

*Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.*

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 468

**PREVENCION  
DE LA SENSIBILIZACION  
AL FACTOR Rh**

**Informe de un Grupo Científico de la OMS**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1971

© Organización Mundial de la Salud 1971

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre la reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones y Traducción, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que se presentan los datos que contiene no implican, por parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países o territorios citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN FRANCE

## INDICE

	Página
1. Introducción . . . . .	5
2. Producción de inmunoglobulina anti-Rh . . . . .	7
2.1 Inmunización de los donantes . . . . .	7
2.2 Plasmaféresis . . . . .	10
2.3 Preparación de la inmunoglobulina anti-Rh . . . . .	13
2.4 Valoración de la IgG anti-Rh (Rho) . . . . .	15
3. Inmunización Rh en la clínica y efectos de la inmunoglobulina anti-Rh . . . . .	17
3.1 Investigaciones necesarias . . . . .	17
3.2 Inmunización Rh en las mujeres sin tratar . . . . .	21
3.3 Supresión de la inmunización Rh por la inmunoglobulina anti-Rh . . . . .	23
4. Resumen y recomendaciones . . . . .	29
4.1 Inmunización de los donantes y plasmaféresis . . . . .	29
4.2 Producción y valoración . . . . .	29
4.3 Indicaciones para el empleo . . . . .	30
4.4 Cronología de la administración, vías y dosis . . . . .	31
4.5 Cálculo de las necesidades . . . . .	32
5. Recomendaciones para investigaciones futuras . . . . .	33
Bibliografía selecta . . . . .	35

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS  
SOBRE PREVENCION DE LA SENSIBILIZACION AL FACTOR Rh**

*Ginebra, 19-23 de octubre de 1970*

**Miembros:**

- Dr. E. Borst-Eilers, Laboratorio de Transfusión Sanguínea, Stichting Academisch Ziekenhuis, Utrecht, Países Bajos
- Dr. J. M. Bowman, Rh Laboratory, Winnipeg, Canadá
- Profesor C. A. Clarke, Department of Medicine, University of Liverpool, Inglaterra
- Dr. M. G. Davey, Director, Red Cross Blood Transfusion Service, Perth, Australia (*Relator*)
- Profesor S. R. Hollán, Instituto Nacional de Hematología y Transfusión Sanguínea, Budapest, Hungría (*Vicepresidente*)
- Dr. J. Huchet, Centre départemental de Transfusion sanguine, París, Francia
- Profesor P. L. Mollison, Medical Research Council Experimental Haematology Unit, St Mary's Hospital Medical School, Londres, Inglaterra (*Presidente*)
- Dr. W. Pollack, Director of Research (Diagnostics), Ortho Research Foundation, Raritan, N. J., Estados Unidos de América

**Secretaría:**

- Dr. H. C. Goodman, Jefe del Servicio de Inmunología, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)
- Dr. H. H. Hoppe, Director del Instituto Central de Transfusión Sanguínea, Hamburgo, República Federal de Alemania (*Asesor temporero*)
- Dr. N. C. Hughes-Jones, Director del Centro Internacional de Referencia de la OMS para el Empleo de la Inmunoglobulina Anti-D (Rh<sub>0</sub>) en la Prevención de la Sensibilización al Factor Rh, Medical Research Council Experimental Haematology Unit, St Mary's Hospital Medical School, Londres, Inglaterra (*Asesor temporero*)
- Dr. Z. Trnka, Instituto de Inmunología, Basilea, Suiza (*Asesor temporero*)

# PREVENCION DE LA SENSIBILIZACION AL FACTOR Rh

## Informe de un Grupo Científico de la OMS

En nombre del Director General, el Dr. L. Bernard, Subdirector General, abrió la reunión e hizo observar que ésta representaba el enlace entre la investigación fundamental y su aplicación en la práctica de la salud pública, además de ser un momento trascendental para la materia en estudio. Se han emprendido múltiples investigaciones, en las que han intervenido activamente los miembros del Grupo, y se ha adquirido una experiencia considerable. La OMS estima que ha llegado el momento de introducir la prevención de la sensibilización al factor Rh en la práctica general y de poner las recomendaciones oportunas a la disposición de las autoridades de los países que desean incluirla en las actividades de salud pública.

### 1. INTRODUCCION

Se sabe desde principios de siglo que los complejos antígeno-anticuerpo no provocan la formación de anticuerpos si éstos se encuentran en exceso. Sin embargo, sólo en los últimos diez años ha podido demostrarse que las reacciones al factor Rh<sup>1</sup> pueden suprimirse mediante la administración de anticuerpos. En primer lugar se observó que los hematíes Rh-positivos, revestidos de anti-Rh por incubación *in vitro* en presencia de este anticuerpo, no producían reacción inmunitaria. Poco más tarde se demostró que la inmunización Rh provocada por la inyección intravenosa de hematíes Rh-positivos, también podía ser suprimida si al mismo tiempo se administraban anticuerpos anti-Rh, por vía intravenosa en forma de plasma o por vía intramuscular en forma de inmunoglobulina. En los dos años siguientes se demostró que la administración de anti-Rh poco después del parto podía impedir la inmunización al factor Rh, en los casos en que de otro modo hubiera seguido al embarazo.

En 1967 era ya evidente que se había efectuado un descubrimiento de gran importancia para la salud pública, y la OMS convocó en Ginebra una reunión para examinar algunas consecuencias de esos progresos y formular

<sup>1</sup> En el presente informe, Rh designa el principal antígeno del sistema Rhesus, denominado D y Rh<sub>0</sub> en las dos terminologías más utilizadas. De igual modo, anti-Rh tiene el mismo significado que anti-D (Rh<sub>0</sub>). Cuando es necesario establecer una diferencia entre D y los demás antígenos del sistema Rh se utiliza la nomenclatura CDE.

las recomendaciones oportunas.<sup>1</sup> Durante los tres años siguientes se despertó enorme interés por todos los aspectos del problema. En muchos países se efectuaron ensayos de inmunización con voluntarios Rh-negativos, lo que permitió obtener un gran volumen de datos sobre la dosis óptima de eritrocitos para producir anticuerpos. La plasmaféresis, que por entonces se empleaba cada vez más para obtener crioprecipitados y concentrados de plaquetas, comenzó a emplearse también para recoger altas cantidades de plasma que contenían un potente anti-Rh. En unos dos años, varios países aumentaron la producción de ese material hasta disponer de la cantidad suficiente para tratar a todas las mujeres expuestas.

Poco antes se había encontrado un método de recuento de eritrocitos fetales en muestras de sangre materna. Así se pudo establecer una relación entre el número de eritrocitos fetales presentes en la sangre materna y la incidencia de la isoimmunización, antes que la terapéutica por el anti-Rh hiciera desaparecer, quizás para siempre, la posibilidad de efectuar otras observaciones de ese tipo.

Sin saber exactamente cómo el anti-Rh suprime la inmunización, se adoptó en forma empírica una dosis para los tratamientos habituales y se ensayaron distintas posologías. Con la inyección de hematíes Rh-positivos a voluntarios Rh-negativos se obtuvieron abundantes datos acerca de la dosis mínima de anti-Rh necesaria para inhibir la inmunización primaria. Los ensayos iniciados por el Consejo de Investigaciones Médicas del Reino Unido en 1967, que todavía prosiguen, muestran que el empleo de una dosis considerablemente inferior a la habitual no produciría probablemente una disminución notable de la proporción de éxitos terapéuticos.

En los dos últimos años se ha acumulado un volumen considerable de conocimientos, pero persisten todavía muchas incógnitas. Los datos acerca de la inmunización consecutiva al aborto son todavía fragmentarios, y tampoco se ha determinado con precisión la frecuencia de los fracasos del tratamiento y su causa. Al parecer, la inmunización primaria probablemente comienza en ciertos casos antes del parto; en consecuencia, allí estaría indicada la administración de anti-Rh durante el embarazo. En la actualidad, sólo se conoce de modo aproximado la dosis mínima eficaz de anti-Rh capaz de proteger contra diversas cantidades de hematíes. Es necesario evaluar las ventajas respectivas de las vías intramuscular e intravenosa. No se sabe si el empleo de anti-Rh con una constante de enlace relativamente alta supone una diferencia considerable, y todavía falta por determinar si el riesgo de inmunización Rh no aumenta cuando se administra anti-Rh en cantidad demasiado baja o IgM anti-Rh. Por último, no se ha precisado el mecanismo por el cual la administración pasiva de anti-Rh impide la inmunización Rh primaria, circunstancia que impide aplicar el método en forma óptima.

<sup>1</sup> *Bull. Org. mond. Santé — Bull. Wld Hlth Org.*, 1967, 36, 467-474.

Suponiendo que la administración de anti-Rh a las mujeres Rh-negativas recién paridas llegue a ser una medida sistemática y que el tratamiento impida la inmunización en el 90 % de los casos por lo menos, pueden preverse algunas de las consecuencias de esa medida. Si se tiene en cuenta que la incidencia de la enfermedad hemolítica provocada por la isoimmunización Rh es de 5 casos por 1 000 nacidos vivos; que el 60 % de los lactantes afectados requieren una exsanguinotransfusión; que la mortalidad general producida por ese tipo de enfermedad hemolítica es de 0,3 por 1 000 nacidos vivos, y que la mortalidad intrauterina originada por la inmunización Rh de la madre es del 1 por 1 000, la administración de anti-Rh después del parto a todas las mujeres Rh-negativas expuestas, haría que en 20 años o poco más disminuyera la mortalidad general de 1,3 a 0,13 por 1 000 embarazos. Del mismo modo, el número de exsanguinotransfusiones necesarias descendería de unas 3 a 0,3 por 1 000 nacidos vivos, aproximadamente. Como, en términos muy generales, puede calcularse en mil millones el número de personas de todo el mundo que pertenece a poblaciones en las que el fenotipo Rh-negativo tiene una incidencia del orden del 15 %, la aplicación de la medida citada permitiría evitar cada año decenas de miles de exsanguinotransfusiones y millares de defunciones.

Por otra parte, cientos de miles de mujeres Rh-negativas podrían en el futuro confiar en que sus posibilidades de tener hijos enfermos a causa de la inmunización Rh serían insignificantes.

Quizás conviene añadir que para aprovechar plenamente los conocimientos adquiridos será necesario realizar grandes esfuerzos a fin de obtener las cantidades necesarias de anti-Rh y lograr que toda mujer expuesta pueda recibir la dosis requerida.

## 2. PRODUCCION DE INMUNOGLOBULINA ANTI-Rh

### 2.1 Inmunización de los donantes

Las personas elegidas para la inmunización Rh primaria o secundaria deben ser hombres sanos Rh-negativos, o mujeres sanas, menopáusicas desde dos años antes como mínimo o que han sufrido esterilización quirúrgica. Deben excluirse los individuos que no poseen ciertos antígenos de grupos sanguíneos muy frecuentes, como el k y el Lu<sup>b</sup>, con el fin de evitar un riesgo de inmunización por esos antígenos.

En la sección 2.2 se examina la vigilancia médica que debe ejercerse sobre los donantes inmunizados.

Por razones de economía y para disminuir el número de personas sometidas a los riesgos que puede representar la inmunización, las cantidades necesarias de anti-Rh deben obtenerse de un número relativamente reducido de donantes. Conviene tener también en cuenta la salud y la comodidad

de los donantes, lo que supone aplicar planes de inmunización que permitan obtener altos títulos de anticuerpos en el periodo más breve y en la mayor proporción posible de sujetos.

### 2.1.1 *Inmunización primaria*

Después de una sola inyección de hematíes Rh-positivos, la proporción de sujetos que presentan anticuerpos anti-Rh serológicamente apreciables en los seis meses siguientes varía según la dosis de eritrocitos administrada; es del 15 % aproximadamente con 1 ml de hematíes, de un 33 % con 40 ml de eritrocitos y más o menos del 65 % con una transfusión de 500 ml de sangre Rh-positiva.

En cambio, después de varias inyecciones, alrededor del 50 % de los sujetos tratados presentan anticuerpos al cabo de seis meses, incluso con dosis muy bajas de eritrocitos. Se han obtenido resultados análogos con una amplia gama de dosis y de intervalos entre las inyecciones : de 0,01 ml de eritrocitos cada dos semanas (Jacobwicz, R., datos inéditos) a una dosis inicial de 40 ml seguida de una dosis de 5 ml tres meses más tarde.

Al parecer, dos inyecciones de eritrocitos, de 1 a 2 ml cada una, administradas con tres meses de intervalo, provocan la formación de anticuerpos durante los tres meses siguientes a la segunda inyección en el 50 % aproximadamente de los sujetos, y no se puede mejorar ese resultado con dosis más altas o inyecciones más frecuentes.

Sólo alrededor del 66 % de los sujetos Rh-negativos pueden ser inmunizados por el factor Rh. Los que no producen anti-Rh después de la administración de dosis altas de eritrocitos (20 ml o más) tampoco son inmunizados por dosis mucho más pequeñas (0,1 ml); en cambio, los que no responden a dosis iguales o inferiores a 0,1 ml, pueden ser inmunizados por dosis ulteriores de 10 ml. En los sujetos que no producen un título apreciable de anti-Rh después de varias inyecciones, la supervivencia de los hematíes Rh-positivos es totalmente normal, lo que muestra que el antígeno Rh no ha provocado ninguna reacción inmunógena. Como no se dispone todavía de ningún medio para identificar a los sujetos refractarios antes del tratamiento, en todo programa de inmunización primaria debe preverse una tasa de fracasos del 35 %, aproximadamente.

### 2.1.2 *Inmunización secundaria*

Conviene elegir como donantes de anti-Rh a sujetos que han sido ya inmunizados, pues en general se alcanzan títulos útiles de anti-Rh pocas semanas después de la reinmunización. En ciertos individuos, el título de anticuerpos alcanza un nivel máximo en las tres primeras semanas, y no aumenta después de una nueva inmunización. En otras personas, los títulos de anticuerpos pueden seguir elevándose durante más de doce meses mediante la administración cada 5 a 8 semanas de inyecciones de 0,5 a

1 ml de eritrocitos. En definitiva, aproximadamente el 70 % de los sujetos inmunizados producen títulos de anticuerpos claramente superiores a 20 µg por ml. Una vez alcanzados, esos títulos pueden mantenerse mediante la inyección de 0,1-0,5 ml de hematíes administrados a intervalos de 2 a 9 meses, según los casos. Si se interrumpen las inyecciones de hematíes, los títulos de anticuerpos suelen descender en forma apreciable en 6 a 12 meses.

La constante de equilibrio de los anticuerpos elaborados aumenta en el curso de la inmunización.

### 2.1.3. Selección de los hematíes para la inmunización

En la mayoría de los ensayos de inmunización se han utilizado eritrocitos del fenotipo R<sub>2r</sub>, porque poseen un número relativamente alto de puntos antigénicos Rh. Sin embargo, resulta hoy evidente que la dosis de antígeno Rh necesaria para la inmunización primaria es muy pequeña, de modo que cualquier muestra de eritrocitos Rh-positivos (que no sean D<sup>u</sup>) dará probablemente resultados análogos. El empleo de eritrocitos R<sub>0</sub> ofrece como ventaja teórica un menor riesgo de producción de anticuerpos Rh de especificidades distintas al anti-Rh. Sin embargo, esa precaución no siempre basta para evitar la formación simultánea de anticuerpos que reaccionan con antígenos distintos del Rh; puede formarse anti-CD (G), junto con anti-Rh, en cerca de un tercio de los sujetos que han recibido sólo eritrocitos R<sub>2r</sub> o R<sub>0r</sub>.

Si a individuos Rh-negativos se administran eritrocitos Rh-positivos portadores de antígenos distintos del Rh, una proporción de los sujetos que elaboran anti-Rh forman también anticuerpos frente a esos otros antígenos, lo que rara vez sucede con los sujetos que no producen anti-Rh. Con objeto de reducir al mínimo el riesgo de que las personas inmunizadas formen anticuerpos que no pertenecen al sistema Rh, los donantes de eritrocitos deben carecer de antígenos como el K y el Fy<sup>a</sup>, que con bastante frecuencia estimulan la producción de los anticuerpos correspondientes.

Con objeto de disminuir el riesgo de inmunización de los donantes contra los antígenos de los leucocitos, las plaquetas y las proteínas plasmáticas, y quizás también para reducir el peligro de transmisión de la hepatitis, podrían utilizarse en la inmunización eritrocitos lavados en lugar de sangre entera. La conservación a baja temperatura de una gran cantidad de hematíes adecuados permitiría disponer de una reserva duradera de eritrocitos lavados y exentos de riesgo para la inmunización.

Los donantes de los eritrocitos Rh-positivos que se han de utilizar en la inmunización deben ser sanos y sin antecedentes de hepatitis; es preciso que hayan donado su sangre a seis personas por lo menos (de preferencia 10) que, observadas durante un periodo de seis meses, no hayan sufrido hepatitis. En el momento de cada toma de sangre habrá que investigar en los donantes la presencia del antígeno asociado a la hepatitis (AAH) y del

anticuerpo correspondiente por el método más sensible de que se disponga. Cuando un donante sea AAH-positivo, sufra de hepatitis o se sospeche que puede transmitir esa enfermedad, no volverán a utilizarse sus eritrocitos.

#### 2.1.4 *Vía de inmunización*

La inmunización se obtiene en general por inyección intravenosa de hemafes. Nada permite pensar que las inyecciones intramusculares den mejores resultados.

#### 2.1.5 *Inocuidad de la inmunización*

La experiencia acumulada sobre la inmunización contra el factor Rh de una gran cantidad de donantes permite pensar que el método no presenta riesgos graves si se adoptan las precauciones necesarias. Sólo se han observado algunos casos excepcionales de hepatitis. Sin embargo, es preciso que todos los donantes sean sometidos a estrecha vigilancia ante la eventualidad de que aparezcan complicaciones imprevistas.

## 2.2 **Plasmaféresis**

La plasmaféresis permite obtener de voluntarios humanos plasma con alto contenido de anticuerpos anti-Rh del que puede separarse la inmunoglobulina específica. Consiste en extraer sangre del donante y administrarle después los eritrocitos de esa sangre; es preferible utilizar equipo de material plástico. El método corriente consiste en extraer dos frascos de sangre y en restituir los eritrocitos en la misma sesión. La experiencia muestra que la plasmaféresis es un método prácticamente exento de riesgos si se adoptan las precauciones debidas.

#### 2.2.1 *Títulos de anticuerpos admisibles para la plasmaféresis* *Anti-Rh*

El donante debe poseer de preferencia una concentración de anticuerpos anti-Rh de 20-30  $\mu\text{g/ml}$  de plasma como mínimo. En algunos centros que practican la plasmaféresis se utilizan donantes cuyo plasma contiene como término medio 40-100  $\mu\text{g/ml}$ .

#### *Otros anticuerpos eritrocíticos*

En un momento dado se temió que la presencia en el plasma de los donantes de concentraciones apreciables de anticuerpos distintos del anti-Rh (D), por ejemplo, contra los factores C, E y K, que se podrían administrar con la inmunoglobulina anti-Rh, resultaría nociva para los receptores Rh-negativos que poseen esos antígenos. Sin embargo, ha podido observarse que sólo una pequeña proporción de donantes poseen anticuerpos distintos de los anti-D (o anti-CD); además, la concentración de esos anticuerpos es muy inferior a la de los anti-Rh y su dilución aumenta

al mezclar los plasmas para su fraccionamiento. En la práctica, la cantidad que existe de esos anticuerpos en la inmunoglobulina anti-Rh no provoca ningún efecto nocivo en los receptores que poseen el antígeno correspondiente; por ello, la presencia de esos anticuerpos en el plasma de un donante no debe motivar su rechazo.

### 2.2.2 *Protección del donante*

Antes de ser aceptado, es indispensable que el donante reciba de un médico explicaciones minuciosas sobre los motivos en que se funda la plasmaféresis y los riesgos que ocasiona. El donante debe estar asegurado contra todo efecto nocivo de la plasmaféresis o de la inmunización, y las dos operaciones han de ser vigiladas cuidadosamente por personal médico competente. Es necesario registrar todos los datos médicos relativos al donante.

Los donantes sometidos regularmente a la plasmaféresis deben pasar un examen médico periódico, por ejemplo una vez al año. También se ha de determinar periódicamente en los donantes la concentración de hemoglobina, de proteínas séricas totales y de transaminasas séricas, la relación albúmina/globulina y la distribución inmunoeléctroforética de las proteínas séricas; igualmente se efectuarán pruebas para determinar la presencia del AAH y de su correspondiente anticuerpo. Al determinar la frecuencia de esos exámenes, ha de tenerse en cuenta la inevitable pérdida de eritrocitos que provocan en el donante.

Las normas que se imponen a los donantes para la plasmaféresis son las mismas que a los donantes de sangre ordinarios, con excepción tal vez de la que se refiere a la concentración de hemoglobina, que no ha de ser necesariamente tan alta, porque en una plasmaféresis doble la pérdida de eritrocitos es sólo de unos 2,5 ml. Todos los donantes que presentan el AAH deben ser estrictamente excluidos. Sin embargo, puede aceptarse un donante que en su infancia o en su adolescencia haya padecido ictericia quizá por hepatitis infecciosa, sobre todo teniendo en cuenta que la inmunoglobulina preparada según los métodos de fraccionamiento de Cohn no transmite la hepatitis.

El límite de edad para practicar la plasmaféresis debe dejarse a la discreción del médico encargado del procedimiento.

Un riesgo importante de la plasmaféresis para el donante es la reinyección a éste de eritrocitos distintos. En consecuencia, deben adoptarse medidas adecuadas para identificar los hematíes antes de la transfusión. El donante debe participar activamente en esa identificación, para lo cual se le puede pedir, por ejemplo, que firme en una etiqueta unida al frasco que contiene su sangre e identifique su firma antes de reinyectarle los hematíes o que verifique el número de orden del catéter colocado en su brazo para ver si corresponde al del frasco que contiene los eritrocitos.

Con objeto de disminuir el riesgo de accidentes menores, como la lipotimia, debe practicarse la plasmaféresis con el donante en decúbito dorsal.

### 2.2.3 Volumen de plasma extraído y frecuencia de la plasmaféresis

El Subcomité de Especialistas en Problemas Hematológicos del Consejo de Europa (1967) formuló las recomendaciones siguientes :

1) La cantidad de sangre tomada en una sola sesión no debe pasar de 500 ml. Sin embargo, tras haber recogido el plasma y transfundido al donante los hematíes existentes en los 500 ml de sangre, puede practicarse una segunda toma de 500 ml, seguida de la introducción de un segundo lote de eritrocitos.

2) No se deben extraer más de 1 000 ml de plasma en un periodo de 7 días.

3) El número de unidades de plasma (de unos 300 ml cada una) extraídas por plasmaféresis no debe pasar de 8 en un mes ni de 50 en un año.

Desde que se formularon esas normas, algunos centros han registrado la extracción de volúmenes de plasma mucho mayores sin efectos nocivos aparentes, en general de 600-650 ml por semana, pero en algunos casos de 1 200 ml por semana, durante cinco a siete años.

Se ha observado que la plasmaféresis de volúmenes extremadamente altos disminuye la concentración de proteínas séricas. Por ejemplo, la extracción de cinco litros de plasma en 5 días provoca una disminución media del 27 % de las proteínas séricas totales y del 52 % de la fracción gammaglobulínica. La concentración de la albúmina sérica vuelve a ser normal en dos semanas, pero la de gammaglobulina tarda de seis a trece semanas.

Según la experiencia adquirida en algunos países, no parece necesario recurrir a plasmaféresis muy abundantes para obtener el plasma necesario para la preparación de la inmunoglobulina anti-Rh. Si la concentración de proteínas séricas totales desciende por debajo de 6 g/100 ml, el donante debe ser retirado del programa durante dos meses por lo menos y no será readmitido hasta que no presente de nuevo esa concentración. Todo donante que muestre un aumento o una alteración persistentes de la concentración de gammaglobulinas debe ser excluido definitivamente del programa.

### 2.2.4 Posibles riesgos a largo plazo

Son mínimos los riesgos a corto plazo de las plasmaféresis periódicas, realizadas con las precauciones debidas; en cambio, debe destacarse que poco se sabe acerca de las posibles consecuencias lejanas. En consecuencia,

conviene observar periódica y cuidadosamente a los donantes para descubrir la posible aparición de efectos nocivos.

### 2.3 Preparación de la inmunoglobulina anti-Rh

La inmunoglobulina anti-Rh debe elaborarse conforme a las recomendaciones formuladas en el informe del Comité de Expertos de la OMS sobre Patrones Biológicos.<sup>1</sup> Sólo se examinarán aquí las normas que han de ser objeto de ampliación o de observaciones especiales.

#### 2.3.1 *Material de origen*

El origen de la IgG anti-Rh ha de ser plasma o suero humano, que en el momento de la toma esté exento de agentes patógenos que no puedan ser destruidos o eliminados por los métodos de tratamiento. Para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas, no se debe inyectar plasma sin fraccionar.

#### 2.3.2 *Elaboración*

##### *Método de tratamiento*

El método utilizado ha de ser capaz de :

- a) producir una preparación pura de IgG, según se define en la sección 2.3.4;
- b) respetar la integridad del anti-Rh;
- c) suministrar sistemáticamente un producto que sea inocuo para su administración intramuscular o intravenosa.

##### *Volumen de la mezcla*

Se ha observado que la actividad biológica del anti-Rh presenta variaciones significativas de unos donantes a otros, y por ello cada mezcla de plasma utilizada para el fraccionamiento está integrada en general por plasma de diez donantes como mínimo.

##### *Esterilización*

La solución final de IgG ha de ser esterilizada inmediatamente después de su preparación, utilizando métodos que no alteren la integridad de la inmunoglobulina anti-Rh.

---

<sup>1</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1967, N° 361, págs. 42-59.

### *Liofilización*

Si la preparación va a distribuirse en forma liofilizada, el método de liofilización elegido debe respetar la integridad y la esterilidad del anti-Rh. El producto acabado no debe contener sustancia conservadora alguna ni más de 0,5 % (p/p) de agua residual.

#### *2.3.3 Producto acabado para la inyección intramuscular*

Se recomienda que la concentración de IgG en el producto acabado en estado líquido sea por lo menos de 10 g/100 ml, aunque ha podido observarse que preparaciones de IgG anti-Rh con concentraciones de proteínas muy inferiores pueden evitar la isoimmunización. Cualquiera sea la concentración de proteínas del producto acabado, el fabricante debe comprobar que la preparación permanecerá estable después de la fecha de caducidad indicada.

En la preparación del producto acabado a granel pueden utilizarse agentes conservadores o estabilizadores adecuados (por ejemplo, la glicina). Ha de probarse que esas sustancias, en las concentraciones utilizadas, no ejercen efecto nocivo alguno sobre el producto acabado ni provocan reacciones adversas en el hombre.

El pH de la solución, medido a 25° en una solución al 1 % (p/v) de proteínas en NaCl 0,15 M, ha de ser  $7,2 \pm 0,5$ , pues la inmunoglobulina anti-Rh parece alcanzar su máxima estabilidad dentro de esos límites.

#### *Contenido de proteínas*

La preparación de inmunoglobulina debe contener por lo menos un 95 % de IgG, determinado por electroforesis.

La IgG no debe contener más del 10 % de material agregado, aparte de los dímeros (determinación por filtración en gel o por ultracentrifugación en gradiente de densidad), aunque las preparaciones que contienen hasta el 20 % aproximadamente de dímeros IgG son eficaces cuando se administran en una dosis total de 250 µg de anti-Rh. Las inmunoglobulinas IgG no deben contener más del 5 % de productos de degradación de la IgG.

#### *2.3.4 Preparaciones de inmunoglobulina anti-Rh para administración intravenosa*

Las preparaciones que se administran por vía intravenosa han de estar exentas de agregados que presenten actividad anticomplementaria.

Para evitar las reacciones secundarias debidas a la inyección intravenosa de preparaciones de IgG anti-Rh que contienen agregados, la relación entre las inmunoglobulinas anti-Rh y las proteínas totales debe ser lo más alta posible (por ejemplo 1 : 100).

Las preparaciones de IgG anti-Rh tratadas con proteasas, que provocan la escisión de la molécula de IgG, no deben utilizarse si no se ha probado su actividad inmunosupresora.

### 2.3.5 *Anticuerpos distintos del anti-D*

En las preparaciones de inmunoglobulina anti-Rh es admisible la presencia de anticuerpos con especificidades distintas de la anti-D, como los anti-C, anti-E o anti-K, siempre que el título de esos anticuerpos sea relativamente bajo (por ejemplo, inferior a 200 en el producto acabado con arreglo a la prueba indirecta de la antiglobulina), pues en ese caso no provocan ninguna reacción nociva. El plasma que contiene anti-CD es tan apropiado como el plasma con anti-D para utilizarlo como material de origen, pues los eritrocitos C-positivos y D-negativos sólo adsorben una cantidad relativamente pequeña de anti-CD, con lo cual no se altera el efecto supresor del anti-Rh (D).

En consecuencia, no es preciso efectuar una prueba cruzada entre la preparación y los hematíes del receptor, si se exceptúan quizás los casos en que se trata de descubrir una gran hemorragia transplacentaria (véase la sección 4.3).

### 2.3.6 *Fecha de caducidad y condiciones de almacenamiento*

En cada método de fraccionamiento, la fecha de caducidad en las condiciones de almacenamiento establecidas debe fundarse en estudios sobre la estabilidad; ésta se calculará investigando en varios lotes la concentración de anti-Rh y la presencia de agregados y de productos de degradación. Esa recomendación se aplica también a las preparaciones liofilizadas.

## 2.4 **Valoración de la IgG anti-Rh (Rh<sub>0</sub>)**

Se ha establecido una relación entre la actividad inmunosupresora de las preparaciones de inmunoglobulina anti-Rh y su concentración en anticuerpos ( $\mu\text{g/ml}$ ) determinada mediante el empleo de marcadores radiactivos.

La valoración del contenido de anti-Rh de las preparaciones de inmunoglobulina comprende la yodación de la IgG con  $^{125}\text{I}$  y la adsorción de la anti-Rh marcada por eritrocitos Rh-positivos. La cantidad de anti-Rh unida a los eritrocitos puede determinarse por recuento radiactivo, pero la interpretación de los datos se dificulta porque la reacción entre el anti-D y los hematíes es reversible; por tanto, al añadir hematíes Rh-positivos al anti-Rh marcado  $^{125}\text{I}$ , no se fija la totalidad del anti-Rh. La actividad anti-Rh total puede calcularse por métodos basados en la ley de acción de las masas.

Otro método consiste en emplear una anti-gammaglobulina marcada con  $^{125}\text{I}$  en una técnica que, en lo fundamental, es una prueba cuantitativa con anti-gammaglobulina. Se prepara una anti-gammaglobulina marcada con  $^{125}\text{I}$  y purificada, que se valora preparando una serie de muestras de

eritrocitos que han adsorbido distintas cantidades de anti-Rh marcado con  $^{131}\text{I}$  preparado a partir de una mezcla de sangre de distintos donantes. Se añade luego la anti-gammaglobulina marcada con  $^{125}\text{I}$  a los eritrocitos y se determina la cantidad que se combina con el anti-Rh marcado con  $^{125}\text{I}$  y fijado en los eritrocitos. La anti-gammaglobulina marcada con  $^{125}\text{I}$ , valorada, puede servir entonces para determinar la cantidad de anti-Rh sin marcar fijo en los eritrocitos. Este método tiene el inconveniente de ser menos preciso que el método de marcado directo, pues parte del supuesto, que no siempre es cierto, de que la cantidad de anti-gammaglobulina marcada con  $^{125}\text{I}$  que se combina con las preparaciones de anti-Rh que se han de medir es igual a la combinada con el anti-Rh marcado con  $^{131}\text{I}$  utilizado para la valoración.

No se conoce con exactitud el mecanismo de bloqueo de la inmunización primaria por el anti-Rh, pero puede suponerse que está relacionado con la amplitud de la fijación del anti-Rh a los eritrocitos Rh-positivos. En consecuencia, la evaluación de la actividad biológica del anti-Rh debería comprender la determinación de su concentración y de su constante de equilibrio, pues esos dos factores determinan la importancia de la unión entre el anti-Rh y los eritrocitos. Sin embargo, hasta ahora se ha seguido la práctica de evaluar la actividad de la inmunoglobulina anti-Rh sólo en función de su concentración, por dos razones. En primer lugar, la determinación de la constante de equilibrio es mucho más laboriosa que la medición de la concentración sola. En segundo término, los valores calculados de la constante de equilibrio en preparaciones de anti-Rh procedentes de mezclas de plasmas de varios donantes muestran en general escasas variaciones. No obstante, en la actualidad se trata de determinar hasta qué punto ha de tomarse en cuenta la constante de equilibrio en la evaluación de la actividad biológica del anti-Rh.

#### 2.4.1 *Métodos de aglutinación*

Algunos investigadores han estudiado otros métodos basados en la aglutinación directa o indirecta, con objeto de elaborar técnicas cuantitativas más sencillas que permitan normalizar las preparaciones de inmunoglobulina anti-Rh. El título de una preparación anti-Rh, determinado manualmente o por medio de equipo automático, depende de la concentración de los reactivos y de la constante de equilibrio. La determinación se complica más aún por la intervención de otros factores fisicoquímicos (como el potencial zeta de los eritrocitos existentes en el medio de reacción), que no están relacionados directamente con la actividad de la preparación de anticuerpos en estudio. Las preparaciones de anti-Rh han de ser comparadas con un patrón que ha sido valorado por uno de los dos métodos examinados anteriormente, pero incluso si se observa esa práctica, la determinación cuantitativa de una preparación desconocida puede dar

valores erróneos si las dos preparaciones tienen constantes de equilibrio distintas. Ahora bien, ese inconveniente no plantea un problema grave si la inmunoglobulina anti-Rh está preparada a partir de una mezcla de plasmas procedentes de muchos donantes. En efecto, si se determinan las concentraciones de anti-Rh en preparaciones de IgG procedentes de mezclas de plasma por el método del marcado radiactivo y por un método automático, los resultados obtenidos muestran una estrecha correlación. En cambio, ésta es muy escasa cuando se trata del anti-Rh obtenido de un solo donante. La comparación de los resultados obtenidos con los procedimientos manuales de aglutinación y con los fundados en el empleo de la radiactividad ha permitido observar que en general la correlación es muy reducida.

Una preparación de IgG anti-Rh elegida como patrón debe ser de estabilidad comprobada y estar exenta de deterioro en el momento de la prueba. No es conveniente emplear un patrón suero o plasma en la valoración de la IgG anti Rh.

En la actualidad se trata de obtener una preparación internacional de referencia satisfactoria que se pueda caracterizar en términos de  $\mu\text{g}$  de IgG anti-Rh.

### **3. INMUNIZACION Rh EN LA CLINICA Y EFECTOS DE LA INMUNOGLOBULINA ANTI-Rh**

#### **3.1 Investigaciones necesarias**

##### *3.1.1 Identificación y recuento de los eritrocitos fetales*

La presencia de hematíes fetales en una muestra de sangre de adulto puede descubrirse por el método de la «elución ácida». En las extensiones preparadas por ese método, los eritrocitos fetales presentan un color oscuro, mientras que los hematíes adultos normales son incoloros; sin embargo, la mayor parte de las extensiones de sangre del cordón contienen menos del 100 % de esos eritrocitos teñidos de color oscuro, y por eso en general se subestima el número de hematíes fetales presentes en la circulación materna.

Se han utilizado otros métodos de detección de los eritrocitos fetales, pero sólo en algunos laboratorios y sobre todo para fines de investigación.

La interpretación de las extensiones de sangre preparadas por el método de la «elución ácida» tropieza a veces con el problema planteado por la presencia de algunos eritrocitos oscuros en ciertas muestras de sangre de adulto normal; pero esos eritrocitos no son tan oscuros como la mayoría de los hematíes fetales y a veces se denominan eritrocitos de «coloración intermedia». Aparecen sobre todo en la sangre de las mujeres

embarazadas, y en algunas de ellas es imposible determinar si se trata o no de hematíes fetales.

Casi todos los investigadores han observado que en los casos de incompatibilidad del sistema ABO entre el feto y la madre, los eritrocitos fetales aparecen en la sangre materna con mucha menos frecuencia y en cantidad claramente inferior.

#### *Determinación cuantitativa*

El método de la « elución ácida » sólo puede aplicarse a las extensiones de sangre fijadas y no a los hematíes en solución. Por ello, los resultados se expresan en proporción de eritrocitos fetales en relación con los eritrocitos adultos.

En el 85 % aproximadamente de las muestras de sangre procedentes de mujeres recién paridas, la proporción entre eritrocitos fetales y adultos es inferior a 1 por 20 000; en ese orden de valores es imposible obtener una determinación cuantitativa precisa.

#### *Valor práctico del recuento de los eritrocitos fetales*

Al parecer, la dosis de anti-Rh necesaria para suprimir la inmunización Rh tiene relación directa con el número de hematíes Rh-positivos que penetran en la circulación. En voluntarios, la dosis usual de anti-Rh parece ser plenamente capaz de evitar la inmunización provocada por un volumen hasta de 10 ml de eritrocitos Rh-positivos (véase la sección 3.3.1). Cuando se administra sistemáticamente esa dosis de anti-Rh, conviene practicar una prueba para descubrir los casos en los que pasa de 10 ml el volumen de eritrocitos fetales presentes en la circulación. Si la sangre de una mujer Rh-negativa contiene un volumen relativamente importante de eritrocitos Rh-positivos (50 ml, por ejemplo), pueden descubrirse con facilidad incubando la muestra con suero anti-Rh y realizando después la prueba de la antiglobulina. Por desgracia, es difícil reconocer de ese modo una proporción de eritrocitos Rh-positivos inferior al 2 % del número total de hematíes presentes. En una mujer con un volumen eritrocítico normal, 10 ml de hematíes fetales constituyen menos del 1 % del número total de eritrocitos, pero esa proporción se puede descubrir con facilidad recurriendo al método de la « elución ácida ». Suponiendo que el volumen medio de eritrocitos de una embarazada a término sea de 1 500 ml, la presencia de 10 ml de hematíes fetales en la circulación materna corresponderá aproximadamente a un eritrocito fetal por 150 eritrocitos adultos. Si se admite que el método de la « elución ácida » únicamente permite reconocer alrededor del 80 % de los hematíes fetales, sólo se podrá encontrar uno por cada 200 eritrocitos adultos, aproximadamente. Si la observación microscópica de un campo que contiene 10 000 hematíes

no permite descubrir más de dos o tres eritrocitos teñidos de color oscuro, puede suponerse que la proporción entre hematíes fetales y adultos sea muy inferior a 1 : 200.

Cuando la observación preliminar muestra que la proporción puede llegar a 1 : 200, es preciso determinar la proporción exacta. En la sección 3.3.2 se considera la cantidad de anti-Rh que se ha de administrar cuando la proporción es igual o superior a 1 : 200.

Para evaluar la importancia de una hemorragia transplacentaria, ha de tenerse en cuenta que los eritrocitos fetales pueden ser absorbidos lentamente de la cavidad uterina o peritoneal, especialmente después de un aborto o de una cesárea. En consecuencia, en tales casos es conveniente proceder a examinar una segunda extensión de sangre a los 3-5 días.

Puede calcularse el número de mujeres que quedarán inmunizadas contra el factor Rh a consecuencia de una hemorragia transplacentaria considerable que ha pasado inadvertida. La incidencia de una hemorragia transplacentaria de 10 ml o más es del orden de 2 a 3 casos por 1 000 partos. Ahora bien, si se administra una dosis de 200-300 µg de anti-Rh, la incidencia de la inmunización Rh no será tan alta, en primer lugar, porque esa dosis de anti-Rh impedirá la inmunización en una parte de las mujeres tratadas y, en segundo término, porque no todas las mujeres Rh-negativas quedan inmunizadas. Por consiguiente, en esas condiciones es poco probable que más de una mujer en mil llegue a inmunizarse a causa de dosis insuficientes.

Teniendo en cuenta el trabajo considerable que exige el examen de extensiones de sangre de todas las mujeres Rh-negativas que han dado a luz recientemente un niño Rh-positivo, hay que preguntarse si esa práctica está justificada cuando se administra sistemáticamente una dosis de 200-300 µg de anti-Rh.

Sin embargo, en ciertos casos está indicada la realización de un estudio para descubrir si se ha producido una hemorragia transplacentaria excepcionalmente abundante. Esos casos son los siguientes : anemia del recién nacido, muerte intrauterina inexplicada, extracción manual de la placenta o ejecución de una amniocentesis.

### 3.1.2 *Detección del anti-Rh*

Para descubrir el anti-Rh se utilizan corrientemente tres métodos : la prueba indirecta con la antiglobulina, la aglutinación de eritrocitos tratados con enzimas y las técnicas de aglutinación automatizadas. La sensibilidad y la fiabilidad de los tres métodos han sido objeto de amplios estudios. En todas las pruebas, la sensibilidad alcanza el nivel máximo cuando se utilizan eritrocitos ricos en antígeno Rh, como los eritrocitos R<sub>2</sub>R<sub>2</sub> o D. Cuando se han evaluado las técnicas de aglutinación empleando como patrón una inmunoglobulina anti-Rh valorada en µg/ml por marcado

radiactivo, las concentraciones mínimas que han podido determinar los distintos laboratorios (Jenkins, W. J., datos inéditos) han sido aproximadamente, las siguientes :

*a)* método habitual de la prueba indirecta con la antiglobulina : 0,01 a 0,2  $\mu\text{g/ml}$ ;

*b)* reacción de aglutinación de eritrocitos tratados con enzimas (métodos manuales) : 0,001-0,1  $\mu\text{g/ml}$ ;

*c)* métodos automatizados : 0,001-0,008  $\mu\text{g/ml}$ .

Así, para descubrir bajas concentraciones de IgG anti-Rh, la máxima sensibilidad se alcanza mediante las pruebas en las que se emplean eritrocitos tratados con enzimas y las técnicas automatizadas. En la detección del anti-Rh el principal problema que se plantea es la aparición de falsas positividades cuando se trabaja con enzimas o en un medio de baja concentración iónica, sobre todo en presencia de altas concentraciones de plasma. Otro problema es la variación de la sensibilidad de las pruebas de un día para otro. A fin de resolver esas dos dificultades se pueden incluir en las pruebas los testigos siguientes : *a)* eritrocitos Rh-negativos; *b)* sueros comprobadamente exentos de anti-Rh; *c)* un suero que contiene anti-Rh en concentración apenas apreciable; *d)* una serie de hematíes Rh-positivos de distintos fenotipos. Las falsas positividades, que son bastante frecuentes con las técnicas manuales en que las que se emplean eritrocitos tratados con enzimas, son más raras en las técnicas automatizadas y excepcionales en la técnica de la antiglobulina.

Cuando existen dudas acerca de la interpretación de una aglutinación débil, puede pedirse una comprobación a otro laboratorio.

En la actualidad es imposible diferenciar en el suero materno el anti-Rh formado como resultado de una inmunización pasiva y el procedente de una inmunización activa, excepto cuando se observa que el suero aglutina los hematíes Rh-positivos en medio salino, lo que indica la formación de IgM anti-Rh. En todas las demás circunstancias debe actuarse con prudencia al interpretar los resultados de las pruebas efectuadas después del parto en mujeres que han sido tratadas con 200-300  $\mu\text{g}$  de anti-Rh, pues esos anticuerpos, administrados pasivamente, suelen descubrirse en el plasma hasta seis semanas después de su inyección con la prueba de la antiglobulina, y en algunos casos, utilizando las técnicas automatizadas o las basadas en el empleo de eritrocitos tratados con enzimas, en periodos que llegan hasta seis meses.

En resumen, esas dos últimas técnicas son en la actualidad las de mayor sensibilidad para descubrir títulos de anticuerpos anti-Rh bajos. No obstante, conviene recordar que pueden aparecer falsas positividades si las pruebas no se efectúan con el debido cuidado.

### 3.2 Inmunización Rh en las mujeres sin tratar

#### 3.2.1 *Inmunización consecutiva al aborto*

En ciertos abortos se produce una hemorragia transplacentaria, que puede originar la isoinmunización Rh, y cuya incidencia varía considerablemente en los distintos estudios efectuados (del 4 al 45 % de los casos); no se sabe si esa frecuencia es igual en el aborto espontáneo, en el provocado y en la amenaza de aborto. Se ha afirmado que las hemorragias copiosas son más frecuentes en los abortos provocados que en los espontáneos, y que la importancia de la hemorragia transplacentaria guarda relación con la intensidad del traumatismo producido para vaciar el útero; sin embargo, existen estudios contradictorios sobre esos dos puntos.

Se ha observado que la cantidad de hemáties fetales presentes en la circulación materna es inferior a 0,1 ml en el 95 % aproximadamente de los casos de aborto de cualquier tipo, aunque algunas veces se han observado hemorragias transplacentarias de más de 1 ml. Algunos autores han afirmado que el volumen de eritrocitos fetales inferior o igual a 0,1 ml no es un estímulo inmunitario suficiente; por otra parte, se ha visto que ciertos sujetos pueden ser inmunizados por una cantidad de hemáties Rh-positivos muy inferior a 0,1 ml.

En cinco estudios se ha seguido la evolución de 252 mujeres en las que se practicó un recuento de hemáties fetales después del aborto; 12 de ellas (4,8 %), de las que 10 (4 % del total) no habían presentado ninguna hemorragia transplacentaria apreciable, produjeron anticuerpos anti-Rh en los 12 meses siguientes al aborto.

Los estudios retrospectivos permiten pensar también que la isoinmunización Rh en los seis meses que siguen al aborto o en el embarazo siguiente puede producirse en el 4 % de los casos, y que el riesgo es mayor si el aborto se ha producido en el segundo trimestre del embarazo y no en el primero.

La experiencia clínica recogida con anterioridad había mostrado que la inmunización anti-Rh grave era muy rara en el curso del primer embarazo a término, lo que permite pensar que en los estudios recientes citados podría estar sobreestimada la incidencia de la inmunización Rh después del aborto. Pero es evidente que la incidencia dista mucho de ser despreciable.

#### 3.2.2 *Inmunización durante un primer embarazo*

Hay pruebas cada vez más numerosas de que algunas mujeres Rh-negativas elaboran anticuerpos anti-Rh durante su primer embarazo con un feto Rh-positivo o muy poco después del parto. En una institución se ha señalado una incidencia relativamente alta (2,3 %) de esa

inmunización; en otras instituciones las frecuencias registradas son menores pero todavía apreciables (0,8-1,1 %).

Es muy importante la sensibilidad de las pruebas de detección de anticuerpos empleadas para determinar la inmunización Rh. La técnica indirecta de la antiglobulina posee escasa sensibilidad para la detección de los anticuerpos Rh, y a fin de diagnosticar una inmunización muy precoz ha de recurrirse a un método que utilice los eritrocitos tratados con enzimas o a una técnica automatizada.

El empleo de técnicas de detección menos sensibles podría explicar el hecho de que algunos establecimientos hayan señalado una incidencia muy baja de la inmunización Rh durante el primer embarazo o poco después del parto, así como la alta incidencia de formación de anticuerpos anti-Rh seis meses después del parto o durante un segundo embarazo en un feto Rh-positivo, a pesar de un tratamiento preventivo con inmunoglobina anti-Rh.

Hay razones para pensar que si el suero de una mujer que no ha recibido ninguna inyección de anti-Rh presenta un título de anticuerpos que sólo puede descubrirse mediante eritrocitos tratados con enzimas o por una técnica automatizada, ese título indica una inmunización activa que a veces no se puede eliminar con la administración de inmunoglobulina anti-Rh. En un estudio de 20 mujeres que recibieron 300 µg de inmunoglobulina anti-Rh en cuanto se descubrió la presencia de tales anticuerpos, sólo en 6 de ellas pudo demostrarse su desaparición a los 6-9 meses después del parto, y una de esas 6 mujeres quedó embarazada y dio a luz un niño con enfermedad hemolítica.

Ha de llegarse a la conclusión de que la administración después del parto de inmunoglobina anti-Rh no impide la inmunización en todas las mujeres expuestas; esa conclusión destaca la necesidad de proseguir los ensayos de administración de inmunoglobina anti-Rh durante el embarazo.

### 3.2.3 *Inmunización después de un parto a término*

Un primer embarazo con un feto Rh-positivo, ABO-compatible, provoca una inmunización Rh primaria aproximadamente en el 17 % de las mujeres Rh-negativas. Más o menos en la mitad de esos casos pueden descubrirse los anticuerpos anti-Rh en los seis meses que siguen al primer parto, y en las demás sólo en el curso del segundo embarazo.

La frecuencia con que aparecen anticuerpos anti-Rh identificables en el suero materno seis meses después del nacimiento del primer hijo muestra una correlación estrecha con el número de hematíes fetales existentes en la circulación de la madre en el momento del parto. Por ejemplo, las posibilidades de encontrar anticuerpos seis meses después del parto sólo son del 3 % cuando no hay hematíes fetales, pero llegan al 20 % en presencia de 1 ml aproximadamente de eritrocitos fetales.

Por el contrario, la incidencia general de la inmunización primaria producida por el primer embarazo guarda una relación menos estrecha con la magnitud de la hemorragia transplacentaria que la incidencia registrada a los seis meses del parto. Las mujeres que sólo tienen unos cuantos hematíes fetales en la circulación en el momento del primer parto, presentan una incidencia relativamente baja de los anticuerpos anti-Rh identificables a los seis meses, pero bastante elevada al terminar el embarazo siguiente.

Aparte del volumen de hematíes fetales que penetran en la circulación materna, otros factores influyen sobre la posibilidad de que se produzca una inmunización Rh-primaria. El riesgo es menor cuando los eritrocitos fetales son incompatibles con el plasma materno, efecto que se refuerza por la incompatibilidad A más que por la incompatibilidad B. El fenotipo Rh del feto tiene también una ligera influencia; por ejemplo, el estímulo antigénico de los eritrocitos  $R_{2r}$  es más intenso que el de los  $R_{1r}$ . Puede admitirse que sólo dos tercios de las mujeres Rh-negativas son aptas para la inmunización, y que en las restantes se producen variaciones considerables en la intensidad de la respuesta. Por último, algunas complicaciones obstétricas aumentan el riesgo de hemorragia transplacentaria (véase la página 11).

### 3.3 Supresión de la inmunización Rh por la inmunoglobulina anti-Rh

#### 3.3.1 *Observaciones consecutivas a la inyección experimental o a la transfusión accidental de hematíes Rh-positivos*

Tras la inyección de una dosis única de eritrocitos Rh-positivos suficiente para provocar una inmunización primaria, la cantidad de anti-Rh producido es a veces demasiado pequeña para que se pueda descubrir por los métodos serológicos existentes. En esos casos, la administración de una segunda dosis de hematíes Rh-positivos va seguida de la eliminación de éstos a un ritmo acelerado y desde el momento mismo de la inyección; además, la cantidad de anti-Rh aumenta en general hasta alcanzar niveles apreciables por los métodos serológicos en las cuatro semanas siguientes.

Por ello, al evaluar el efecto de la administración simultánea de anti-Rh y de eritrocitos Rh-positivos, la ausencia de anti-Rh serológicamente apreciable en el curso de los seis meses siguientes no permite afirmar la existencia de un bloqueo de la inmunización primaria y resulta indispensable observar el efecto de una segunda dosis («de prueba») de eritrocitos Rh-positivos.

Teniendo en cuenta que sólo dos tercios de los sujetos Rh-negativos se inmunizan contra el Rh, antes de concluir que la reacción inmunitaria al Rh ha quedado probablemente suprimida en su totalidad, es preciso

disponer de un grupo experimental de diez sujetos por lo menos, ninguno de los cuales ha de producir anti-Rh después de la inyección de prueba. Si se quiere demostrar la supresión de la respuesta inmunitaria sólo en una determinada proporción de sujetos, los grupos sometidos a estudio habrán de ser más numerosos.

Se ha observado que una dosis de 75  $\mu\text{g}$  de anti-Rh, inyectada por vía intramuscular, suprime la inmunización primaria provocada por 1 ml de hematíes Rh-positivos. Una cantidad menor sería probablemente eficaz, pues la extrapolación de los resultados de experiencias efectuadas con cantidades mayores de hematíes indica que la dosis eficaz mínima puede ser aun del orden de 25  $\mu\text{g}$ .

Se ha observado que una dosis de 267  $\mu\text{g}$ , administrada por vía intramuscular, suprime por completo la respuesta a 13 ml de eritrocitos Rh-positivos inyectados por vía intravenosa, y parcialmente la respuesta a un volumen de hematíes Rh-positivos de 30 ml por lo menos.

Una sola inyección intramuscular de 3200-4000  $\mu\text{g}$  de anti-Rh suprime probablemente la respuesta inmunitaria frente a la transfusión de 500 ml de sangre entera Rh-positiva citratada (aproximadamente 200 ml de hematíes).

Como se ignora el mecanismo de supresión de la inmunización primaria al factor Rh, no se sabe si guarda una relación directa con la tasa de eliminación de los hematíes Rh-positivos de la circulación, con las características moleculares (por ejemplo, subclases de IgG) de las muestras de anti-Rh en cuestión o con otros factores desconocidos. Parece probable que la constante de enlace de la muestra de anti-Rh considerada ejerza cierta influencia (véase la sección 2.4), aunque esa posibilidad no se ha mencionado en el breve resumen antes expuesto. Por lo menos, cuando se inyecta una pequeña cantidad de eritrocitos Rh-positivos, la inmunización primaria puede suprimirse mediante una cantidad de anti-Rh que cubre un número relativamente reducido de los puntos de enlace del antígeno (menos del 10 %). Si la velocidad con que se eliminan de la circulación los hematíes Rh-positivos tiene importancia, entonces para una cantidad dada de eritrocitos, la eficacia de una dosis determinada de anti-Rh sería mucho mayor por vía intravenosa que por vía intramuscular. Sin embargo, aún no se ha demostrado que una misma dosis de inmunoglobulina anti-Rh sea más eficaz para suprimir la inmunización cuando se administra por vía intravenosa que por vía intramuscular.

#### *Transfusiones accidentales de eritrocitos Rh-positivos a sujetos Rh-negativos*

Se han registrado muchos casos en los que, después de la transfusión accidental de sangre Rh-positiva a sujetos Rh-negativos, se ha administrado anti-Rh para tratar de suprimir la esperada respuesta inmunitaria. Pero como existe una posibilidad entre tres de que el sujeto sea refractario a la inmunización, la falta de aparición del anti-Rh no prueba

el éxito del tratamiento. En cambio, los fracasos son concluyentes, pues muestran que la dosis utilizada es ineficaz; por ejemplo, en un caso la administración de 1000 µg de anti-Rh por vía intramuscular en las 48 horas siguientes a la transfusión de 400 ml de eritrocitos Rh-positivos, no pudo prevenir la aparición de anti-Rh en el curso de los tres meses siguientes.

La administración de altas dosis de anti-Rh a sujetos Rh-negativos que habían recibido una transfusión de volúmenes relativamente grandes de eritrocitos Rh-positivos no produjo consecuencias clínicas graves. Sin embargo, la aceleración de la destrucción de los hematíes así provocada puede ocasionar un aumento de la bilirrubina sérica, la aparición del pigmento hem en el plasma y una reacción febril (véase también la sección 3.3.2).

### 3.3.2 Resultados del tratamiento después del parto

#### *Ensayos bajo control*

Se han publicado los resultados de ensayos bajo control efectuados en Australia, Canadá, la República Federal de Alemania, los Países Bajos, Suecia, el Reino Unido y los Estados Unidos de América. El conjunto de los datos se refiere a varios miles de mujeres y a unos 800 embarazos ulteriores con feto Rh-positivo.

Pese a las diferencias de concepción de los ensayos, de fuentes de anti-Rh y de dosis empleadas, los resultados han sido notablemente uniformes. A los seis meses apareció anti-Rh en el 0,5 %, aproximadamente, de las mujeres tratadas; se registró también su presencia en 1-2 % más de mujeres al terminar el siguiente embarazo con feto-Rh positivo. En cambio, si no se administra la inmunoglobulina anti-Rh, la incidencia de inmunización apreciable es más o menos del 8,5 % a los seis meses y de un 8,5 % más al terminar el siguiente embarazo con feto Rh-positivo, lo que da un total de 17 %.

#### *Otros ensayos*

Cuando se puso de manifiesto que los resultados de los ensayos bajo control eran uniformemente satisfactorios, se consideró que no era ética la utilización de grupos testigos. Por eso, en varios países se ha administrado sistemáticamente anti-Rh en el momento del parto sin la observación simultánea de grupos comparables de mujeres no tratadas. Centenares de miles de mujeres han sido tratadas en todo el mundo y además se dispone de los resultados de estudios de observación ulterior de varios miles de ellas.

#### *Administración intramuscular: dosis normales*

Hasta el momento, la mayoría de los estudios se referían a grupos integrados solamente por primíparas, pero comienza a disponerse de

los resultados del tratamiento de múltiparas. Las dosis empleadas han variado entre 120 y 300  $\mu\text{g}$ . La proporción de mujeres tratadas que elaboran anticuerpos en los seis meses que siguen al parto es de 0,5 %, aproximadamente, en todos los países. Al terminar un segundo embarazo con feto Rh-positivo aparecen anticuerpos en un 2 %, más o menos, de las mujeres estudiadas. En la gama de dosis empleadas, no existe una relación clara entre la proporción de mujeres inmunizadas y la dosis administrada.

#### *Administración intramuscular: ensayo de posología*

En un ensayo efectuado en el Reino Unido se han administrado en forma aleatoria cuatro dosis de inmunoglobulina anti-Rh : 22, 43, 110 ó 268  $\mu\text{g}$ . La incidencia de la inmunización a los seis meses no indica diferencias importantes en las tasas de protección producidas por las distintas dosis. Sin embargo, como sólo unas cuantas de esas mujeres han quedado embarazadas por segunda vez, no pueden formularse todavía conclusiones definitivas.

#### *Administración intravenosa*

Sólo se dispone de los resultados de un ensayo en el que se empleó inmunoglobulina anti-Rh, preparada por cromatografía de intercambio iónico, en dosis de 50 a 250  $\mu\text{g}$ ; las dosis más altas se administraron a las mujeres que habían sufrido hemorragias transplacentarias de cierta consideración. Aunque menos del 0,1 % de las mujeres tratadas produjeron anticuerpos Rh en los 8 meses siguientes al parto, el número de esas mujeres que han quedado embarazadas por segunda vez no basta para calcular el índice de protección total. En la actualidad se administra una dosis normal de 100  $\mu\text{g}$  (véase también la sección 4.4).

#### *Fracasos*

La aparición de una inmunización primaria pese a la inyección de anti-Rh en el momento del parto puede deberse a la insuficiencia de la dosis administrada en presencia de una hemorragia transplacentaria importante o al hecho de que la inmunización se haya iniciado en etapas anteriores del embarazo por hemorragia transplacentaria o en una gestación anterior.

Entre las mujeres que elaboran anticuerpos a pesar del tratamiento, sólo la tercera parte, aproximadamente, presenta una cantidad apreciable de hematíes fetales en su circulación en el momento del parto; por eso, únicamente una minoría de los fracasos de profilaxis señalados puede atribuirse a la insuficiencia de la dosis de anti-Rh en relación con el volumen de la hemorragia transplacentaria en el momento del parto.

En los demás casos, ha de suponerse que hubo un estímulo inmunizante anterior, de modo que la administración de anti-Rh ha sido dema-

siado tardía. Esa es probablemente la causa de la mayoría de los fracasos y no la administración de una dosis demasiado pequeña de anti-Rh.

*Tratamiento de hemorragias transplacentarias importantes*

Una hemorragia transplacentaria importante puede definirse en la práctica como aquella en la que una sola dosis ordinaria de inmunoglobulina anti-Rh no confiere protección suficiente. Ello significa que el límite inferior de las hemorragias importantes debería situarse en unos 10 ml de hematíes fetales.

Sólo en el 0,2 al 0,3 % de los partos se producen hemorragias transplacentarias equivalentes a más de 10 ml de hematíes fetales, pero todas ellas presentan un riesgo relativamente alto de inmunización primaria. (Véase también la sección 3.2.3.)

Las hemorragias masivas pueden originar anemia neonatal grave e incluso a veces la muerte intrauterina.

*Empleo de la inmunoglobulina anti-Rh después de una hemorragia transplacentaria importante*

Al interpretar los éxitos y los fracasos obtenidos con distintas posologías y vías de administración, conviene tener en cuenta que aparte de la relación entre la dosis de anti-Rh y la cantidad de eritrocitos Rh-positivos, intervienen otros factores que influyen de modo decisivo en la inmunización, como el intervalo transcurrido entre el momento de la hemorragia y la administración de anti-Rh o la capacidad de la mujer para reaccionar frente al antígeno Rh.

Formuladas esas reservas, conviene señalar que la inmunoglobulina anti-Rh administrada por vía intramuscular ha permitido obtener una protección manifiesta con dosis de 4 a 50  $\mu\text{g}$  por ml de hematíes fetales (media de 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), mientras que se han registrado fracasos con dosis de 2 a 20  $\mu\text{g}$  por ml de eritrocitos (media de 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) (Vermijlen, C., datos inéditos).

Se ha observado que la inyección intravenosa de inmunoglobulina anti-Rh en dosis de 12  $\mu\text{g}$  por ml de hematíes fetales produce la eliminación de la mitad de los eritrocitos fetales en una a seis horas. Es muy probable que esa dosis suprima la isoinmunización, pero han de comprobarse los resultados por una observación ulterior.

La administración de anti-Rh después de una hemorragia transplacentaria importante puede ir seguida de signos de aumento de la destrucción eritrocítica, como sucede al administrar anti-Rh a individuos Rh-negativos que han recibido accidentalmente una transfusión de sangre Rh-positiva; sin embargo, no se han observado efectos clínicos graves (compárese con la sección 3.3.1). La administración de anti-Rh por vía intramuscular en una sola dosis parece estar exenta de riesgos, pero si se emplea la vía intravenosa conviene fraccionar la dosis.

### 3.3.3 Resultados del tratamiento durante el embarazo

Teniendo en cuenta la frecuencia apreciable de la inmunización Rh en las primigrávidas Rh-negativas, antes del parto o inmediatamente después (véase la sección 3.2.3), y la ineficacia de la inyección profiláctica de inmunoglobulina anti-Rh después del parto en algunas de esas mujeres, por lo menos, se ha preconizado la administración de inmunoglobulina anti-Rh antes del parto con objeto de impedir con más seguridad la formación de anticuerpos.

Se ha observado que la administración intramuscular de 200 a 300 µg de anticuerpos anti-Rh, con seis semanas de intervalo, en el último trimestre del embarazo está exenta de riesgos para los fetos Rh-positivos. Aunque la prueba directa de Coombs sea ligeramente positiva en algunos recién nacidos, no se han observado signos de anemia ni de aumento de la ictericia.

En distintas partes del mundo se llevan a cabo ensayos clínicos sobre la administración de inmunoglobulina anti-Rh a primigrávidas Rh-negativas. La dosis habitual de inmunoglobulina anti-Rh inyectada es de 200-300 µg en la 28<sup>a</sup> y en la 34<sup>a</sup> semana de la gestación; en el puerperio se inyecta una dosis suplementaria si el recién nacido es Rh-positivo. En esos ensayos se trata de determinar si puede reducirse el índice actual de inmunización del 2 %, aproximadamente, registrado con la administración de una sola inyección después del parto, pero habrá de transcurrir un periodo considerable hasta que se disponga de datos concluyentes.

El mayor ensayo efectuado hasta la fecha ha mostrado una disminución apreciable de la proporción de mujeres que presentan eritrocitos fetales identificables en su circulación en el momento del parto, que ha pasado de 14,1 % en el grupo testigo a 5,9 %. Todas las mujeres que han recibido la inyección de inmunoglobulina anti-Rh antes del parto presentan en el suero anticuerpos anti-Rh pasivos, fácilmente identificables, durante todo el resto del embarazo y después del parto.

Se ha afirmado que el tratamiento prenatal aumentaría el riesgo de inmunización Rh a causa de la presencia en el feto de una masa importante de eritrocitos Rh-positivos revestidos de una cantidad mínima de anti-Rh, algunos de los cuales podrían penetrar en la circulación materna en el momento del parto. Sin embargo, la presencia de anticuerpos anti-Rh pasivos en la madre durante el embarazo corresponde más bien a una supresión de la inmunización que a un aumento.

La administración de anti-Rh durante el embarazo ha de limitarse a los ensayos clínicos e irá siempre seguida de la inyección de una nueva dosis en el puerperio si el recién nacido es Rh-positivo. Todavía no se puede recomendar la aplicación general de ese método, pero en definitiva puede resultar el medio más eficaz de evitar la inmunización Rh.

## 4. RESUMEN Y RECOMENDACIONES

### 4.1 Inmunización de los donantes y plasmaféresis

Los donantes deben ser varones o mujeres que no pueden tener hijos. Es preferible que hayan sido inmunizados frente al factor Rh y que reciban como refuerzo de la inmunización inyecciones de 0,5 ml de eritrocitos Rh-positivos lavados, a intervalos de unas dos semanas, hasta que su suero contenga una concentración de anti-Rh de 20 µg/ml por lo menos.

Existe también la posibilidad de utilizar sujetos no inmunizados. Se les administran dos inyecciones de 1 a 2 ml de hematíes Rh-positivos, separadas por un intervalo de tres meses, y después una inyección de refuerzo de unos 0,5 ml de glóbulos rojos del mismo donante tres meses después de la segunda inyección.

Tanto en la inmunización primaria como en la secundaria, es preferible que los donantes de hematíes sean del fenotipo ccDee (R<sub>0</sub>) y, lo ideal, es que además carezcan de antígenos como el K y el Fy<sup>a</sup>; igualmente habrán de ser AAH-negativos y haber donado sangre por lo menos seis veces a receptores que no padezcan hepatitis sérica en un periodo de observación de seis meses por lo menos.

Los voluntarios inmunizados contra el factor Rh deben recibir nuevas inyecciones de hematíes Rh-positivos a intervalos de 2 a 9 meses, con objeto de mantener una concentración satisfactoria de anti-Rh.

#### *Plasmaféresis*

Los donantes han de presentar de preferencia una concentración plasmática de anti-Rh de 20 µg/ml o más, y comprender perfectamente la finalidad y los posibles riesgos de la plasmaféresis y de la inmunización Rh.

En muchos centros, los donantes para la plasmaféresis entregan hasta 600 ml de plasma en una sola sesión en dos tomas; en algunos se repite la operación hasta cuatro veces por mes. Los donantes deben ser sometidos a un examen médico por lo menos una vez al año.

### 4.2 Producción y valoración

La inmunoglobulina anti-Rh debe en general ajustarse a las normas formuladas para otras preparaciones de inmunoglobulina.<sup>1</sup> Sin embargo, en el presente informe se indican algunas modificaciones de esas normas, entre las que destaca la necesidad de que cada mezcla de plasma proceda de 10 donantes como mínimo y la de que el 95 % de la inmunoglobulina

<sup>1</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1967, N° 361, págs. 42-59.

esté formada por IgG. El material destinado a la administración intravenosa debe ajustarse a esas normas especiales.

La concentración en anti-Rh de las preparaciones de inmunoglobulina debe expresarse en  $\mu\text{g/ml}$ .

#### 4.3 Indicaciones para el empleo

Se debe administrar una dosis de anti-Rh a todas las mujeres Rh-negativas que no están ya inmunizadas contra el factor Rh y que dan a luz un recién nacido Rh-positivo. Cuando el suero de la mujer contiene sólo indicios de anti-Rh (véase la sección 3.2.2), se recomienda que de todos modos se administre una dosis de anti-Rh teniendo en cuenta dos posibilidades :

a) que la presencia de anti-Rh indicada por la prueba puede ser un resultado falsamente positivo; y

b) que los anticuerpos pueden estar constituidos exclusivamente por IgM e indicar un tipo de respuesta inmunitaria que podría ser corregido todavía por la administración pasiva de anticuerpos IgG.

La acción inhibidora del anti-Rh es sólo pasajera; una dosis administrada en el momento del primer parto suprime eficazmente la inmunización Rh, pero carece de efecto sobre la inmunización provocada por una gestación ulterior. Por ello se ha de administrar la dosis adecuada después de cada embarazo.

Las mujeres  $D^u$  no deben ser tratadas con los anticuerpos anti-Rh, en parte porque una alta proporción de los mismos será absorbida sobre los eritrocitos  $D^u$ , con lo cual quedará una cantidad muy pequeña para reaccionar con los hematíes del feto, y en parte porque el riesgo de formación de anti-Rh por una mujer  $D^u$  es extremadamente pequeño.

Las mujeres Rh-negativas que han abortado deben recibir una dosis de anti-Rh, excepto cuando el producto de la concepción sea Rh-negativo.

Conviene administrar anti-Rh a todas las mujeres Rh-negativas no inmunizadas consecutivamente a cualquier incidente durante el embarazo que pueda provocar una hemorragia transplacentaria apreciable, como versión externa, amniocentesis o hemorragia antepartum.

La presencia en la receptora de anticuerpos de otros grupos sanguíneos, como el anti-K, no es contraindicación para administrar anti-Rh.

La existencia en las preparaciones de inmunoglobulina de otros anticuerpos eritrocíticos, como el anti-C, el anti-E o el anti-K, tiene poca importancia y no es preciso efectuar una reacción cruzada entre la inmunoglobulina y los eritrocitos de la mujer receptora. Por otra parte, la prueba cruzada puede servir para descubrir una hemorragia transplacentaria importante.

#### 4.4 Cronología de la administración, vías y dosis

La inmunoglobulina anti-Rh se administrará después del parto tan pronto como las circunstancias lo permitan y, si es posible, en la primeras 72 horas. Puede utilizarse la vía intramuscular, o si se trata de una preparación adecuada, la vía intravenosa; en el primer caso ha de evitarse la inyección del anti-Rh en el tejido adiposo.

##### 4.4.1 *Vía intramuscular*

Es preciso administrar 200 a 300  $\mu\text{g}$  de anti-Rh a todas las mujeres Rh-negativas en las que termina el embarazo después de 12 semanas de gestación. En los casos de abortos producidos en las 12 primeras semanas del embarazo, puede reducirse la dosis a 50  $\mu\text{g}$ .

En los países donde las disponibilidades de anti-Rh no bastan para administrar una dosis fija de 200-300  $\mu\text{g}$  a todas esas mujeres, la medida más eficaz consistirá en disminuir la dosis para tratar al mayor número de mujeres. Es probable que una dosis fija de 100  $\mu\text{g}$  permita obtener una proporción de éxitos que sólo sea ligeramente inferior a la de una dosis de 200  $\mu\text{g}$ . Si además se efectúan exámenes para descubrir las hemorragias transplacentarias relativamente importantes y se inyecta entonces una dosis adicional de anti-Rh, la proporción de éxitos puede ser igualmente alta.

Una dosis de unos 250  $\mu\text{g}$  de anti-Rh protege contra los efectos de una hemorragia transplacentaria hasta de 10 ml aproximadamente de hematíes fetales. Si se trata de descubrir la pequeña proporción (0,2 a 0,3 %) de mujeres que tienen hemorragias transplacentarias superiores a 10 ml, será necesario examinar a todas las mujeres Rh-negativas que han dado a luz un niño Rh-positivo. Cuando se descubre una hemorragia de ese tipo, la dosis total de anti-Rh deberá ser de unos 25  $\mu\text{g}$  por ml de eritrocitos fetales presentes en la circulación materna; conviene tener en cuenta que el método de la « elución ácida » subestima el número de eritrocitos fetales presentes.

En los sujetos Rh-negativos que han sufrido accidentalmente una transfusión de sangre Rh-positiva, la inmunización Rh puede suprimirse probablemente mediante la administración intramuscular de una dosis total de unos 25  $\mu\text{g}$  de anti-Rh por ml de hematíes.

##### 4.4.2 *Vía intravenosa*

No se podrá establecer la dosis óptima de anti-Rh para la vía intravenosa hasta que se disponga de resultados más amplios sobre los ensayos posológicos. Mientras tanto sólo se puede formular una recomendación provisional basada en la tasa de eliminación de los eritrocitos Rh-positivos por la inmunoglobulina anti-Rh administrada por vía intravenosa; así

ha podido deducirse que una dosis ordinaria de unos 100  $\mu\text{g}$  basta probablemente para tratar a las mujeres que presentan hasta 10 ml de eritrocitos fetales en su circulación.

Si la hemorragia transplacentaria es superior a 10 ml, la cantidad adicional de anti-Rh que se ha de administrar por vía intravenosa, fraccionada en varias inyecciones, será como mínimo de 12  $\mu\text{g}$  por ml de hematíes fetales.

El anti-Rh intravenoso elimina los hematíes Rh-positivos de la circulación con más rapidez que una dosis equivalente inyectada por vía intramuscular; parece además que ofrece ciertas ventajas en el tratamiento de las hemorragias transplacentarias importantes o cuando se ha retrasado la inyección.

#### 4.5 Cálculo de las necesidades

##### 4.5.1 Cantidad de anti-Rh necesaria

Si se administra anti-Rh a todas las mujeres Rh-negativas que han tenido un niño Rh-positivo o han sufrido un aborto, el número de dosis necesario para una población se determina en función de la proporción de mujeres Rh-negativas, la natalidad y la tasa de abortos.

Por ejemplo, en una población con 16 % de sujetos Rh-negativos, el 60 % de los hijos de las mujeres Rh-negativas serán Rh-positivos; si la natalidad es de 20 por 1000 y la tasa de abortos de 2 por 1000 al año, las cantidades de anti-Rh necesarias para un millón de habitantes serán :

Para las mujeres Rh-negativas que paren a término niños Rh-positivos	1920 dosis
Para las mujeres Rh-negativas que han abortado . . . . .	320 dosis
	Total 2240 dosis

Si se administra sistemáticamente una dosis antes del nacimiento, las necesidades de anti-Rh aumentarán en unas 2000 dosis por millón de habitantes y por año, y en unas 4000 si se administran dos dosis.

##### 4.5.2 Número de donantes necesarios

Si el plasma para la preparación de inmunoglobulina anti-Rh se obtiene de donantes inmunizados con un título de anticuerpos de 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  como mínimo (100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  por término medio) y cada donante proporciona 2 litros de plasma por mes para la plasmaféresis, podrán obtenerse unas 5000 dosis ordinarias (200 a 300  $\mu\text{g}$ ) de anti-Rh por año y donante (suponiendo que la elaboración produzca una pérdida de anticuerpos del 50 %). Basándose en esos datos, parece razonable disponer de cuatro donantes inmunizados por cada 10 000 dosis de anti-Rh necesarias, lo que proporciona un margen apreciable para los casos de ausencia o enfer-

medad de los donantes, aumento de la demanda, mantenimiento de reservas y suministro de Rh para fines experimentales. En el ejemplo antes citado se necesitaría un donante por millón de habitantes.

## 5. RECOMENDACIONES PARA INVESTIGACIONES FUTURAS

En materia de prevención de la isoimmunización Rh convendría investigar los temas enunciados a continuación. La lista no es en modo alguno completa ni implica un orden de importancia de los estudios recomendados.

### 1) *Mecanismo de prevención de la isoimmunización por anticuerpos Rh pasivos*

Se desconoce si la acción inhibidora de los anticuerpos Rh pasivos se ejerce : a) sobre los antígenos presentes en los eritrocitos Rh-positivos o b) sobre un derivado del antígeno resultante de la acción mutua entre los hematíes y los macrófagos. En realidad, el efecto podría ser no específico, debido a la destrucción de los eritrocitos en general; esta posibilidad podría investigarse determinando si la administración de anti-Rh, tanto en voluntarios como en mujeres recién paridas, suprime la reacción inmunitaria no sólo frente a los antígenos Rh sino también frente a otros antígenos eritrocíticos. La aplicación óptima del tratamiento exige un conocimiento preciso del mecanismo de acción del anti-Rh administrado.

En ese sentido es preciso recoger nuevos datos sobre el efecto de las variaciones de la constante de equilibrio y de otras propiedades físico-químicas de los anticuerpos.

### 2) *Causas de los fracasos al prevenir la isoimmunización Rh*

Si bien algunos fracasos pueden explicarse por el empleo de una dosis insuficiente o por la existencia de una inmunización previa (sección 3.3.2), habría que excluir otras posibilidades, como es el efecto de la presencia de anticuerpos antiinmunoglobulina en el suero del receptor.

### 3) *Perfeccionamiento de los métodos para descubrir la isoimmunización Rh muy precoz*

Esos métodos no deben implicar la inyección de eritrocitos Rh-positivos. Convendría investigar, por ejemplo, los métodos en que se estudian las respuestas de los linfocitos de la sangre periférica al antígeno Rh, que podrían facilitar un criterio *in vitro* sobre la inmunización en sujetos exentos de anticuerpos anti-Rh apreciables.

4) *Supresión de la isoimmunización*

El empleo de métodos de gran sensibilidad, capaces de identificar las primeras fases de la inmunización primaria, serviría para descubrir si la isoimmunización puede suprimirse con la administración de una inmunoglobulina anti-Rh una vez desencadenada la reacción.

5) *Comparación de las vías intramuscular e intravenosa en la administración de anti-Rh*

No se ha efectuado ninguna comparación directa de los efectos supresores del anti-Rh administrado por vía intramuscular o intravenosa. Si se hiciera convendría emplear en cada grupo la misma preparación de inmunoglobulina anti-Rh.

6) *Inmunización Rh producida por el aborto*

Se necesitan nuevos estudios prospectivos para determinar con precisión la frecuencia de la inmunización Rh después del aborto. Las investigaciones deben comprender una evaluación sistemática de la amplitud de las hemorragias transplacentarias.

En todos los países que cuentan con reservas de inmunoglobulina anti-Rh para el tratamiento de esos casos, no sería ético estudiar un grupo de mujeres sin tratar; en cambio, la evaluación de la tasa de fracasos en los sujetos tratados facilitaría datos valiosos.

7) *Tratamiento prenatal*

En varios países se efectúan ensayos de ese tratamiento. Para evaluar lo antes posible la eficacia relativa de los tratamientos prenatal y postnatal es indispensable que las instituciones correspondientes colaboren en el análisis de los resultados.

8) *Detección de la hemorragia transplacentaria*

Conviene disponer de métodos más sencillos y precisos de detección y determinación cuantitativa de los eritrocitos fetales.

9) *Aumento de la respuesta inmunitaria*

No se sabe todavía con certeza si pequeñas cantidades de anti-Rh de la clase IgG o de otras clases de inmunoglobulinas pueden aumentar la respuesta al Rh o a otros antígenos, es decir, elevar la incidencia de la inmunización o elevar los títulos de anticuerpos en los sujetos inmunizados.

10) *Efectos de los anticuerpos formados contra los antígenos trombocíticos y leucocíticos*

Esos anticuerpos se encuentran en las preparaciones de inmunoglobulina anti-Rh. Se debería estudiar más a fondo su posible intervención

en la acción inmunosupresora del anti-Rh y los demás efectos clínicos que pueden ejercer en los sujetos receptores.

#### 11) *Vigilancia de los donantes*

Todavía no se han determinado los efectos a largo plazo de un estímulo prolongado de la inmunidad humoral específica y de la síntesis de proteínas plasmáticas en donantes sometidos a la inmunización y la plasmaféresis.

#### 12) *Ausencia de respuesta a la inmunización Rh*

Ese fenómeno tiene tanto una importancia práctica, para los programas de inmunización, como un interés teórico. Podrían efectuarse las siguientes investigaciones en individuos que no responden a la inmunización :

a) estudios de familias (de hermanas Rh-negativas, por ejemplo) para determinar si la falta de respuesta está determinada genéticamente;

b) estudios de las reacciones frente a antígenos distintos de los eritrocíticos e investigación de otras reacciones inmunológicas en los mismos sujetos;

c) estudios de las reacciones de los linfocitos de la sangre periférica frente al Rh y a otros antígenos.

---

### Anexo

#### BIBLIOGRAFIA SELECTA\*

##### Introducción (sección 1)

Chown, B. y cols. (1967) The suppression of Rh immunization by passively administered human immunoglobulin (IgG) anti-D (anti-Rh<sub>0</sub>) *Bull. Org. mond. Santé — Bull. Wld Hlth Org.*, **36**, 467

Clarke, C. A. y cols. (1963) Further experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease, *Brit. med. J.*, **1**, 979

Clarke, C. A. y cols. (1966) Prevention of Rh-haemolytic disease : results of the clinical trial — a combined study from centres in England and Baltimore, *Brit. med. J.*, **2**, 907

Freda, V. J., Gorman, J. G. y Pollack, W. (1964) Successful prevention of experimental Rh sensitization in man with an anti-Rh<sub>2</sub> gamma-globulin antibody preparation : a preliminary report, *Transfusion (Philad.)*, **4**, 26

---

\* Para comodidad del lector, las referencias bibliográficas están agrupadas bajo epígrafes correspondientes a determinadas secciones del informe.

- Freda, V. J., Gorman, J. G. y Pollack, W. (1966) Rh factor : prevention of isoimmunization and clinical trial on mothers, *Science*, **151**, 828
- Hoppe, H. H., Krebs, H. J., Mester, Th. y Hennig, W. (1967) Ein neues Herstellungsverfahren von Anti-D-Immunglobulin zur Immunisierungs-prophylaxe rh-negativer Frauen, *Münch. med. Wschr.*, **36**, 66
- Hughes-Jones, N. C. (1967) The estimation of the concentration and equilibrium constant of anti-D, *Immunology*, **12**, 565
- Jouvencaux, A., Adenot, N., Berthoux, F. y Revol, L. (1969) Gamma-globuline anti-D lyophilisée intra-veineuse pour la prévention de l'immunisation anti-Rh, *Rev. franç. de Transf.*, **13**, Sup. 1, 341
- Kleihauer, E., Braun, H. y Betke, K. (1957) Demonstration von fetalem Hämoglobin in den Erythrozyten eines Blutausrichs, *Klin. Wschr.*, **35**, 637
- Mollison, P. L., Hughes-Jones, N. C., Lindsay, M. y Wessely, J. (1969) Suppression of primary Rh-immunization by passively-administered antibody. Experiments in volunteers, *Vox Sang.*, **16**, 421
- Pollack, W., Gorman, J. G., Hager, H. J., Freda, V. J., y Tripodi, D. (1968) Antibody-mediated immune suppression to the Rh factor : animal models suggesting mechanism of action, *Transfusion (Philad.)*, **8**, 134
- Smith, T. (1909) Active immunity produced by so-called balanced or neutral mixtures of diphtheria toxin and antitoxin, *J. exp. Med.*, **11**, 241
- Stern, K., Goodman, H. S., y Berger, M. (1961) Experimental isoimmunization to haemoantigens in man, *J. Immunol.*, **87**, 189
- Woodrow, J. C. y Donohoe, W. T. A. (1968) Rh-immunization by pregnancy : results of a survey and their relevance to prophylactic therapy, *Brit. med. J.*, **4**, 139
- Zipursky, A. y Israels, L. G. (1967) The pathogenesis and prevention of Rh immunization, *Canad. med. Assoc. J.*, **97**, 1245

#### **Inmunización de los donantes (sección 2.1)**

- Archer, G. T., Cooke, B. R., Mitchell, K. y Parry, P. (1971) Hyperimmunization of blood donors for the production of anti-Rh (D) gammaglobulin. En : *Proceedings of the Twelfth Congress of the International Society for Blood Transfusion, Moscow, 1969*. En preparación
- Holburn, A. M., Cleghorn, T. E. y Hughes-Jones, N. C. (1970) Restimulation of anti-D in donors, *Vox Sang.*, **19**, 162-167
- Millman, I., London, W. T., Sutnick, A. I. y Blumberg, B. S. (1970) Australia antigen-antibody complexes, *Nature (Lond.)*, **226**, 83
- Mollison, P. L., Frame, M., y Ross, M. E. (1970) Differences between Rh(D) negative subjects in response to Rh(D) antigen, *Brit. J. Haemat.*, **19**, 257
- Pollack, W., Ascari, W. Q., Kochesky, R. J., O'Connor, R. R., Ho, T. y Tripodi, T. (1971) Studies on Rhesus prophylaxis. I. The relationship between dose of anti-Rh and the size of the antigenic stimulus, *Transfusion (Philad.)*, en prensa

#### **Plasmaféresis (sección 2.2)**

- Ad hoc Committee on Plasmapheresis (1970) Safeguards for plasma donors in plasmapheresis programs, *J. Amer. med. Ass.*, **213**, 747
- Cohen, M. A. y Oberman, H. A. (1970) Safety and long-term effects of plasmapheresis, *Transfusion (Philad.)*, **10**, 58

- Kliman, A., Carbone, P. P., Gaydos, L. A. y Freireich, E. J. (1964) Effects of intensive plasmapheresis on normal blood donors, *Blood*, **23**, 647
- Speiser, P. y Nevanlinna, H. R. (1967) Protection of donors undergoing plasmapheresis. En : *Report to Council of Europe by Sub-Committee of Specialists on Blood Problems, Strasbourg, 2nd May 1967*

### **Preparación de la inmunoglobulina anti-Rh (sección 2.3)**

- Cohn, E. J., Strong, L. E., Hughes, W. L., Mulford, D. J., Ashworth, J. N., Melin, M. y Taylor, H. L. (1946) Preparation and properties of serum and plasma proteins. IV. A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids, *J. Amer. chem. Soc.*, **68**, 459
- Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos (1967), 19º informe, Ginebra (*Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, N° 361)

### **Valoración de la IgG anti-D (Rh<sub>0</sub>) (sección 2.4)**

- Crégut, R. y Huchet, J. (1971) Comparison between automated and radioactive techniques of assay of anti-D. En : *Proceedings of the Twelfth Congress of the International Society for Blood Transfusion, Moscow, 1969*. En preparación
- Hughes-Jones, N. C. (1967) The estimation of the concentration and equilibrium constant of anti-D, *Immunology*, **12**, 565
- Hughes-Jones, N. C. y Stevenson, M. (1968) The anti-D content of IgG preparations for use in the prevention of Rh haemolytic disease, *Vox Sang.*, **14**, 401
- Moore, B. P. L. y Hughes-Jones, N. C. (1970) Automated assay of anti-D concentration in plasmapheresis donors. En : *Advances in automated analysis*, Technicon international Congress, Chicago
- Pollack, W. y Kochesky, R. J. (1970) The importance of antibody concentration binding constant and heterogeneity in the suppression of immunity to the Rh factor, *Int. Arch. Allergy.*, **38**, 320

### **Identificación y recuento de los eritrocitos fetales (sección 3.1.1)**

- Hindemann, P. (1966) Experimentelle und klinische Untersuchungen über eine trans-abdominale Späteinschwemmung fetaler Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf, *Geburtsh. u. Frauenheilk.*, **26**, 1359
- Kleihauer, E., Braun, H. y Betke, K. (1957) Demonstration von fetalem Hämoglobin in den Erythrozyten eines Blutausrichs, *Klin. Wschr.*, **35**, 637
- Woodrow, J. C. y Donohoe, W. T. A. (1968) Rh-immunization by pregnancy : results of a survey and their relevance to prophylactic therapy, *Brit. med. J.*, **4**, 139

### **Inmunización consecutiva al aborto (sección 3.2.1)**

En la siguiente revisión se hacen referencia a los estudios citados en esta sección :

- Clarke, C. A. (1970) Prevention of rhesus isoimmunization, *J. Clin. Genetics*, **1**, 183

**Inmunización durante un primer embarazo (sección 3.2.2)**

- Bishop, G. J., Krieger, V. I., Tait, M. y Walsh, C. (1968) Clinical trial of one millilitre injections of Rh<sub>0</sub> (D) immune globulin (human) in the prevention of Rh immunization : preliminary report, *Med. J. Aust.*, **1**, 1122
- Chown, B. y cols. (1969) Prevention of primary Rh immunization. First report of the Western Canadian Trial 1966-1968, *Canad. med. Assoc. J.*, **100**, 1021
- Godel, J. C., Buchanan, D. I., Jarosch, J. M. y McHugh, M. (1968) Significance of Rh sensitization during pregnancy : its relation to a preventive programme, *Brit. med. J.*, **4**, 479

**Inmunización después de un parto a término (sección 3.2.3)**

- Ascari, W. Q., Levine, P. y Pollack, W. (1969) Incidence of maternal Rh immunization by ABO compatible and incompatible pregnancies, *Brit. med. J.*, **1**, 399
- Borst-Eilers, E., Dudok de Wit, C., v.d. Weert, Ch. M. y Kloosterman, G. J. (1971) Foetomaternal transfusion, rhesus immunization and prevention of haemolytic disease of the newborn. En : *Proceedings of the Twelfth Congress of the International Society for Blood Transfusion, Moscow, 1969*. En preparación
- Knox, E. G. (1968) Obstetric determinants of rhesus sensitization, *Lancet*, **1**, 433.
- Murray, S., Knox, E. G. y Walker, W. (1965) Rhesus haemolytic disease of the newborn and the ABO groups, *Vox Sang.*, **10**, 6
- Woodrow, J. C. y Donohoe, W. T. A. (1968) Rh immunization by pregnancy : results of a survey and their relevance to prophylactic therapy, *Brit. med. J.*, **4**, 139

**Observaciones consecutivas a la inyección o a la transfusión accidental de hematies Rh-positivos (sección 3.3.1)**

- Ascari, W. Q., Crispin, J. F., O'Connor, R. R., Ho, T. y Pollack, W. (1971) Studies on Rhesus prophylaxis. II. Rh immune prophylaxis after transfusion with Rh-positive blood, *Transfusion (Philad.)*, en prensa
- Börner, P., Deicher, H., Hoppe, H. H., Pixberg, H. U. y Sieg, W. (1969) Clearance of Rh-positive fetal erythrocytes from the blood of Rh-negative adults by intravenously applicable immunoglobulin G anti-D, *Vox Sang.*, **17**, 362
- Hughes-Jones, N. C. y Mollison, P. L. (1968) Failure of a relatively small dose of passively administered anti-Rh to suppress primary immunization by a relatively large dose of Rh-positive red cells, *Brit. med. J.*, **1**, 150
- Mollison, P. L., Frame, M. y Ross, M. E. (1970) Differences between Rh(D) negative subjects in response to Rh(D) antigen, *Brit. J. Haemat.*, **19**, 257

**Resultados del tratamiento después del parto (sección 3.3.2)**

*Los resultados de los ensayos clínicos aparecen resumidos en :*

- Clarke, C. A. (1970) Prevention of rhesus isoimmunization, *J. Clin. Genet.*, **1**, 183

*Otras referencias*

- Dudok de Wit, C. y Borst-Eilers, E. (1968) Failure of anti-D immunoglobulin to protect against rhesus immunization after massive foeto-maternal haemorrhage. Report of 4 cases, *Brit. med. J.*, **1**, 152

- Huchet, J., Crégut, R. y Pinon, F. (1970) Immuno-globulines anti-D, efficacité comparée des voies intra-musculaire et intra-veineuse, *Rev. franç. de Transf.*, **13**, 231
- Woodrow, J. C. y Donohoe, W. T. A. (1968) Rh immunization by pregnancy : results of a survey and their relevance to prophylactic therapy, *Brit. med. J.*, **4**, 139
- Woodrow, J. C., Bowley, C. C., Gilliver, B. E. y Strong, S. J. (1968) Prevention of Rh immunization due to large volumes of Rh-positive blood, *Brit. med. J.*, **1**, 148

### **Resultados del tratamiento durante el embarazo (sección 3.3.3)**

- Zipursky, A. y Israels, L. G. (1967) The pathogenesis and prevention of Rh immunization, *Canad. med. Assoc. J.*, **97**, 1245

**ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD  
SERIE DE INFORMES TECNICOS**

<i>Informes recientes y en preparación :</i>		Precio		
		p	\$	Fr. s.
Nº				
444	(1970) <b>Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos</b> 22º informe (136 páginas) . . . . .	60	2,—	6,—
445	(1970) <b>Normas de identidad y pureza para los aditivos alimentarios y evaluación de su toxicidad : Algunos colores alimentarios, emulsificantes, estabilizadores, antiaglutinantes y otras substancias</b> 13º informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (38 páginas) . . . . .	30	1,—	3,—
446	(1970) <b>Farmacología clínica : actividades, servicios y enseñanza</b> Informe de un Grupo de Estudio de la OMS (23 páginas)	20	0,60	2,—
447	(1970) <b>Comité de Expertos de la OMS en Peste</b> Cuarto informe (27 páginas) . . . . .	20	0,60	2,—
448	(1970) <b>Factores reguladores de la reacción inmunógena</b> Informe de un Grupo Científico de la OMS (84 páginas)	50	1,75	5,—
449	(1970) <b>Educación sanitaria e higiene dental</b> Informe de un Comité de Expertos de la OMS (31 páginas)	20	0,60	2,—
450	(1970) <b>Investigaciones biológicas sobre la esquizofrenia</b> Informe de un Grupo Científico de la OMS (38 páginas) .	30	1,00	3,—
451	(1970) <b>Comestibilidad de los alimentos irradiados, con especial referencia al trigo, las patatas y las cebollas</b> Informe de un Comité Mixto FAO/OIEA/OMS de Expertos (48 páginas) . . . . .	30	1,00	3,—
452	(1970) <b>Necesidades de ácido ascórbico, vitamina D, vitamina B12, folato y hierro</b> Informe de un Grupo Mixto FAO/OMS de Expertos (94 páginas) . . . . .	40	1,25	4,—
453	(1970) <b>Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Higiene de la Leche</b> Tercer informe (104 páginas) . . . . .	40	1,25	4,—
454	(1970) <b>Encuestas serológicas múltiples y bancos de la OMS para sueros de referencia</b> Informe de un Grupo Científico de la OMS (104 páginas).	50	1,75	5,—
455	(1970) <b>Investigaciones sobre las treponematosis</b> Informe de un Grupo Científico de la OMS (99 páginas) .	50	1,75	5,—
456	(1970) <b>La enseñanza de la planificación sanitaria nacional</b> Informe de un Comité de Expertos de la OMS (67 páginas) . . . . .	40	1,25	4,—
457	(1970) <b>Prevención de la mortalidad y la morbilidad perinatales</b> Informe de un Comité de Expertos de la OMS (69 páginas) . . . . .	40	1,25	4,—
458	(1970) <b>Residuos de plaguicidas en los alimentos</b> Informe de la Reunión Conjunta FAO/OMS de 1969 (48 páginas) . . . . .	30	1,00	3,—
459	(1970) <b>Comité de Expertos de la OMS en Lepra</b> Cuarto informe (35 páginas) . . . . .	30	1,00	3,—
460	(1971) <b>Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia</b> 18º informe (48 páginas) . . . . .	30	1,00	3,—
461	(1970) <b>Aborto espontáneo y provocado</b> Informe de un Grupo Científico de la OMS (55 páginas) .	30	1,00	3,—