

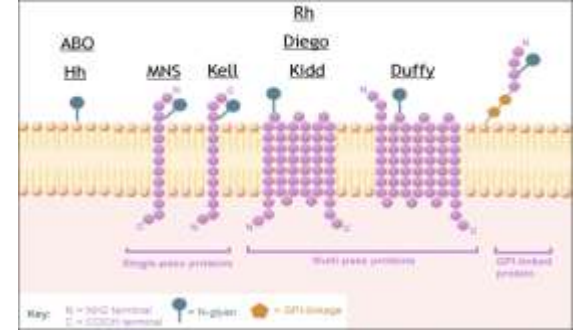
# ISOINMUNIZACION

## Rh

Profesora Lourdes Carrillo Bermúdez  
Servicio de Medicina Materno Fetal

Parte I

# Causas de anemia fetal



*Isoinmunización anti-D*

Isoinmunización anti c, E, Kell

Infección Parvovirus B19, CMV...

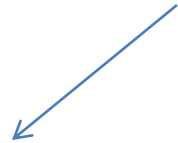
Hemorragia feto-materna

Monocoriales: STFF, muerte intrauterina

Hemoglobinopatías (alfa-talasemia)

# Isoinmunización

Producción materna de anticuerpos tipo Ig G hacia un antígeno de membrana de los hematíes fetales, ausente en la madre y por tanto de origen paterno, como respuesta a una sensibilización previa



Reacción Antígeno Anticuerpo en membrana eritrocitaria



Hemólisis por destrucción de hematíes en SRE



**Enfermedad Hemolítica Perinatal**

# ISOINMUNIZACION Rh

Causa más común de EHP y la más severa

Altamente inmunogénica con gran probabilidad de incidencia

Segunda causa mas frecuente de isoimmunización

Incidencia de 10,6 por cada 10000 NV

Se produce en 17% gestantes Rh D- y feto Rh D+ .Si no se administra inmunoglobulina

- 90% durante parto
- 10% hemorragia feto-materna anteparto

HFM facilitada por diversas situaciones clínicas



# Hemorragia fetomaterna

- Parto, cesárea
- Aborto, mola, E. ectópico
- BVC, amniocentesis, cordocentesis
- Trauma abdominal, hemorragia anteparto, DPPNI
- Versión externa, muerte de 1 gemelo

# MODELO IDEAL EN LA MEDICINA PERINATAL

***INTEGRACION***

```
graph LR; A[INTEGRACION] --- B[Mecanismo patológico]; A --- C[Etiología]; A --- D[Modificaciones fisiopatologías]; A --- E[Medidas de tratamiento]; A --- F[Acciones de prevención];
```

Mecanismo patológico

Etiología

Modificaciones fisiopatologías

Medidas de tratamiento

Acciones de prevención

## EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD PERINATAL E INTRODUCCIÓN DE LAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS Y PREVENTIVAS

Año	1950	1960	1970	1990
MPN x 1000 NV	500	250	80	2
Medida terapéutica	-Transfusión neonatal de glóbulos rojos	-Interrupción del embarazo antes del término -Fototerapia	-TIU intraperitoneal -IgG anti D	-TIU intravascular

Adaptado de: Queenan JT. Rh-D Disease: a perinatal success story. *Obstet Gynecol* 2002;100:405-6. MPN: Mortalidad perinatal. NV: nacidos vivos. TIU: transfusión intrauterina

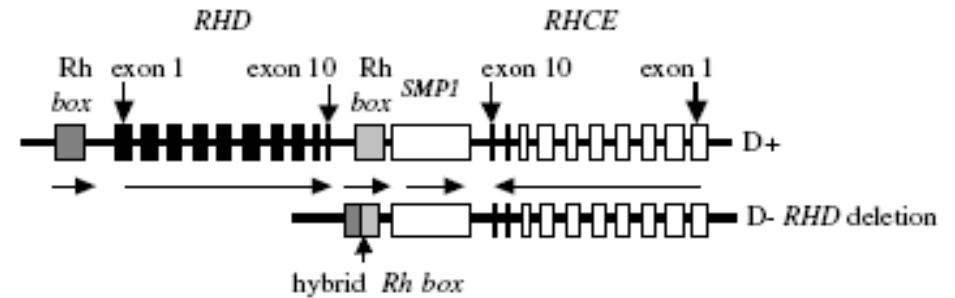
# Isoinmunización Rhesus

La transfusión intrauterina fue el primer método de terapia invasiva en Medicina Fetal (Liley,1961) que ha mantenido su efectividad hasta nuestros días

La isoinmunización Rh ha sido la patología fetal que más se ha beneficiado de la substitución de las técnicas invasivas por métodos diagnósticos no invasivos: el estudio Doppler en el diagnóstico de al anemia fetal (Mari,2000) y el genotipado RHD en sangre materna (Lo,1998)



# Sistema Rh



Es una fosfolipoproteína de fuerte capacidad antigénica, ligado a la superficie de los hematíes.

Compuesto por tres pares de antígenos: Cc, D(d) y Ee ubicados en el brazo corto del cromosoma 1

La presencia del antígeno D determina el grupo "RhD positivo", mientras que su ausencia determina la característica "RhD negativo"

El alelo hipotético "d" nunca ha sido comprobado

# Sistema Rh

Fisher y Race

Nomenclatura	Antígenos					
Race-Fischer	D	d	C	c	E	e
Wiener	Rh0	Hr0	rh'	Hr'	rh''	Hr''
Frecuencia (%)	85	65	70	80	30	98

# Sistema Rh

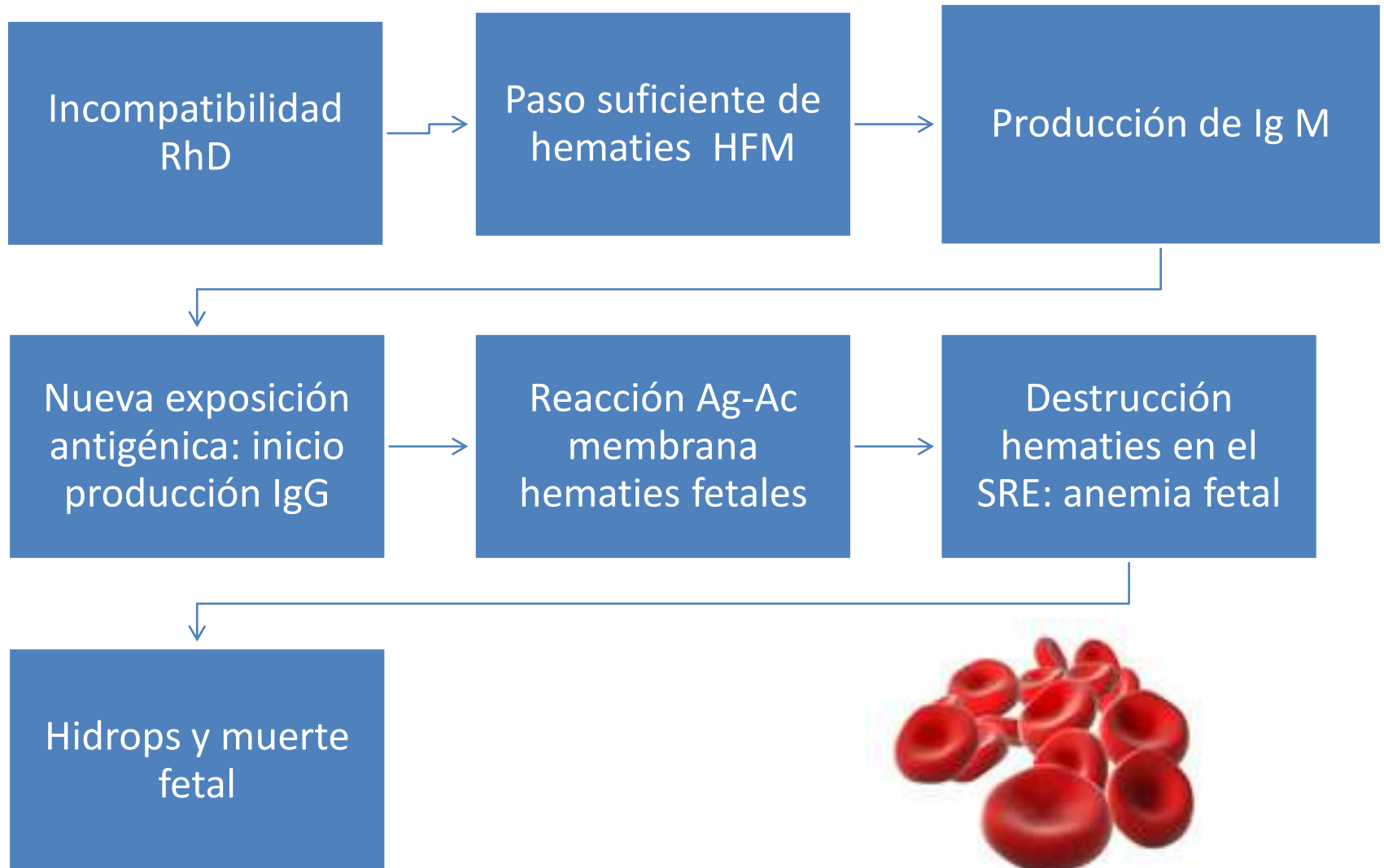
## Du

- Existen individuos Rh-positivo donde el antígeno D tiene poca o incompleta capacidad antigénica y se denominan Du
- Los antígenos Du pueden estimular la producción de anticuerpos anti Rh en sujetos Rh negativos y una madre D positivo con feto D positivo puede ser estimulada para formar anti Rh
- Se duda de la existencia del Ag d que tiene escasa capacidad antigénica
- No se ha encontrado un anticuerpo específico para él

# Causas de isoimmunización

- **Episodio de sensibilización previo**
- Hemorragia feto-materna durante el parto o pre-parto 17 % si no se administra inmunoglobulina
- Transfusión de sangre y hemoderivados
- Intercambio de agujas
- Transplantes de órganos

# Etiopatogenia



# Hemólisis

Anemia severa

Aumento de la bilirrubina

Insuficiencia  
Cardiaca

Hipoxia

Eritropoyesis  
extramedular

Intraútero

Post natal

Derrames capilares

Eliminación  
hacia  
la madre

Inmadurez hepática

Hipertensión portal  
Hipertensión umbilical

Desorganización  
del parénquima  
hepático

Hipoproteinemia

Ictericia neonatal

Disminución de la  
Presión oncótica

Kernicterus

Ascitis/ Hidropesía fetal

**FISOPATOLOGIA  
DE LA EHP**

# EHP por isoimmunización Rh se identifica clínicamente en pocas gestaciones

Existencia de una tasa variable de Ag eritrocitarios

Antigenicidad de los Ag eritrocitarios es variable

Insuficiente paso transplacentario de Ag del feto a la madre o de Ac de la madre al feto

Variabilidad de la respuesta materna

Existencia de una incompatibilidad ABO feto-materna que parece proteger frente a la isoimmunización Rh

# Historia natural

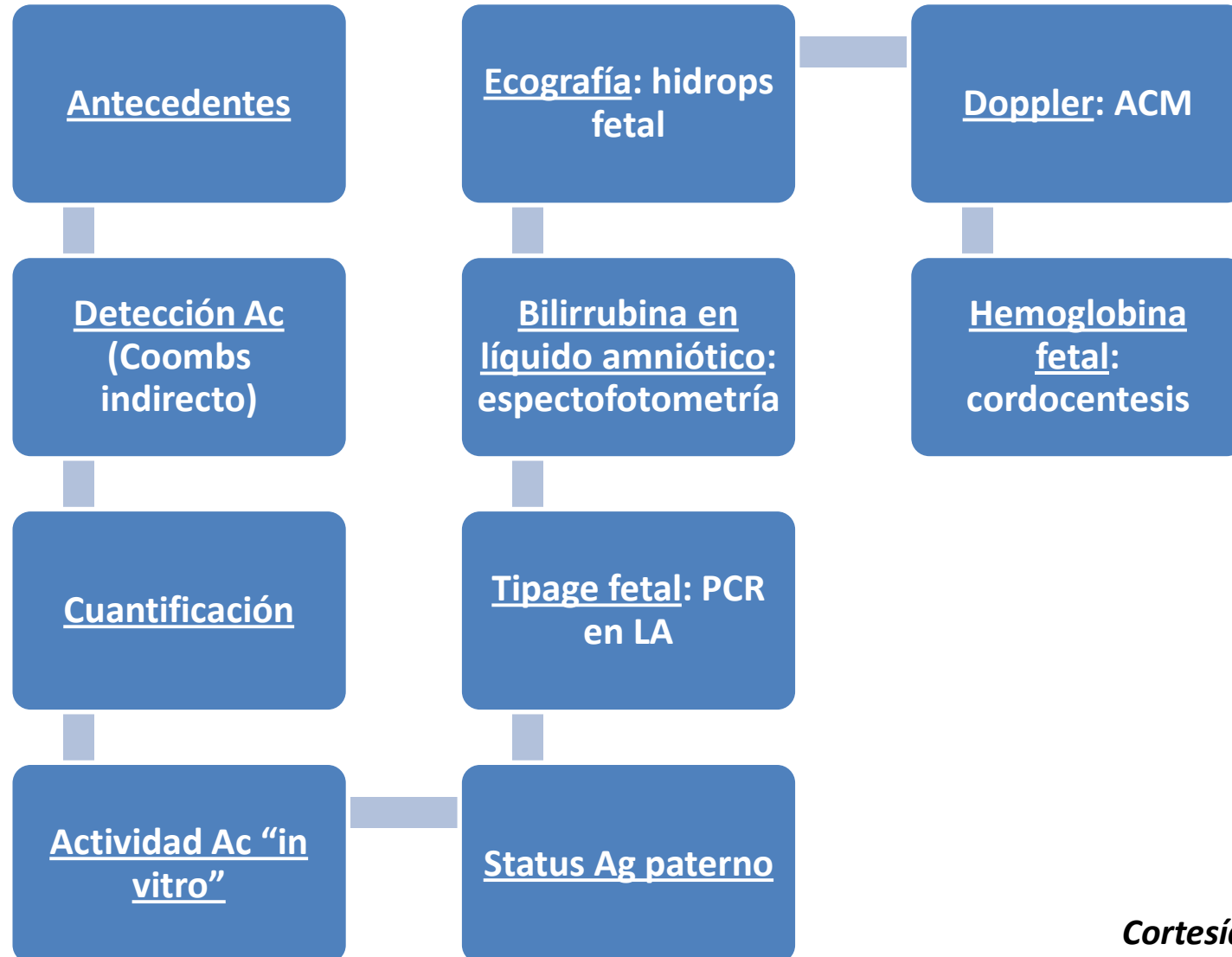
**50% anemia leve o sin anemia**

**25% anemia moderada: kernicterus**

**25% anemia grave: hidrops, muerte perinatal**



# Diagnóstico Anemia Fetal



# Antecedentes

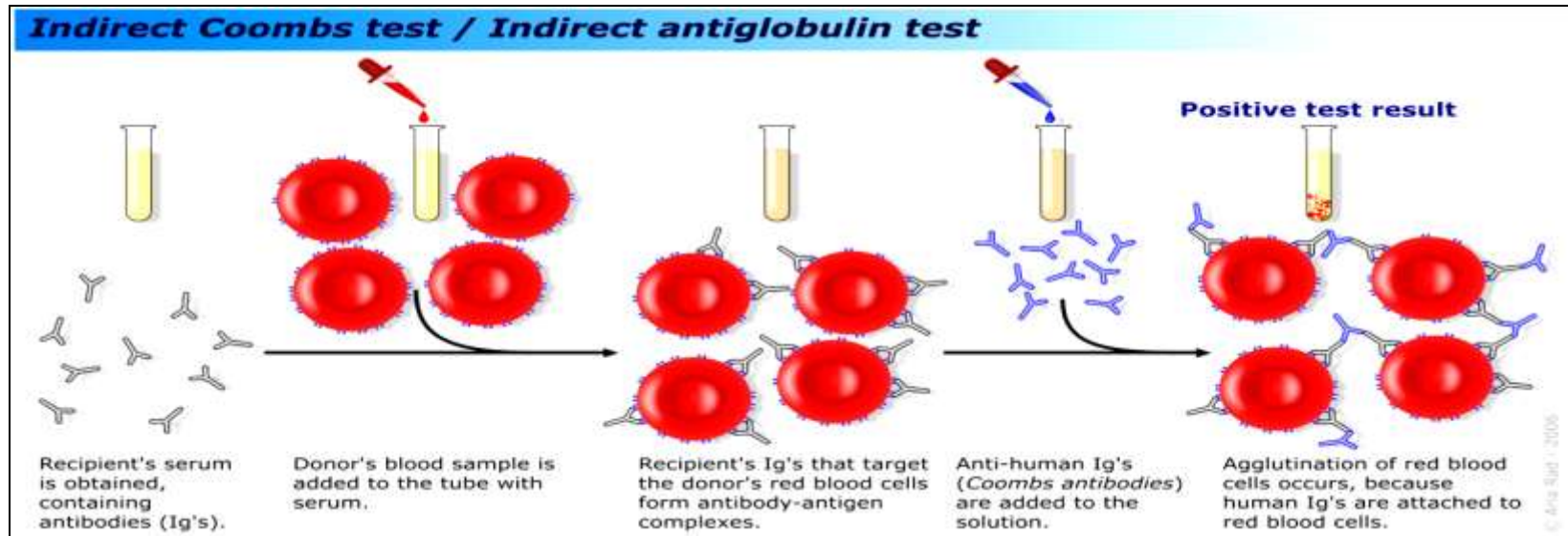
*Progresivamente más severa en embarazos sucesivos*

Historia obstétrica de embarazos previos afectados

Antecedente de transfusiones

La paciente con el antecedente de hidropis o muerte intraútero o neonatal tiene un riesgo de muerte intraútero del 90% en el siguiente embarazo con feto RhD positivo

# Test de Coombs indirecto II



- Valores  $< 1/16$  se relacionan con enfermedad hemolítica fetal leve
- Valores  $> 1/16$  se relacionan con enfermedad hemolítica fetal severa

# “Test de Coombs indirecto”

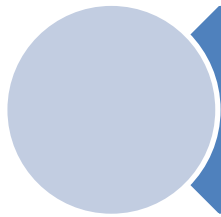
Es uno de los métodos más eficaces y habitualmente empleados para la determinación de inmunoglobulinas

Detecta Ac eritrocitarios irregulares libres en plasma mediante test antiglobulina indirecta

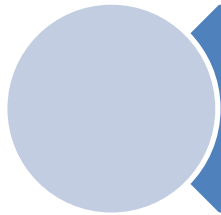
Se realiza ante la presencia de un conflicto potencial (paciente Rh negativa y esposo Rh positivo)

Permite también detectar otros Ac irregulares

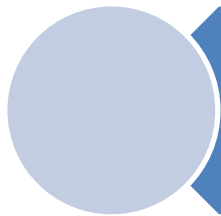
Ante valores  $< 1/16$ , se realizará una evaluación seriada mensual



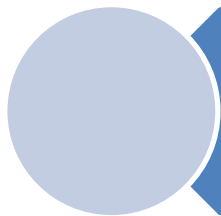
Subida de los valores. Reactivación del proceso, que empeora el pronóstico.



Elevación inicial que se detiene sin elevarse más. Reacción amnésica



Meseta o estabilización. Reacción inespecífica, de buen pronóstico (posible feto Rh negativo)



Descenso de la curva en forma brusca. Intensa agresión hemolítica (hidrops fetalis)

# Coombs cuantitativo

Valores  $> 1/16$

Indicativos de  
una posible  
afectación fetal

Indica riesgo de  
afectación pero  
no la severidad  
de la EHP

## Actividad Ac “in vitro”

- Medir la actividad de los Ac
- No mejora de manera significativa la predicción de la anemia fetal

## Status Ag paterno

En la verdadera isoinmunización anti-D, la madre desarrolla anticuerpos anti- Rh(D) en respuesta al contacto con el antígeno Rh(D) de origen paterno presente en el feto

Si es homocigoto para antígeno RhD, el 100% de la descendencia será RhD positivo

Esta prueba a quedado en desuso con la introducción del genotipado fetal, a excepción de su uso para el asesoramiento para futuras gestaciones



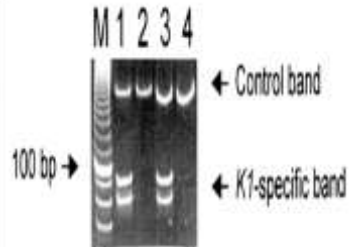
# Genotipado Rh D fetal



Reacción en cadena de la polimerasa

Sensibilidad 98.7% Especificidad 100%

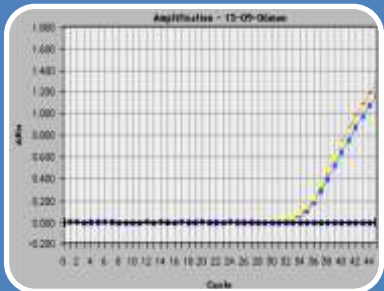
VPP y VPN del 100% y 97%



Sangre fetal: cordocentesis

Líquido amniótico (*Bennet,93*)

Preimplantacional: (*VandenVeyver,95*)



Sangre materna: DNA fetal libre (*Lo,97*) a partir del 2do trimestre

# Bilirrubina en líquido amniótico

## Espectrofotometría

- Método indirecto para la valoración del grado de hemólisis fetal
- Cuantificación de la bilirrubina indirecta fetal que se correlaciona inversamente con el grado de Hto fetal
- Cambios en la densidad óptica a 450 nm ( $\Delta OD_{450}$ ) predictores de severidad en la enfermedad hemolítica fetal

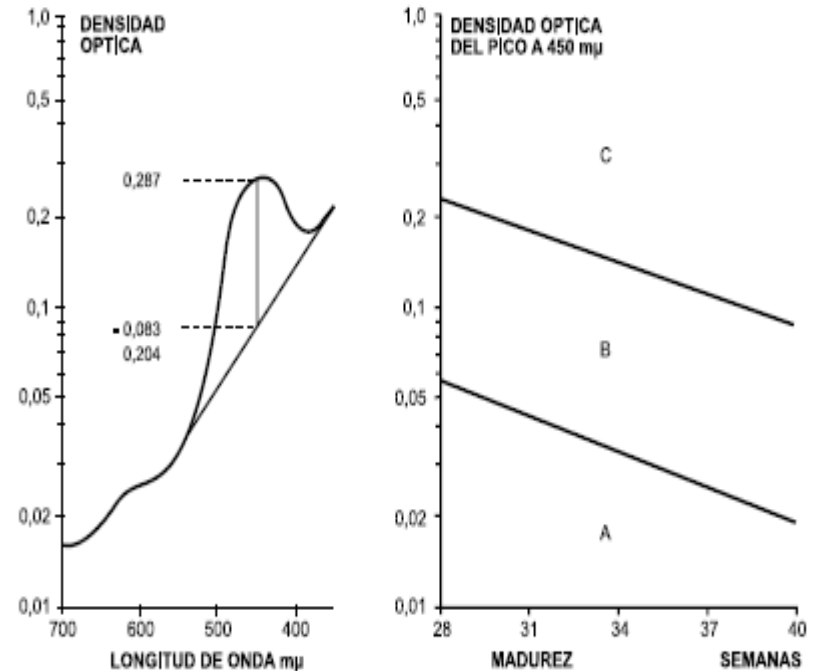


Figura 1. Espectrofotometría de bilirrubina en líquido amniótico y curva de Liley.

# Uso del gráfico de Liley

**Zona inferior:** Fetos no afectados o muy levemente afectados. Generalmente se corresponde al nacimiento con Hb de 13.9 g/dL

**Zona media:** Fetos afectados que se asocian con casos graves, si están muy altos dentro de la zona y casos más leves, si desciende. Generalmente se corresponden con niños con Hb desde 8 hasta 13.9 g/dL.

**Zona alta:** De mal pronóstico. Requieren transfusión intraútero o interrupción inmediata del embarazo, si hay madurez fetal. Generalmente se corresponde con Hb < a 8 g/dL.

# Manejo según resultados

## Zona 1

Buen pronóstico, feto Rh positivo poco afectado o feto Rh negativo. Puede repetirse cada 2 semanas. Generalmente puede esperarse hasta el término de la gestación

## Zona 2

Repetir amniocentesis cada 10-15 días.

Estudios de bienestar fetal. Inducción de la maduración pulmonar fetal

Generalmente hay que interrumpir la gestación antes del término valorando el caso integralmente

## Zona 3

Antes de la semana 32<sup>a</sup>: transfusión intraútero.

Más de 32 semanas: Inducción de la maduración pulmonar fetal

Estudio del bienestar fetal

Interrupción de la gestación, después de valoración integral

# Amniocentesis y medición de la densidad óptica a 450nm

- Actualmente esta técnica no se utiliza en el control rutinario, pero se puede usar en situaciones concretas
  - Antecedente de alto riesgo y  $V_{max}$ -ACM normal
  - Gestación > 35 SG con diagnóstico reciente
- Curvas de Liley y Queenan

# Ecografía

**Determinar edad gestacional**

**Evaluar crecimiento fetal**

**Diagnóstico de malformaciones**

**Búsqueda de signos ecográficos de afectación fetal**

**Como guía para realizar ACT y cordocentesis**

# **SIGNOS DIRECTOS**

**Doble halo cefálico**

**Cardiomegalia y/o efusión pericárdica**

**Hepato-esplenomegalia**

**Ascitis**

**Anasarca generalizado**

# **SIGNOS INDIRECTOS**

**Hidramnios**

**Aumento del grosor de la placenta**

**Aumento del grosor del cordón umbilical**



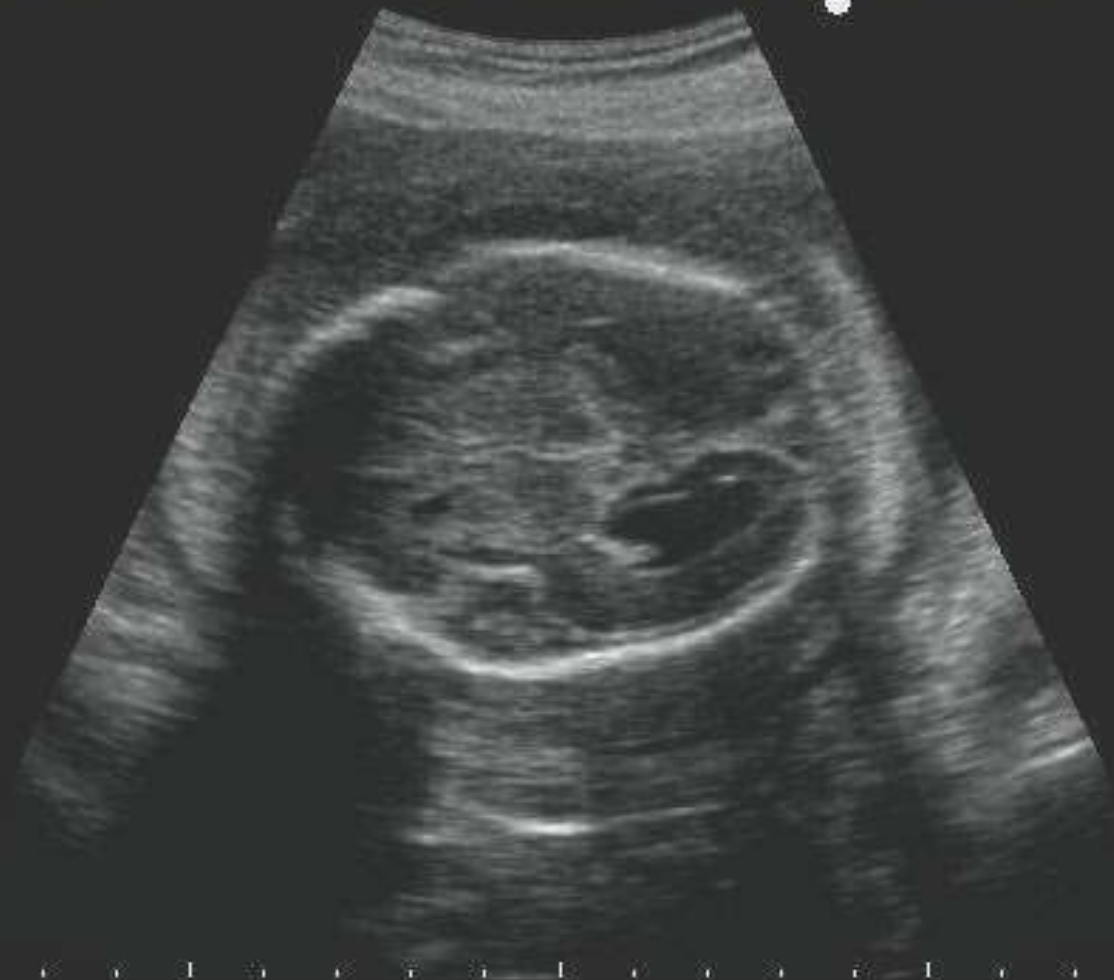
ALOKA

Ramon Gonzalez Coro  
(Genetica)

FETO HIDROPICO: Y  
: YAMILA ARMAS DOMINGUEZ.

02-AUG-06  
: F 11:11:55

273/274  
65Hz



2.5R R15 G46 C6

4:Fetal Heart

DVA:100%

ALOKA

Ramon Gonzalez Coro : FETO HIDROPICO: Y 02-AUG-06  
(Genetica) : YAMILA ARMAS DOMINGUEZ. : F 11:15:49

408/409  
65Hz



2.5R R15 G45 C6

4:Fetal Heart

DVA:100%

ALOKA

Ramon Gonzalez Coro  
(Genetica)

FETO HIDROPICO: Y  
: YAMILA ARMAS DOMINGUEZ.

02-AUG-06  
: F 11:11:38

184/185  
65Hz



2.5R R15 G46 C6

4:Fetal Heart

DVA:100%

# Doppler ACM

Aumento del gasto cardíaco  
debido a la anemia provoca  
una hiperdinamia

La velocidad máxima en la  
arteria cerebral media (ACM),  
mediante estudios Doppler ha  
probado ser eficaz en el  
diagnostico de anemia fetal



# El estudio Doppler es el método principal de control y seguimiento fetal en la gestante isoimmunizada catalogada como de “alto riesgo”

Periodicidad de **realización semanal** (a partir de las 18 semanas), determinando:

- Velocidad sistólica en la arteria cerebral media (VS-ACM)
- Presencia de cualquier signo de hidrops o hidrops ya establecido.
- Volumen de Líquido Amniótico

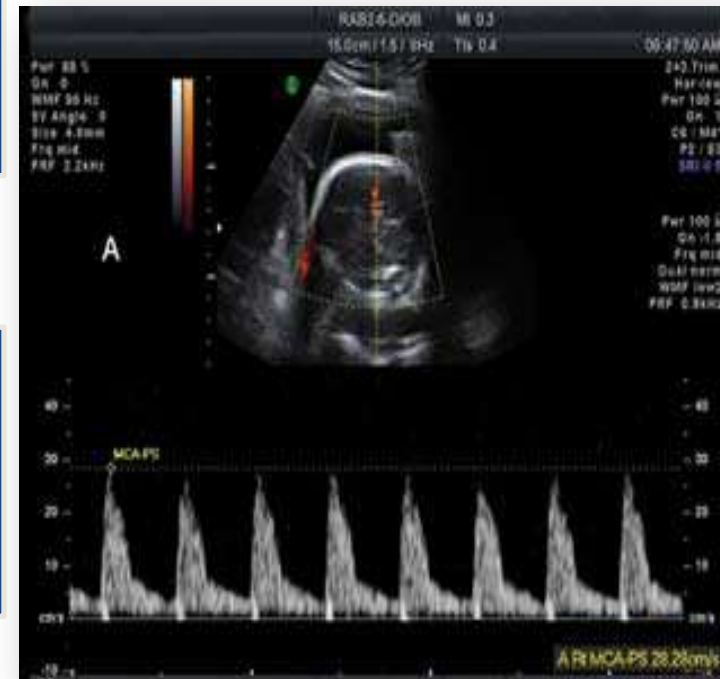
Una vez el feto presente elevación de la VS-ACM o presente signos hidróticos, se considera que existe una alta probabilidad de anemia moderada o grave y que es tributario de cordocentesis para realizarse una eventual transfusión intrauterina

# Por qué seleccionar la velocidad máxima de ACM en la predicción de la Anemia Fetal?

Puede ser estudiada con un ángulo de insonación cercano a  $0^\circ$  ello permite calcular la velocidad real

Responde rápidamente a la hipoxemia, debido a la fuerte dependencia del tejido cerebral al oxígeno

Baja variabilidad intra e interobservador



FIN DE LA PARTE I