



MedUNAB

e-ISSN: 2382-4603 ISSN: 0123-7047

<https://doi.org/10.29375/issn.0123-7047>

Publicación anticipada en línea

Este artículo ha sido aprobado por el Comité editorial de la revista MedUNAB, con previa revisión por pares. Se publica en formato PDF, al momento sin corrección de estilo, traducción de metadatos ni diagramación. Está disponible en la web para su consulta, impresión y difusión. Es pertinente recordar que esta es una versión preliminar la cual está sujeta a modificaciones respecto a la versión final.

Vol. 26(1):**XX-XX**, abril – julio 2023

Isoinmunización Rh en bajas respondedoras: Reporte de caso

Título en inglés

Título en portugués

Stefanía de los Ángeles Castañeda-Saavedra, MD.¹

Lady Gabriela Martínez-Carvajal, MD.¹

Mónica Andrea Beltrán-Avenidaño, MD., Esp., MSc.²

1. Médica, Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga, Santander, Colombia

2. Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia, Magister en Medicina Materno Fetal.

Docente del Departamento de Ginecología y Obstetricia Universidad Autónoma de Bucaramanga, Unidad de Medicina Materno-Fetal de la Clínica FOSCAL, Floridablanca, Santander, Colombia.

Correspondencia. Lady Gabriela Martínez Carvajal. Carrera 23^a # 200^a-10 Villas de San Diego. Floridablanca, Santander, Colombia. **Email.** lmartinez439@unab.edu.co

Información del artículo

Artículo recibido: 02 de mayo de 2021

Artículo Aceptado: 27 de abril de 2023

DOI: <https://doi.org/10.29375/01237047.4145>

Cómo citar. Castañeda-Saavedra SA, Martínez-Carvajal LG, Beltrán-Avenidaño MA.

Isoinmunización Rh en bajas respondedoras: Reporte de caso. MedUNAB [Internet].

2023;26(1):**XX-XX**. doi: <https://doi.org/10.29375/01237047.4145>

RESUMEN

Introducción: La isoinmunización Rh consiste en la producción de anticuerpos maternos en una gestante Rh negativa contra los antígenos de los eritrocitos Rh positivos fetales ocasionados por una hemorragia fetomaterna. En población gestante, el 15% son Rh negativo y la severidad de la afectación fetal está relacionada a una serie de procesos inmunológicos y la historia obstétrica. Si una gestante Rh negativa con riesgo de isoinmunización no recibe profilaxis con inmunoglobulina Anti-D se inmuniza el 16% en la primera gestación, el 30% en la segunda y el 50% después de la tercera. Con este reporte de caso queremos describir el subgrupo de pacientes gestantes con isoinmunización Rh bajas respondedoras. **Presentación del caso:** G9P5C1A2Gem1V7 de 43 años, remitida en semana 30 de gestación por isoinmunización Rh, no recibió inmunoglobulina Anti-D durante este embarazo, ni en los anteriores ni en el posparto, reporte de Coombs indirecto de 1/4 que se eleva a 1/16, seguimiento ecográfico normal. En semana 35.3 presenta anemia fetal leve y por tratarse de un embarazo alrededor del término se finaliza por cesárea. Recién nacido con adecuado peso para la edad gestacional, quien fue dado de alta a las 72 horas con evolución satisfactoria. **Discusión:** Las gestantes con isoinmunización Rh bajas respondedoras se sensibilizan con altos volúmenes sanguíneos sin repercusión hemodinámica In útero, produciendo una enfermedad hemolítica fetal leve. Esta respuesta inmune es poco frecuente y está asociada a factores protectores, sin embargo, es necesario más estudios que sustenten esta condición. **Conclusiones:** El control prenatal y el Coombs indirecto cuantitativo seriado son las principales herramientas para la prevención de la isoinmunización. El conocimiento de la respuesta inmunológica permite identificar el subgrupo de las bajas respondedoras que tienen una evolución clínica más leve y menor morbilidad neonatal.

Palabras clave: Embarazo; Isoinmunización Rh; Eritroblastosis Fetal; Globulina Inmune RHO(D); Hidropesía Fetal.

ABSTRACT

Introduction: Rh isoimmunization consists in the production of maternal antibodies in a Rh-negative pregnant woman against fetal Rh-positive erythrocyte antigens caused by fetomaternal hemorrhage. In the pregnant population, 15% are Rh negative and the severity of fetal involvement is related to a series of immunological processes and the obstetric history. The aim of this article is to describe, the characteristics of how the subgroup of pregnant patients with low Rh isoimmunization responders could present. **Case presentation:** G9P5C1A2Gem1V7, 43 years old, referred at week 30 of gestation due to Rh negative isoimmunization, who did not receive Anti D immunoglobulin during this pregnancy, not in previous pregnancies or in the postpartum, with indirect coombs in $\frac{1}{4}$ that increases to $\frac{1}{16}$, normal ultrasound follow-up. During week 35.3 presents mild fetal anemia and because it is a near term pregnancy, it is terminated by cesarean section. Newborn with adequate weight for gestational age, who was discharged at 72 hours postpartum with satisfactory evolution.

Discussion: Pregnant women with low Rh isoimmunization responders become sensitized with high blood volumes without in utero hemodynamic repercussions, producing mild hemolytic disease of newborn. This immune response is rare and is associated with protective factors, however, more studies are needed to support this condition. **Conclusions:** Prenatal control and serial quantitative indirect Coombs' test are the main tools for the prevention of this condition. Knowledge of the immunological response allows the identification of the subgroup of hypo responders who have a milder clinical course and less neonatal morbidity.

Keywords: Pregnancy; Rh Isoimmunization; Erythroblastosis, Fetal; RHO(D) Immune Globulin; Hydrops Fetalis.

Palavras-chave: Gravidez; Isoimunização Rh; Eritroblastose Fetal; Inmunoglobulina RHO (D), Hidropisia Fetal.

Introducción

La isoinmunización Rh se define como la producción materna de anticuerpos contra el antígeno de membrana de los hematíes fetales que es heredado del padre, como respuesta a una sensibilización previa. Los anticuerpos maternos atraviesan la barrera fetoplacentaria y destruyen los hematíes por el sistema retículo endotelial mediante la unión antígeno anticuerpo provocando una enfermedad hemolítica que puede causar anemia, hidrops (Derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis, edema cutáneo, visceromegalia) y muerte fetal intrauterina (1). El primer reporte se atribuye a la partera francesa Louise Bourgeois en 1609, quien describió un nacimiento gemelar, el primero presentó hidrops fetal y murió inmediatamente. El segundo desarrolló ictericia y murió tres días después (2). En 1940 Landsteiner y Wiener descubrieron el grupo sanguíneo Rhesus (Rh) y en 1941 Levine y colaboradores señalaron la presencia de anticuerpos maternos desarrollados en contra del feto ocasionando muerte fetal, los padres del recién nacido eran Rh positivos (3).

La respuesta inmunológica de una gestante Rh negativa contra células Rh positivas se divide en tres grupos: Las respondedoras, que producen anticuerpos contra volúmenes relativamente pequeños de glóbulos rojos, las no respondedoras que no se sensibilizan bajo ningún estímulo y las bajas respondedoras que deben exponerse a un alto volumen de sangre para poder sensibilizarse (Tabla 1). Así mismo, las repercusiones sobre el feto van a ser nulas en las no respondedoras y de menor impacto en las bajas respondedoras, aunque epidemiológicamente las respondedoras son predominantes (4).

La fisiopatología de la enfermedad hemolítica implica 3 etapas: La Isoinmunización materna, que es el resultado de una hemorragia fetomaterna durante el embarazo, siendo documentada en el 7% en el primer trimestre, 16% en el segundo trimestre, 29% en el tercer trimestre, y es más común durante el trabajo de parto (5,6).

La segunda etapa corresponde a la transferencia de anticuerpos por la placenta hacia el feto (7). Se sintetizan anticuerpos IgG que atraviesan la barrera fetoplacentaria y se unen al antígeno Rh

en los glóbulos rojos fetales (4,5). Los factores fetales que se han evidenciado que afectan la severidad del compromiso fetal por isoimmunización Rh son: la concentración de anticuerpos, la subclase de anticuerpos maternos, el transporte transplacentario de IgG, el polimorfismo que afectan la función del receptor Fc y la presencia de anticuerpos inhibidores relacionados con el antígeno leucocitario humano (HLA) (6).

En ausencia de profilaxis con inmunoglobulina Anti-D, el 16% de las mujeres Rh negativas se inmunizan después de su primer embarazo (3), 30% después del segundo y 50% después del tercer embarazo (8).

El transporte de los anticuerpos IgG está mediado por los receptores FcRn que se expresan en el sincitiotrofoblasto, los cuales transportan la IgG desde la circulación materna a los capilares fetales de las vellosidades placentarias mediante endosomas. El pH fisiológico promueve la disociación de IgG de FcRn liberando el anticuerpo a la circulación fetal (8).

Generalmente, los niveles de anticuerpos IgG de los recién nacidos se correlacionan con los maternos, sin embargo, el receptor FcRn puede saturarse y limitar su paso a la circulación fetal disminuyendo el riesgo de desarrollar enfermedad hemolítica fetal (8).

Una vez inmunizada, la concentración de anticuerpos formados por la madre influye en la gravedad de la hemólisis en el feto. En mujeres con anticuerpos anti-D la probabilidad de que la concentración de los anticuerpos aumenta durante el embarazo tiene relación con el fenotipo HLA de la madre. Hilden y colaboradores encontraron el alelo HLA - DQB1 * 0201 en el 18% de las mujeres con títulos de Coombs indirecto entre 1:16 y 1:512 y en el 85% de las gestantes con títulos superiores a 1:512, concluyendo que existe una correlación significativa entre las mujeres isoimmunizadas con altos títulos y la presencia de este alelo (9).

Neppert et al analizaron 51 muestras y encontraron anticuerpos Anti HLA en el 85.2% de las mujeres que tuvieron hijos con enfermedad hemolítica leve (10). Además, Dooren et al mostraron que 7/14 mujeres tenían anticuerpos Anti HLA-DR, que inhiben la capacidad de

monocitos paternos para destruir glóbulos rojos anti-D-sensibilizados. Esta evidencia sugiere que la presencia de los Anti- HLA protege al feto contra la enfermedad hemolítica bloqueando las funciones mediadas por los receptores Fc de los macrófagos fetales (11,12).

Describimos a partir de un caso clínico el comportamiento de las gestantes Rh negativas bajas respondedoras.

¿Qué se sabe del tema?

En el programa de control prenatal en Colombia se identifican las pacientes Rh negativas desde el inicio de la gestación y la profilaxis con Inmunoglobulina Anti-D está cubierta por el Estado; sin embargo, la formulación de esta vacuna corresponde a nivel 2 de atención con el Ginecólogo de tal forma que la prescripción oportuna no sucede de manera ideal en todos los casos por las barreras administrativas y de acceso de las pacientes que residen en zonas rurales. Dentro de las gestantes Rh negativas, existe un porcentaje que, aunque no reciben la profilaxis, no generan repercusión hemodinámica In útero como se evidencia en el caso clínico descrito.

Presentación del Caso

Paciente de 43 años, gran múltipara, G9P5C1A2Gem1V7 proveniente de área rural, sin adecuados controles prenatales, con embarazo de 30 semanas de gestación remitida a nuestro servicio por isoimmunización Rh, edad materna avanzada, primipaternidad y multiparidad. No hay información certera sobre el control prenatal de sus anteriores gestaciones, la paciente refiere no haber recibido vacunación con inmunoglobulina Anti- D durante los embarazos anteriores ni en los pospartos y no recuerda la hemoclasificación de sus hijos. Refiere que no se utilizó profilaxis Anti-D en ninguno de sus embarazos por falta de disponibilidad de la misma en el centro de salud. Trae reporte de Coombs indirecto en 1:4 (Semana 13). Durante su control prenatal presentó diabetes gestacional controlada con dieta. Se realizó seguimiento con Doppler de Arteria Cerebral Media (ACM) sin evidencia de anemia fetal, ni signos de polihidramnios, hidrops, hepatoesplenomegalia ni placentomegalia, con velocidad pico de 50

cm/seg Múltiplos de Mediana (MoM) 1.25, peso fetal estimado de 1,578 gramos, percentil 30 EG. Paciente procedente de zona rural con grandes dificultades para su desplazamiento en medio de tiempos de pandemia COVID-19, por lo que se inicia esquema de maduración pulmonar.

En semana 35.3 se observa aumento de 2 veces de los títulos del Coombs indirecto a 1:16 y Doppler de Arteria Cerebral Media compatible con anemia fetal leve, velocidad pico de 68 cm/seg (MoM 1.32), peso fetal de 2,428 gramos creciendo en percentil 23 EG. Se considera embarazo alrededor del término con anemia fetal leve apta para terminación de la gestación por cesárea dada la alta probabilidad de estado fetal insatisfactorio intraparto y lesión neurológica secundaria. Se obtiene recién nacido vivo femenino con 2,495 gramos, talla 47 cm, perímetro torácico 30 cm, perímetro cefálico 35 cm, APGAR 8 al minuto - 10 a los 10 minutos y buena adaptación neonatal. Recibió fototerapia profiláctica por 24 horas y los paraclínicos que reportaron hemoglobina de 17 gr/dl, hemoclasificación O positivo, bilirrubina total 2.79 mg/dl, bilirrubina directa 0.83 mg/dl, bilirrubina indirecta 1.96 mg/dl, reticulocitos en 9.4% y Coombs directo positivo, con controles de laboratorios a las 24, 48 y 72 horas con valores normales. La paciente y el recién nacido tuvieron una evolución satisfactoria por lo que se dio egreso médico a las 72 horas con recomendaciones y signos de alarma.

¿Qué aporta de nuevo?

El subgrupo de las gestantes bajas respondedoras son aquellas maternas que, a pesar de factores como la multiparidad, cónyuges Rh positivos, abortos previos, hijos Rh positivos, e inmunizadas, tienen poco o nulo impacto durante la gestación. No existe protocolos para el manejo especial de este subgrupo de gestantes y se debe realizar vigilancia de la variación de los títulos de Coombs indirecto y la evaluación ecográfica, que incluye el percentil de crecimiento fetal, las características de la placenta, el líquido amniótico y se descartan los signos ecográficos que sugieren anemia fetal severa tales como: Placentomegalia,

polihidramnios, hepatoesplenomegalia, hidrops, restricción del crecimiento intrauterino y el Doppler de la arteria cerebral media con velocidades aumentadas.

Discusión

La incidencia de la incompatibilidad Rh varía según la población estudiada, en población caucásica el 15%, en africana 5% y asiática 2%. 1 de cada 7 uniones se da entre una mujer Rh negativo y un hombre Rh positivo (12). La prevalencia global estimada de la enfermedad hemolítica del recién nacido es 276 / 100,000 nacidos vivos por año y en Latinoamérica 252/100,000 nacimientos vivos (13).

Describimos el comportamiento de las gestantes bajas respondedoras a partir de un caso clínico, situación que es evidente en esta gestante, gran multípara quien refiere no haber recibido la profilaxis con inmunoglobulina Anti-D ni en la gestación ni en el posparto de ninguna de sus gestaciones (Situación de alta confiabilidad dado que esta vacuna se aplica intramuscular en los glúteos, a diferencia de las otras vacunas del control prenatal, lo que hace fácil recordarlo). No existe protocolos para el manejo especial de este subgrupo de gestantes y el control prenatal se hace con la vigilancia de la variación de los títulos de Coombs indirecto y la evaluación ecográfica, que incluye el percentil de crecimiento fetal, las características de la placenta, el líquido amniótico y se descartan los signos ecográficos que sugieren anemia fetal severa tales como: Placentomegalia, polihidramnios, hepatoesplenomegalia, hidrops, restricción del crecimiento intrauterino y el Doppler de la arteria cerebral media con velocidades aumentadas (14).

El caso clínico demuestra que algunas gestantes Rh negativas, multíparas con parejas y recién nacidos Rh positivos previos al embarazo actual, isoinmunizadas, presentan una evolución leve de la hiperbilirrubinemia neonatal, comportamiento inusual dada la múltiple exposición a eventos obstétricos de esas maternas, lo cual fue confirmado con el hallazgo de la búsqueda bibliográfica de un reporte de caso en situación similar de una materna G4A1M1V2 Rh

negativa, con esposo Rh positivo, quien obtuvo recién nacido Rh positivo con adecuada adaptación neonatal, con hemoglobina de 17.4 mg/dl que descendió sin presentar complicaciones y no requirió exanguinotransfusión (15).

Es deseable una modificación en el programa de control prenatal que permita la formulación de la Inmunoglobulina Anti- D en el primer nivel de atención, mejorando la accesibilidad y oportunidad de esta intervención para todas las gestantes.

Conclusiones

La presentación de este caso clínico plantea la hipótesis de cómo sería el comportamiento de una gestante Rh negativa baja respondedora. Es una condición afortunada a pesar de ser una falla en el cuidado prenatal de nuestras gestantes que residen en zonas rurales del país. La profilaxis con inmunoglobulina Anti-D reduce la posibilidad de Isoinmunización Rh a menos de 1 por cada 1000 embarazos, intervención de gran impacto en la calidad de vida de nuestros recién nacidos. La Isoinmunización Rh sigue siendo una patología de interés en la consulta obstétrica, con mayor impacto en mujeres multíparas, con antecedentes de pérdidas gestacionales (abortos) y procedimientos diagnósticos invasivos (biopsia de vellosidades, amniocentesis, cirugía fetal, terapia fetal In útero) que se asocian a hemorragias fetomaternas, mecanismo por el cual se establece la isoinmunización. La identificación del subgrupo de las gestantes con isoinmunización Rh bajas respondedoras, es importante para el abordaje integral de estos casos. Son aquellas maternas que, a pesar de la multiparidad, cónyuges Rh positivos, la presencia de abortos previos, hijos anteriores Rh positivos, sin vacunación, con isoinmunización, tienen poco impacto durante la gestación, presentan anemia fetal leve, no requieren transfusión intrauterina y los recién nacidos responden de manera satisfactoria a la fototerapia. La presencia de anticuerpos bloqueadores minimiza el impacto de la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido, sin embargo, existe poca evidencia científica por lo que se requieren más estudios que sustenten esta condición.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Para la realización de este estudio, no existió ningún tipo de financiación externa a los autores.

Responsabilidades éticas

Confidencialidad de los datos: los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado del paciente referido en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia referido en el artículo.

Referencias

1. Fundación medicina fetal Barcelona. Isoinmunización y transfusión intrauterina [Internet]. Medicina Fetal Barcelona. Recuperado a partir de: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/isoimmunizacion-y-transfusion-intrauterina.html>
2. Liumbruno GM, D'Alessandro A, Rea F, Piccinini V, Catalano L, Calizzani G, et al. The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-Rh(D) alloimmunisation. Blood Transfus [Internet]. 2010;8(1):8-16. doi: <https://doi.org/10.2450/2009.0108-09>
3. Sulochana PV, Rajesh A, Mathai J, Sathyabhama S. Blocked D phenomenon, a rare condition with Rh D haemolytic disease of newborn - a case report. Int J Lab Hematol [Internet]. 2008;30(3):244–47. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2007.00943.x>

4. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, et al. *Obstetricia: Embarazos Normales Y de Riesgo* [Internet]. 7a ed. Niebyl JR, editor. Elsevier; P770-785. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/obstetricia/978-84-9113-358-2>
5. Esan AJ. Hemolytic Disorders of the Newborn, Current Methods of Diagnosis and Treatment: A Review Study. *J Hematol Blood Transfus Disord* [Internet]. 2016;3(1):1-18. doi: <https://doi.org/10.24966/HBTD-2999/100008>
6. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2012;2012:985646:1-13. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/985646>
7. Ibañez-Burillo P, Hernández-Bretón P, González-Bosquet E, Fabre-González E. Isoinmunización eritrocitaria y plaquetaria materno-fetal. *Obstetricia*. [Internet]. 2018;457-468. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7228166>
8. Velkova E. Correlation between the Amount of Anti-D Antibodies and IgG Subclasses with Severity of Haemolytic Disease of Foetus and Newborn. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2015;3(2):293–297. doi: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2015.058>
9. Hildén JO, Gottvall T, Lindblom B. HLA phenotypes and severe Rh(D) immunization. *Tissue Antigens* [Internet]. 1995;46(4):313–5. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1995.tb02498.x>
10. Neppert J, Witzleben-Schürholz EV, Zupanska B, Bartz L, Greve O, Eichler H, et al. High incidence of maternal HLA A, B and C antibodies associated with a mild course of haemolytic disease of the newborn. *Eur J Haematol* [Internet]. 1999;63(2):120-125. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1999.tb01125.x>
11. Dooren MC, Kuijpers RW, Joekes EC, Huiskes E, Goldschmeding R, Overbeeke MA, et al. Protection against immune haemolytic disease of newborn infants by maternal monocyte-

reactive IgG alloantibodies (anti-HLA-DR). *Lancet* [Internet]. 1992;339(8801):1067–70. doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90661-1](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90661-1)

12. Hadley AG, Kumpel BM. The role of Rh antibodies in haemolytic disease of the newborn. *Baillieres Clin Haematol* [Internet]. 1993;6(2):423-44. doi: [https://doi.org/10.1016/s0950-3536\(05\)80153-2](https://doi.org/10.1016/s0950-3536(05)80153-2)

13. Agrawal A, Hussain KS, Kumar A. Minor blood group incompatibility due to blood groups other than Rh(D) leading to hemolytic disease of fetus and newborn: a need for routine antibody screening during pregnancy. *Intractable Rare Dis Res* [Internet]. 2020;9(1):43–7. doi: <https://doi.org/10.5582/irdr.2019.01094>

14. Moise KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2002;100(3):600-11. doi: [http://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02180-4](http://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02180-4)

15. Eichler H, Zieger W, Neppert J, Kerowgan M, Melchert F, Goldmann SF. Mild course of fetal RhD haemolytic disease due to maternal alloimmunisation to paternal HLA class I and II antigens. *Vox Sang* [Internet]. 1995;68(4):243–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1423-0410.1995.tb02581.x>

Tabla 1. Tipo de respuesta inmunológica a la isoimmunización Rh (13)

Respuesta inmune	Frecuencia	Descripción
Respondedoras	60%	Desarrollan anticuerpos contra volúmenes relativamente pequeños de glóbulos rojos
Bajas respondedoras	20%	Se van a sensibilizar con grandes volúmenes de sangre
No respondedoras	20%	No se van a sensibilizar así sean expuestas a grandes volúmenes de sangre

Fuente: Adaptado de Gabbe S, Niebyl J, Simpson J. Obstetrics normal and problem pregnancies, Seventh edition. Mosby Elsevier, 2017. P770-785