

VI

CONGRESO del GRUPO COOPERATIVO
IBERO-AMERICANO de MEDICINA
TRANSFUSIONAL G-CIAMT



06 al 11 de Junio 2009
Lima - Perú

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL “Diagnóstico y Prevención”

Dr. Oscar W. Torres

Hospital Materno-Infantil Ramón Sardá- Buenos Aires - Argentina

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Definición

- Afección inmunológica aloinmune, en la cual se produce un acortamiento de la sobrevivencia de los eritrocitos fetales y del RN por la acción de anticuerpos maternos que pasan la placenta y que están dirigidos contra antígenos de origen paterno presentes en los hematíes fetales o del neonato

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL



ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Sistemas implicados

- Sistemas Rh (anti-D) y ABO (anti-A, anti-B): 97%
- Anti-c, anti-E, anti-C, anti-e, anti-K: 2,5%
- Otros: Fy, Jk, Di^a: 0,5%

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Aloinmunización materna: factores que inciden

- Fenómenos inmunizantes
- Clases y subclases de inmunoglobulinas
- Estructura del antígeno
- Respuesta inmune

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Fenómenos inmunizantes

- Transfusión de componentes celulares
- Gestación
 - Aborto, embarazos ectópicos, placenta previa, acretismo placentario.
 - Manipulación uterina: versión externa, biopsia coriónica, TIU, amniocentesis
 - Parto: parto eutócico o distócico, fórceps, cesárea, remoción manual de la placenta.
 - Traumatismos abdominales.
- Drogadicción endovenosa

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Clase y subclases de inmunoglobulinas

Subclases de IgG : IgG₁ EHP G III

IgG₃ EHP G I

COMPORTAMIENTO BIOLOGICO:

	IgG ₁	IgG ₃
Nivel sérico	70%	10%
Vida media	21 días	7 días
Fijación C´	+++	++++
Pasaje placenta	precoz	tardío

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Respuesta inmune

- Inmunogenicidad del antígeno
- Volumen y nº de episodios hemorrágicos
- Incompatibilidad materno-neonatal ABO
- Variabilidad individual

Respondedoras

No respondedoras (30%)

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Diagnóstico: Estudios prenatales

OBJETIVOS

- Detectar la inmunización materna
- Detectar potenciales riesgos para el feto
- Controlar la inmunización patológica

Parámetros inmunohematológicos

Parámetros espectrofotométricos

Parámetros ecográficos

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Parámetros inmunohematológicos

Objetivos del monitoreo inmunohematológico:

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

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Controles inmunohematológicos: marco jurídico

Ministerio de Salud y Ambiente

Ley Nacional de Sangre N° 22.990. DR N° 1338. 30/9/04

- Normas Técnicas y Administrativas de la Especialidad Hemoterapia. Res. 865/2006. 13/6/06

T.10. ESTUDIO DE GESTANTES, PUERPERAS
Y RECIEN NACIDOS

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Ley Nac. de Sangre 22.990: Normas Técnicas

- Si el Hospital asiste partos, el SH está obligado a realizar el estudio inmunohematológico del total de las pacientes obstétricas.
- La tipificación ABO, Rh y detección de Acs en el suero de las mujeres embarazadas debe realizarse rutinariamente para identificar aquellas con riesgo de EHP

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Estudios prenatales

➤ 1- HISTORIA CLINICA DE LA PACIENTE

- Antecedentes transfusionales.
- Embarazos, abortos, inseminación artificial, inmunoprofilaxis.
- Antecedentes de fetos o neonatos afectados por EHP

➤ 2-ESTUDIOS INMUNOHEMATOLOGICOS

- Gestante: ABO, D (no D^{VI}), fenotipo Rh
- IAI (frente a GR de panel, y de la pareja si son ABO compatibles)
- Pareja: ABO, D (D^{VI}), cigocidad del fenotipo Rh

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Estudios prenatales

3. SI LA IAI ES POSITIVA

- Identificación del anticuerpo
- Valoración de la importancia clínica del Ac.
- Titulación (frente a GR R₂R₂ para el anti-D, anti-c, anti-E y anti-c + E)
- Definir el “Titulo crítico” y evaluar conversión serológica.
- Cuantificación del Ac (citometría de flujo, ELISA, RIE, ELAT: > de 4-5 UI/mL)
- Diferenciar anti-G de un anti-D +C

4. ESTUDIO DEL GENOTIPO PATERNO: x PCR-RFLP o PCR cuantitativa fluorescente sobre los genes RHD y RHCE.

5. DETERMINACION DEL ANTIGENO FETAL

- Muestra de LA o corion (8-9^o semanas.), x PCR *multiplex*
- Muestra de plasma materno

6. Pbas. PARA LA ACTIVIDAD FUNCIONAL O BIOLOGICA DE LOS Acs

- MMA o Actividad fagocítica mononuclear: mide adherencia y fagocitosis de GRF x monocitos
- M-ADCC o K ADCC: mide interacción anti-D-FcγI y anti-D-FcγIII
- Téc. de Quimioluminiscencia: mide respuesta metabólica de monocitos en presencia de GR sensibilizados

ALGORITMO DE ESTUDIO A TODA GESTANTE

**SEMANA
10-16**

ABO - D - IAI

Rh negativo

POSITIVA

NEGATIVA

IDENTIFICACION Ac + TITULO

CONTROL MENSUAL

**SEMANA
28-38**

REPETIR IAI

IDENTIFICACION Ac + TITULO

CONTROL QUINCENAL

NEGATIVA

(INMUNOPROFILAXIS)

PARTO

ABO-D y PAD en GR cordón
Control p/EHP

ABO-D-PAD en GR cordón

RN D+ PAD -/ Madre D -

ICTERICIA + PAD - → ELUCION

Detección HFM

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Estudios postnatales

- MUESTRA: sangre de cordón
- ESTUDIOS DE LABORATORIO: Hto, Hb, bilirrubina
- ESTUDIOS INMUNOHEMATOLOGICOS:
 - Grupo ABO, D (D^{VI}), fenotipo Rh,
 - Prueba antiglobulínica directa
 - Identificación del Ac. en eluido globular.
 - Detección de anticuerpos ABO en suero de cordón frente a GR testigos “A” o “B”.

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Estudios postnatales

- La PAD suele ser negativa.
- Valor predictivo de PAD positiva
 - 9% para requerimiento transfusional
 - 13.5% para fototerapia
 - 26% para valores de Bi > 10 mg/dl dentro de 3-4 días de vida del RN
- La PAI (suero neonatal más hematíes A o B) da positiva con mayor frecuencia pero tiene escaso valor predictivo para hemólisis).

Inmunoprofilaxis de la EHP por anti-D

Consideraciones

- '60: Pollak, Gorman y Freda (EEUU) y Finn en RU demuestran la eficacia de la inmunización pasiva como profilaxis de la EHP.
- Mecanismo de acción no claramente establecido.
- Sólo efectiva para la respuesta inmune primaria.
- La eficacia dependerá de:
 - Dosis adecuada
 - Tiempo de administración
 - Conservación del producto
 - Controles posteriores a su administración

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Ley Nac. de Sangre 22.990: Normas Técnicas

T.11. INMUNOGLOBULINA HIPERINMUNE ANTI-D

- Toda mujer D negativo no sensibilizada al Ag D deberá recibir globulina inmune Anti-D , luego de una amniocentesis, de cualquier otro procedimiento que pudiera causar hemorragia fetomaterna o del fin del embarazo, a menos que el feto fuera D negativo.
- Efectuar la profilaxis antenatal en la semana 28 de gestación.

Inmunoprofilaxis de la EHP por anti-D

Cuando indicarla ???

- Redujo la inmunización materna del 16% a menos de 0,5% (“buenas respondedoras” o HFM de gran magnitud).
- El 92% de las gestantes se sensibilizan en el 3º trimestre.
- No protege contra los GR D+ que ingresan en el momento del parto.



EFFECTUAR PROFILAXIS PRE Y POSTNATAL

ENFERMEDAD HEMOLITICA

PERINATAL POR Rh

Profilaxis: Tipos de IgG Rh

- Péptidos sintéticos Rh en mucosa nasal de ratones transgénicos inducen inmunotolerancia. (Hall y col. Blood 2005;105:2175-9)
- Monoclonal (AcMo) BRAD-3/BRAD-5
- Policlonal

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL POR Rh Profilaxis

GAMMAGLOBULINA HIPERINMUNE ANTI-D

- Madre D negativo, no sensibilizada.
- RN D positivo, D^{VI} y PAD negativa.

Dosis: 250-330 µg (1500 UI)

Efectiva para evitar la inmunización que provocaría hasta 30 ml (15 ml de GR) de sangre fetal Rh+

(según cálculo de HFM: Test de Kleihauer-Betke, D^U microscópico, prueba de roseta.)

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL POR Rh Profilaxis

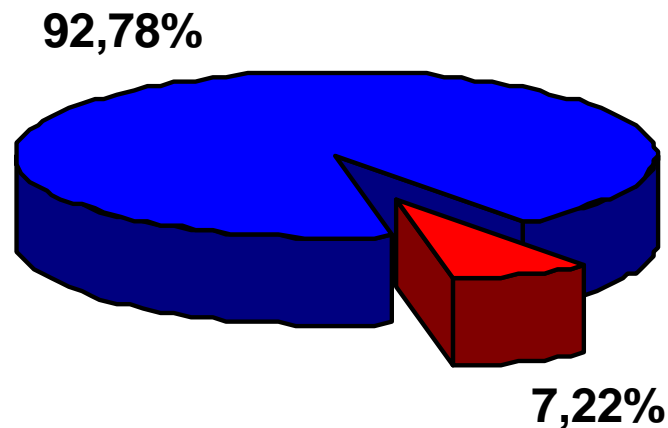
- Postaborto
- Amniocentesis
- Anteparto: entre las semanas 28-32
- Postparto: hasta las 72 hs.
- Otras:
 - Rotura de embarazo tubario
 - Traumatismo abdominal
 - Postransfusional (ST, GRD, CP)

EFECTUAR EL CONTROL POSTPROFILAXIS

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL POR Rh Profilaxis

Agosto 2006-Diciembre 2008

Control Postprofilaxis. N=190



■ DAI POSITIVA ■ DAI NEGATIVA



1998-2000:

- EHP-Rh: 4^º causa de muerte fetal (8,58%) y 0,4% de muerte neonatal.
- No es habitual calcular la HFM en hemorragias del 1^º trimestre ni efectuar la IP

HOSPITAL MATERNO INFANTIL
"RAMÓN SARDA"

1934 - 2008

*"Por una maternidad sin riesgo,
por una vida para toda la vida."*

MATERNIDAD RAMON SARDA

CONTROL I.H. EN GESTANTES

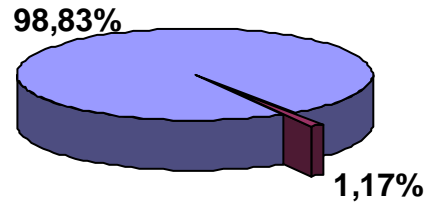
(Septiembre 2003-Diciembre 2009)

- N^o partos promedio 8000 x año
- N^o controles I.H (1^o vez) 9500 x año
- T.I.U. realizadas 87
- E.T. 37

FRECUENCIA DE ALOANTICUERPOS EN GESTANTES

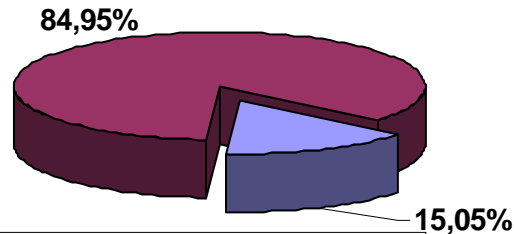
ENERO 2000-DICIEMBRE 2006

Fig. 1: Control Inmunoheematológico en gestantes. N= 39.717



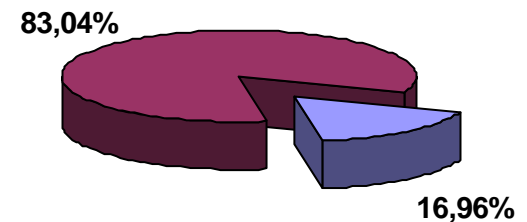
■ No inmunizadas ■ Inmunizadas

Fig. 2: Perfil clínico de Acs en gestantes sensibilizadas. N= 465



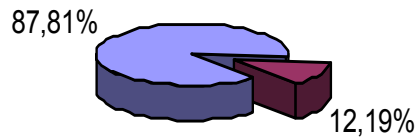
■ Sin importancia clínica ■ Con importancia clínica

Fig. 3 : Especificidad de los Acs. clínicamente significativos. N= 395



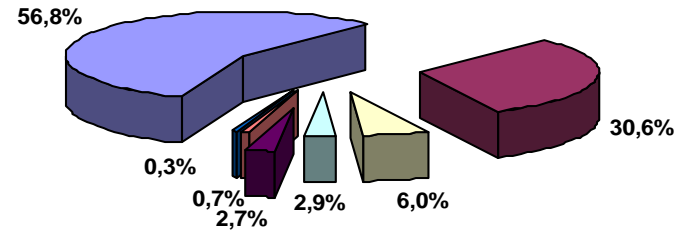
■ No anti-D ■ Anti-D

Pacientes D Negativo. N= 4798



■ No Inmunizadas ■ Inmunizadas

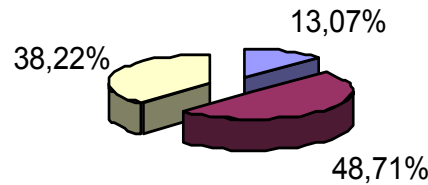
Causas de inmunización



■ Embarazo ■ Aborto
 ■ Desconocido ■ Profilaxis insuficiente
 ■ Hemorragia ■ Transfusión
 ■ D débil

1996-2005

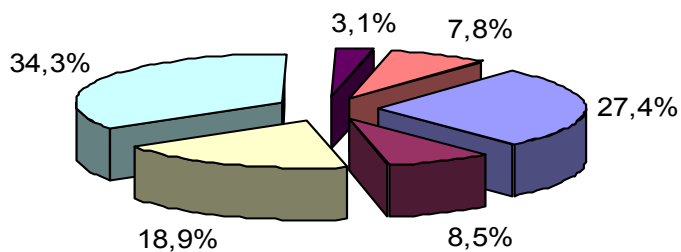
Primer control inmunohematológico



■ 1° Trimestre ■ 2° Trimestre ■ 3° Trimestre

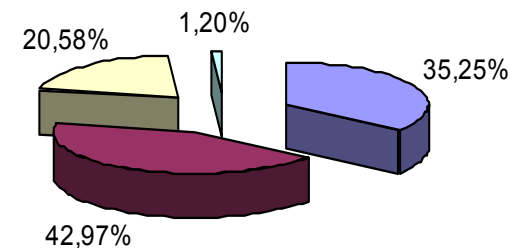
Torres y col. Vox Sanguinis.
 Vol 91. p 135. 2006

Antecedentes de EHP



■ Aborto ■ Feto muerto
 ■ Exanguinotransfusión ■ Fototerapia
 ■ Hydrops fetalis ■ Muerte neonatal

Título de anti-D

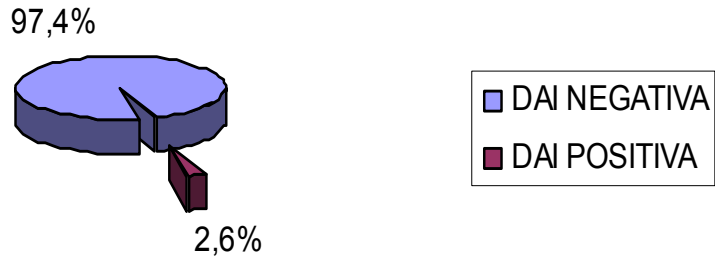


■ ≤32 ■ 1/64 - 1/1024 ■ 1/2048 - 1/65.536 ■ ≥ 1/131.072

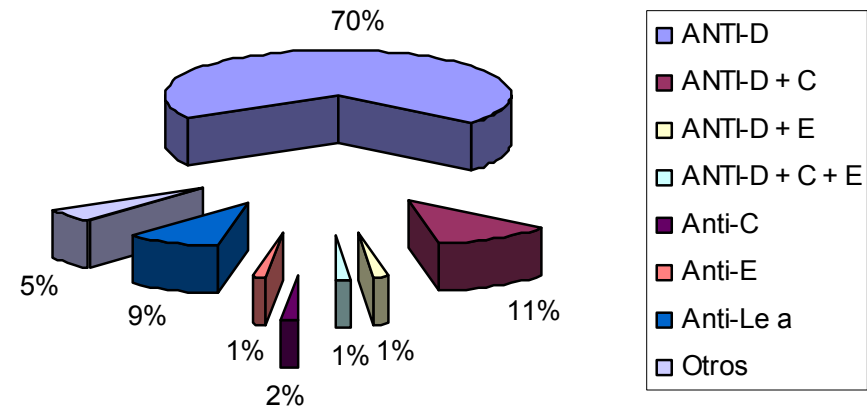
MATERNIDAD RAMON SARDA

Inmunohematología perinatal (Septiembre 2003-Septiembre 2005)

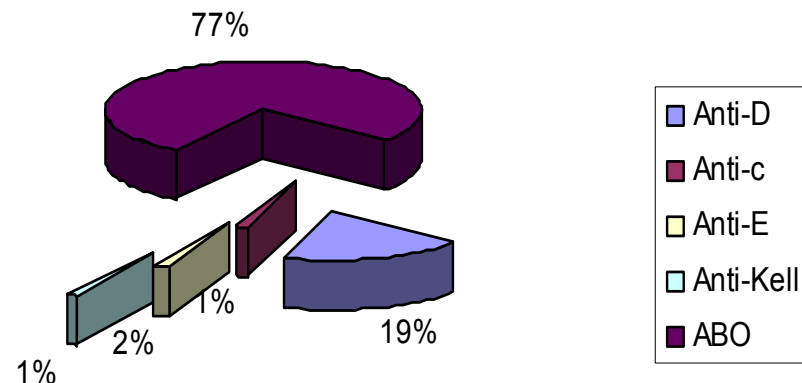
CONTROL I.H. EN GESTANTES. N= 18.744



Especificidad de Acs. en embarazadas sensibilizadas N=496 (2,64%)



Casos de EHP. N= 444



ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Conclusiones I: ¿cuál es la realidad?

- La incidencia sigue siendo importante a pesar de la IP.
- Existen normas preventivas, de cumplimiento parcial o poco claras.
- Desconocimiento de profesionales sobre el control IH perinatal e IP.
- Pacientes poco informados
- Falta de IP por cuestiones económicas o porque el sistema sanitario no lo provee.
- Aborto ilegal
- Controles IH en laboratorio que no son de la especialidad, o de dudosa calidad.

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

Conclusiones II: ¿Qué se pretende?

- Trabajo en equipo multidisciplinario de profesionales.
- Trabajo mancomunado de sociedades científicas.
- Estimular a las autoridades sanitarias para unificación de criterios de control y prevención.
- Disminuir la incidencia de la EHP
- Propender a que ninguna madre carezca de la posibilidad de la IP

ENFERMEDAD HEMOLITICA PERINATAL

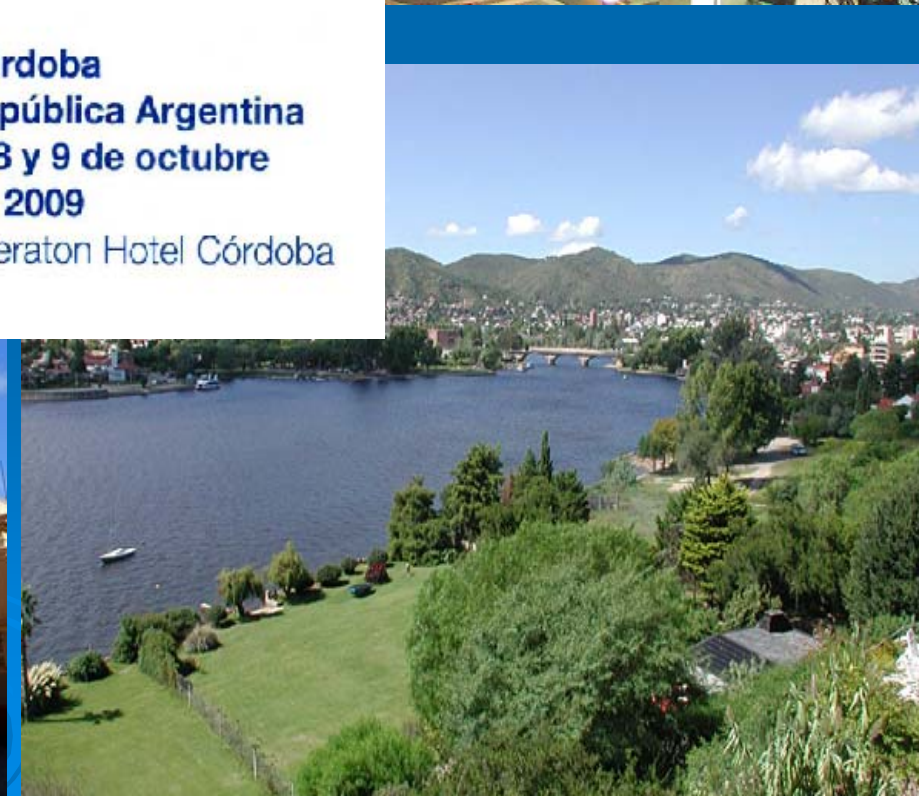
Conclusión Final: Recordar!!!!!!!!!!

- La prevención de la aloinmunización tiene un costo muy inferior al de los tratamientos pre y postnatales de la EHP Rh



**Congreso
Argentino
de Medicina
Transfusional**

**Córdoba
República Argentina
7, 8 y 9 de octubre
de 2009
Sheraton Hotel Córdoba**



Despierten que
ya finalizo!!!!

Muchas gracias !!!

