



## GUÍA DE USO ADECUADO DE GLOBULINA ANTI-Rh(D)

### OBJETIVO DE LA GUÍA

- Prevenir la aloinmunización Rh(D) en mujeres Rh(D) negativo en edad fértil y en embarazadas Rh(D) negativo.
- Preservar la globulina anti Rh(D) (Ig anti-D) para usos específicos basados en evidencias clínicas.
- Optimizar el costo del uso del hemoderivado, mediante su adecuada utilización.

### ANTECEDENTES

EL sistema Rh es el sistema de grupo sanguíneo más importante en Medicina Transfusional, después del sistema ABO. El antígeno D es el más inmunogénico. El termino Rh “positivo” o Rh “negativo” define la presencia o ausencia del antígeno D en los glóbulos rojos de un individuo.

Desde mediados del siglo XX se conoce que la administración de preparaciones de inmunoglobulina humana enriquecidas en anticuerpos anti-Rh(D) a individuos Rh(D) negativo expuestos a glóbulos rojos Rh(D) positivo, previene la sensibilización al antígeno Rh(D) y la subsecuente producción de anticuerpos anti-Rh(D).

Cuando una madre es Rh(D) negativo, puede desarrollar anticuerpos anti-D como consecuencia de una hemorragia transplacentaria durante o al término del embarazo de un feto o recién nacido Rh(D) positivo o luego de una transfusión sanguínea con glóbulos rojos Rh(D) positivo, evento que se conoce como sensibilización. En una siguiente gestación, los anticuerpos anti-Rh(D) atraviesan la placenta y producen destrucción de los glóbulos rojos fetales y del recién nacido lo que se denomina Enfermedad Hemolítica del Feto y Recién Nacido (EHFRN), responsable de una alta morbilidad y mortalidad feto-neonatal. Para prevenir el evento sensibilizante y la subsecuente formación de anticuerpos anti-Rh(D) debe administrarse rutinariamente la Ig anti-D en todos los casos de riesgo en los cuales esté indicada.

La administración postnatal de Ig anti-D en madres Rh(D) negativo con riesgo de sensibilización al antígeno D ha logrado una reducción de 90% (de 14% a 1-2%) de la incidencia de inmunización en embarazos Rh(D) incompatibles, en regiones como Norteamérica y Europa, por lo que actualmente es una indicación médica rutinaria en estas pacientes.

Inicialmente la indicación consistió en la administración por vía intramuscular de 100-300 µg de Ig anti-D a toda madre Rh negativo sin inmunización previa a Rh(D), 72 horas después del parto. Existen diversos factores que contribuyen al fracaso de la prevención, pero en 1977 se demostró que un 1,8% de mujeres Rh(D) negativo desarrollan anticuerpos anti-D, aún con profilaxis posnatal debido a pequeñas hemorragias transplacentarias durante el segundo y tercer trimestre de la gestación y se postuló el uso de la profilaxis antenatal, lográndose una reducción adicional de la sensibilización de 0,1-0,2%.

La implementación de protocolos nacionales e institucionales con indicaciones y dosis de Ig anti-D permite mejorar el manejo profiláctico de la incompatibilidad Rh, reducir al mínimo las fallas de prevención y lograr que toda mujer Rh(D) negativo en edad fértil reciba este valioso recurso terapéutico.

### GENERALIDADES DE LA GLOBULINA ANTI-Rh(D) (Ig anti-D)

La preparación de Ig anti-D es una mezcla de plasmas humanos obtenidos mediante plasmaféresis de donantes inmunizados con altos títulos de aloanticuerpos específicos. En la actualidad se obtienen de hombres voluntarios Rh(D) negativo, que son inmunizados y luego estimulados repetidas veces mediante inyección de glóbulos rojos Rh(D) positivo. Las mezclas de plasma son procesadas industrialmente por fraccionamiento mediante precipitación con etanol frío o mediante cromatografía de intercambio aniónico para rendir un producto final que contiene esencialmente IgG humana (principalmente IgG1 y en menor proporción IgG3). Solo una pequeña fracción del total de proteínas presentes en una dosis de Ig anti-D profiláctico corresponde a anticuerpos anti-Rh(D) (entre 50 µg y 300 µg de anticuerpo por cada 50-60 mg de proteínas, dependiendo de la formulación). La naturaleza policlonal de estas preparaciones hace suponer que deben contener una mezcla de anticuerpos anti-Rh(D) con especificidad para la mayoría o la totalidad de los epítopos de la proteína Rh(D), aunque no se dispone de estudios sistemáticos que lo confirmen.

*Mecanismo de acción:* Es posible prevenir la inmunización al antígeno Rh(D) con la administración de Ig anti-D, antes o poco después de la exposición a células Rh(D) positivo. Aunque no está bien esclarecido el mecanismo de acción, se sostiene la hipótesis de eliminación del antígeno por inmunosupresión mediada por anticuerpos, fagocitosis inmune y/o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

## RECOMENDACIONES

- ◆ Realizar tipeaje ABO, Rh y escrutinio de anticuerpos irregulares (Coombs Indirecto) a toda mujer embarazada (independientemente del grupo Rh) en la primera visita prenatal y a las 28 semanas, tanto en la primera gesta, como en las subsiguientes.
- ◆ Si la madre es Rh neg, realizar tipeaje ABO y Rh del padre.
- ◆ Las pruebas de tipeaje ABO, Rh y escrutinio de anticuerpos irregulares (Coombs Indirecto) deben ser realizadas en el laboratorio de un Banco de Sangre.

## INDICACIONES

Paciente Rh(D) neg	INDICACIÓN	DOSIS DE Ig ANTI-D	COMENTARIOS
GESTANTES NO SENSIBILIZADAS (CI neg)	A las 28-30 sem de gestación, si el Padre es Rh(D) pos o desconocido	300 µg IM	
	Parto/Cesárea de Recién Nacido Rh(D) pos, CD negativo	300 µg IM en las primeras 72 horas del puerperio	Cuando se sospecha HFM mayor y existe la posibilidad de cuantificarla mediante citometría de flujo o la prueba de Kleihauer-Betke, administrar dosis adicionales de Ig anti- D, si la HFM es mayor de 30 ml. Si la paciente por alguna razón no ha recibido la Ig anti-D en las 72 horas postparto, administrarla tan pronto como sea posible (hasta 28 días después, aunque puede no ser efectiva).
	Aborto espontáneo o inducido	300 µg IM en las primeras 72 horas del evento sensibilizante.	Si el aborto ocurre antes de 12 sem y no amerita intervención médica (legrado), no se requiere Ig anti-D. En caso de contar con la presentación, en el primer trimestre es suficientemente efectiva la dosis de 50 µg IM.
	Embarazo ectópico, amenaza de aborto, huevo muerto o feto muerto, mola hidatiforme, cirugía intrauterina y trauma abdominal.	300 µg IM en las primeras 72 horas del evento sensibilizante.	En caso de contar con la presentación, en el primer trimestre es suficientemente efectiva la dosis de 50 µg IM.
	Exploraciones o maniobras con riesgo de hemorragia fetomaternal (biopsia corial, biopsia placentaria, amniocentesis, cordocentesis, versión cefálica externa e hipertensión inducida por embarazo (toxemia)	300 µg IM en las primeras 72 horas del evento sensibilizante.	En caso de contar con la presentación, en el primer trimestre es suficientemente efectiva la dosis de 50 µg IM.
NIÑAS, NIÑOS, MUJERES EN EDAD FÉRTIL (CI neg)_NO SENSIBILIZADOS	Receptores de hemocomponentes Rh(D) pos (glóbulos rojos o plaquetas)	20 µg de Ig anti-D por cada mL de sangre.	

neg: negativo; pos: positivo; Sem: semanas; HFM: hemorragia fetomaternal, CD: Coombs directo; CI: Coombs indirecto

## EFFECTOS ADVERSOS

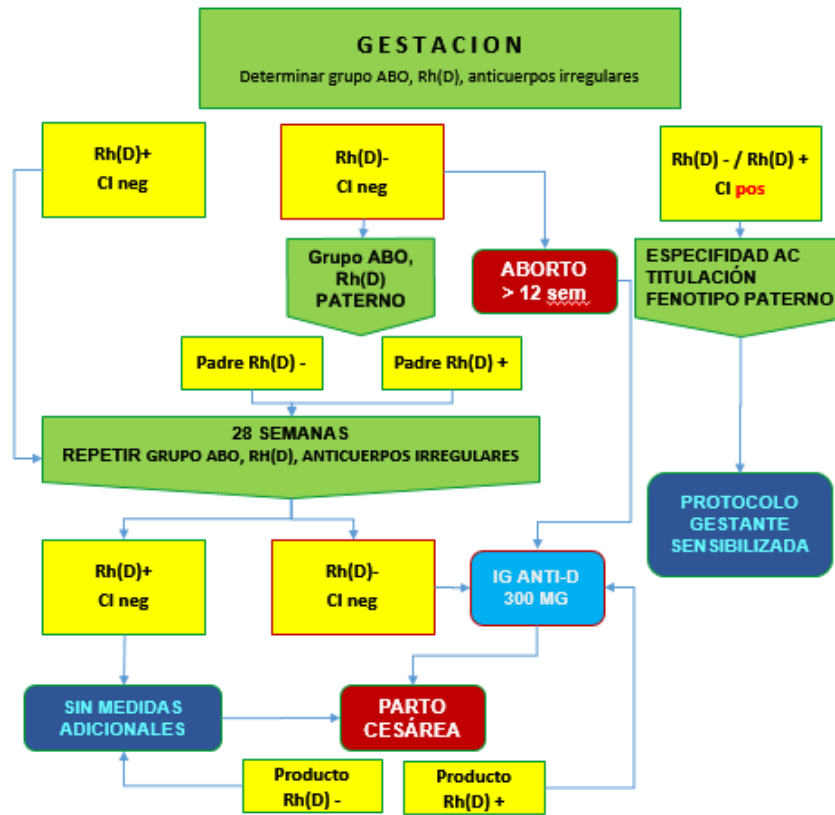
- ◆ Generalmente bien tolerada.
- ◆ Hipersensibilidad

## USOS INADECUADOS

- ◆ Pacientes Rh(D) neg ya aloimmunizadas al antígeno D.
- ◆ Hombres Rh(D) neg

## CONTRAINDICACIONES

- ◆ Hipersensibilidad.



PROTOCOLO DE ATENCIÓN Y PREVENCIÓN DE EHRN

Esta Guía ha sido elaborada por la Comisión Ministerial de Uso Racional de Hemoderivados, con la participación de los siguientes médicos especialistas: Nelly Vásquez de Martínez, Graciela León, Maribel Meléndez, (Sociedad Venezolana de Hematología), Freddy González (Sociedad Venezolana de Obstetricia y Ginecología), bajo la coordinación de Mercedes Vásquez y Christiane Saltiel.

## REFERENCIAS (orden alfabético)

1. ACOG Practice Bulletin. Washington, DC. Prevention of RhD alloimmunization. Number 4. May 1999.
2. Contreras, M. The Prevention of Rh haemolytic disease of the fetus and newborn—general background. British J of Obstetrics and Gynaecol. 1998; 105:7-10
3. Cortés Armando, Muñiz Eduardo y León de G Graciela. En: Inmunoematología básica y aplicada. Primera edición. GCIAMT. 2014. Cap21, 377-398
4. Fung Kee Fung K, Eason E. SOGC Clinical Practice Guidelines. Prevention Of Rh Alloimmunization. J Obstet Gynaecol Can 2003; 25(9):765–773
5. Guía Clínica Isoinmunización. Unidad Clínica de Hematología Fetal, Área de Medicina Fetal, Servicio de Medicina Materno-Fetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona, 2014
6. Karanth L, Jaafar SH, Kanagasabai S, Nair NS, Barua. Anti-D administration after spontaneous miscarriage for preventing Rhesus alloimmunization. 2013 by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2013, Issue 3 <http://www.thecochrane library.com>. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
7. Lee D, Contreras M, Robson SC, Rodeck CH, Whittle MJ. Recommendations for the use of anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis. British Blood Transfusion Society and the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Transfus Med 1999; 9:93-97.
8. McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation .The Cochrane Collaboration and published in TheCochrane Library 2015, Issue 9 <http://www.thecochranelibrary.com>
9. Muñiz E, Oyonarte S, Parra J, Santiago JC. Protocolo de diagnóstico y prevención de la EHRN, Guías de la SETS, Marzo 2008.
10. Stern K, Goodman HS, Berger M: Experimental isoimmunization to hemo-antigens in man. J Immunol. 1961; 87: 189-198.