Rev Hosp Matern Infant Ramón Sardá* 2002; 21(4):175-179.
3. Bowman JM. Immune hemolytic disease. En: Nathan DG, Orkin SH, ed. *Hematology of infancy and childhood*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1998:53-78.
4. Guía para la Práctica del Cuidado Preconcepcional y del Control Prenatal. Ministerio de Salud y Ambiente

- de la Nación. República Argentina 2003; Pág. 19.
5. Guía para el Mejoramiento de la Atención Post-aborto. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. República Argentina 2005; Pág. 20.
 6. Guía para la Atención del Parto Normal en Maternidades Centradas en la Familia. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. República Argentina 2004; Pág. 72.
 7. Ley Nacional de Sangre N° 22.990. Decreto Reglamentario N° 1338 30/09/04. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. República Argentina.
 8. Normas Técnicas y Administrativas. Resoluc. 865/2006- Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. República Argentina 13 de junio de 2006.