

## INFORME 2006 INMUNOGLOBULINA ANTI-D (Rho)

**Autoría:**

**Dra. Esther Sagredo Manzanedo, Dra. Carmen Marcos Redondo, Dr. Josean Garín,  
Dra. M. Sol Guillén, Dra. Charo Angulo Rivero, Dra. Dolores Hernando Fernández.**

***Popularmente se la conoce como “vacuna” anti Rh, y se utiliza cuando hay incompatibilidad entre el Rh materno y el fetal. Sin embargo, no es una vacuna.***

***A grandes rasgos, debemos hacer algunas consideraciones en relación a nuestro sistema inmune, que es el que defiende constantemente nuestra integridad biológica frente a agresiones, tanto procedentes del exterior como del propio organismo.***

***La capacidad de defensa se adquiere antes de nacer, se consolida y madura en los primeros años de la vida fuera del seno materno.***

Hay dos tipos principales de respuesta de nuestro Sistema Inmune:

La respuesta inmune INESPECÍFICA es la primera barrera defensiva del organismo, no requiere sensibilización previa, es mediada por células con capacidad fagocítica y por las células asesinas naturales.

La respuesta inmune ESPECÍFICA o ADQUIRIDA se desarrolla sólo frente a la sustancia que indujo su iniciación, en ella participan prioritariamente los linfocitos y los elementos solubles liberados por los mismos, ANTICUERPOS y LINFOCINAS.

Todas las sustancias que se comportan como extrañas a un organismo frente a las cuales éste desarrolla una respuesta inmune específica se conocen como ANTÍGENOS.

Generalmente, el sistema inmune responde de forma unitaria, por lo que la división en respuesta inespecífica y específica es más teórica que real. Lo que sí ocurre es que, dependiendo de las circunstancias, en unos casos predomina una u otra forma de respuesta.

Dentro de la respuesta específica está la respuesta inmune HUMORAL, mediatizada por los linfocitos B, que reconocen al antígeno a través de las INMUNOGLOBULINAS de membrana. El elemento final de la respuesta humoral son las inmunoglobulinas (Ig), que son sustancias con capacidad de anticuerpo (Ac), es decir con capacidad de responder frente a la sustancia extraña o antígeno (Ag).

Tienen la propiedad de unirse específicamente al Ag que indujo a su formación y que tras esta unión Ag-Ac, las sustancias extrañas (Ag) son destruidas por las Ig (Ac), a través de distintos mecanismos.

La “vacuna” es un preparado de Antígenos procedentes de microorganismos patógenos (microbios muertos de cepas virulentas o vivos de cepas atenuadas), cuya finalidad es

la CREACIÓN DE ANTICUERPOS que reconozcan y ataquen a la infección y, por lo tanto, produzcan la inmunidad del organismo inoculado.

**Los sueros e Inmunoglobulinas son preparados biológicos** que contienen Anticuerpos cuya administración por vía parenteral (inyectada) produce una inmunidad adquirida pasiva, y a diferencia de la vacunación, la inmunidad provocada es de aparición inmediata y poco duradera.

Los sueros pueden ser de origen animal o heterólogos y de origen humano u homólogos, de los cuales, las Inmunoglobulinas son las más importantes. Se obtienen del suero de donantes con títulos elevados de Anticuerpos, y a éste pertenece la Inmunoglobulina Anti Rho (D).

### ¿Qué es el RH?

El factor Rhesus o Factor RH es un aglutinógeno descubierto en los glóbulos rojos del mono "Macacus Rhesus", al inmunizar a cobayas con la sangre de estos monos y comprobar que el suero obtenido de los cobayas contenía una aglutinina para los glóbulos rojos del Macacus Rhesus. Con este mismo suero se comprobó que el 85% de los humanos de raza blanca poseen el aglutinógeno Rh (Rh+) y el 15% no (Rh-).

El factor Rh posee propiedades Antigénicas, se hereda según las Leyes de la Genética, comportándose como un factor dominante.

La incompatibilidad sexológica materno fetal (Madre Rh-, feto Rh+) ocurre cuando algún Antígeno del feto puede estimular el sistema inmunitario de la madre, produciendo ésta Anticuerpos que pasan al feto, dando lugar a la hemólisis, es decir, a la destrucción de los glóbulos rojos del feto.

Las consecuencias de esta acción dependen de:

- El momento del embarazo en el que se produce la sensibilización.
- La cantidad de Anticuerpos que haya sintetizado la madre.
- La mayor o menor resistencia del feto frente a estos Anticuerpos.

La forma más grave relacionada con la presencia de gran cantidad de Anticuerpos produce un edema difuso de la placenta y otros órganos fetales (Hidrops Fetalis) y aparece cuando una madre Rh- se pone en contacto con Antígenos RH+ del feto.

Para que esto suceda tienen que darse las siguientes condiciones:

- Que la madre reconozca los Antígenos como extraños.
- Que la madre sea capaz de producir Anticuerpos.
- Que los Anticuerpos pasen a la circulación fetal.

Esto explica que no en todos los casos de madre Rh- y padre Rh+ ocurra esto.

Ha de existir, pues, un contacto previo entre la sangre materna Rh- y la sangre de tipo Rh+, como en el caso de una transfusión sanguínea con sangre Rh+.

Esta mujer, en su primera gestación, con un feto Rh+, ya tiene su sistema inmune sensibilizado, por lo tanto, ya habrá elaborado Anticuerpos Anti Rh+, estando en condiciones de producirse la “enfermedad”.

Si lo anterior no ocurre, el primer embarazo Rh+ se tolera inmunológicamente. Sin embargo, en el primer parto, por rotura de los vasos placentarios, los Antígenos del feto pasan a la madre y la sensibilizan, siendo en la segunda gestación, si el feto es Rh+ cuando se producen las alteraciones propias de la incompatibilidad.

Por otro lado, estamos en relación a la herencia, y por ello, si el padre es homocigoto +, es decir DD, el 100% de los fetos serán Rh+. Pero si el padre es heterocigoto + (Dd), sólo lo serán el 50% de los hijos, por lo que sólo la mitad podrán padecer la reacción.

Desde el punto de vista clínico esta alteración se denomina HIDROPS FETALIS.

Pasan muchos Anticuerpos, por lo que se produce un cuadro intenso de hemólisis en el feto, con anemia hiperbilirrubinemia, insuficiencia cardíaca, aumento del tamaño del hígado, del bazo y un gran edema.

Los fetos son monstruosos e incompatibles con la vida, generalmente son abortos espontáneos.

#### **ANEMIA:**

Sin llegar a la insuficiencia cardíaca, aunque hay aumento de hígado y bazo.

#### **SI EL PASO ES LEVE:**

En el embarazo no ocurre nada, pues tanto la placenta como el hígado de la madre eliminan la bilirrubina producida por la rotura de glóbulos rojos, pero al nacer, no está la placenta y aumenta la bilirrubina indirecta y libre, produciéndose una ICTERICIA NEONATAL PRECOZ, con peligro de que esta bilirrubina libre atraviese la barrera hematoencefálica, y produzca lesiones neuronales. Es la ENCEFALOPATÍA BILIRRUBÍNICA o KERNICTERUS, con varias fases evolutivas.

#### **DIAGNÓSTICO:**

El diagnóstico se realiza mediante un buen control prenatal de la madre Rh-, usando procedimientos diagnósticos complementarios que permitirán objetivar la sensibilización materna.

La ANAMNESIS materna, donde se recogen antecedentes valiosos, como previas sensibilizaciones, recién nacidos con ictericia neonatal, abortos, embarazos ectópicos, placenta previa, cesáreas previas, versión externa por distocias de posición fetal, extracción manual de placenta, u otra condición potencialmente sensibilizante, que

haga sospechar la posibilidad de una enfermedad por incompatibilidad Rh. Cabe recordar, que un 30% de las embarazadas Rh-, no responden contra sus hijos Rh+.

La EVALUACIÓN FETAL debe ser llevada a cabo precozmente, para poder identificar precozmente la presencia de una enfermedad hemolítica antenatal severa que requiera tratamiento en útero, fundamentalmente por medio de la ecografía y el Doppler.

También se usan la Amniocentesis, para valorar la cantidad de bilirrubina en el líquido amniótico, y la Cordocentesis, porque con ella, además, es posible realizar el tratamiento transfusional para corregir la anemia fetal.

La detección de Anticuerpos maternos es la base del diagnóstico de sensibilización y, por lo tanto, de riesgo de enfermedad hemolítica perinatal. Para ello se usan métodos de aglutinación inmunológica de los eritrocitos fetales con Anticuerpos (Test de Coombs directo) o se detectan a partir del suero de la madre, la que se pone en contacto con sangre, la cual en presencia de este suero se aglutina (Test de Coombs indirecto).

Además, tener en cuenta que, si el embarazo sensibilizado llega a término, debe preferirse la vía vaginal del parto y el alumbramiento debe ser espontáneo.

## **TRATAMIENTO Y PROFILAXIS**

El tratamiento antenatal de la enfermedad hemolítica tiene como objetivos disminuir el título de Anticuerpos maternos, mejorar la anemia fetal, evitando así las complicaciones posteriores. Para esto se usa en la madre la INMUNOGLOBULINA endovenosa. En la anemia fetal se usa la transfusión intravascular en la vena umbilical, inyectando directamente sangre fresca Orh- al feto.

La profilaxis, si la madre es Rh-, se realiza con una dosis de Inmunoglobulina a las 28 semanas de embarazo, que destruirá los glóbulos rojos fetales que hayan entrado en su torrente sanguíneo antes de que su cuerpo haya tenido la oportunidad de crear Anticuerpos.

Si el bebé nace Rh+, se administrará otra dosis a las 72 horas después del parto. Esto evitará que el cuerpo pueda crear futuros anticuerpos que podrían causar daño durante un embarazo subsiguiente donde se presente incompatibilidad Rh.

## **FICHA TÉCNICA DE LA INMUNOGLOBULINA ANTI-D**

RHESOGAMMA P 1500 UI (300 MICROGRAMOS)

### **COMPOSICIÓN:**

Cualitativa: Inmunoglobulina anti-D (Rho)

Cuantitativa: 1 ml de solución contiene: Proteína humana (100-170 mg) conteniendo:

- Inmunoglobulina humana, mínimo 95%
- Anticuerpos antieritrocitos Rho (D) 1000 UI (200 microgramos)

FORMA FARMACÉUTICA: Solución para administración intramuscular.

**DATOS FARMACÉUTICOS:**

**EXCIPIENTES:**

Glicina, Cloruro sódico, ácido clorhídrico o hidróxido sódico (en pequeñas cantidades para corregir el pH) y agua para inyección.

**INCOMPATIBILIDADES:**

No debe mezclarse con otros medicamentos.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

RHESOGAMMA P contiene anticuerpos específicos (Ig G) contra el Antígeno D (Rh) de eritrocitos humanos.

**PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:**

Los niveles medibles de Anticuerpos se obtienen aproximadamente 20 minutos después de la inyección intramuscular.

Los niveles séricos máximos suelen alcanzarse 2 ó 3 días más tarde.

La semivida de Resogamma P en el sistema circulatorio de individuos con niveles normales de Ig G es de 3 a 4 semanas. Las inmunoglobulinas Ig G y los complejos de las mismas se catabolizan en las células del sistema reticuloendotelial.

**DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

Las Inmunoglobulinas son componentes normales del organismo humano. Carece de interés realizar pruebas de toxicidad con dosis únicas en animales, ya que las dosis elevadas producen sobrecarga. No pueden realizarse pruebas de dosis repetidas, ni estudios de toxicidad embriofetal, debido a la formación de anticuerpos y a la interferencia que se produce. No se han estudiado los posibles efectos del producto sobre el sistema inmunitario del recién nacido.

## **DATOS CLÍNICOS:**

### **1 Indicaciones terapéuticas:**

- Profilaxis de la inmunización RhD en mujeres Rh (D) negativas.
- Embarazo/Parto de un niño/a Rh (D) positivo.
- Aborto o amenaza de aborto, embarazo ectópico o mola hidatídica
- Hemorragia transplacentaria como consecuencia de una hemorragia preparto, amniocentesis, toma de muestras de las vellosidades coriónicas, intervenciones ginecológicas, como versión cefálica externa o trauma abdominal.
- Tratamiento de personas Rh (D) negativas tras recibir transfusiones incompatibles de sangre u otros productos que contengan eritrocitos Rh (D) positivos.

### **2 Posología y administración:**

A - En el embarazo, parto e intervenciones ginecológicas se administrará a la mujer embarazada o a la madre:

Profilaxis anteparto: 1500 UI (300 microgramos) en la semana 28ª a 30ª del embarazo; en algunos casos está justificado iniciar antes la profilaxis. Si el neonato es Rh positivo (D o D débil) el tratamiento debe continuar después del parto.

Profilaxis posparto: Dosis estándar 1500 UI. La dosis debe administrarse dentro de las 2 a 72 horas después del parto.

Debe administrarse como mínimo una dosis adicional de 1500 UI en los siguientes casos especiales:

- Después de aborto espontáneo, aborto, embarazo extrauterino, versión externa cefálica, traumatismo abdominal, hemorragia preparto, mola hidatídica.
- Antes de la semana 12 del embarazo: 600 – 750 UI (120 – 150 microgramos) si es posible en el plazo de 72 horas.
- Después de la semana 12 del embarazo: 1250 – 1500 UI (250 – 300 microgramos), en el plazo de 72 horas.
- Después de amniocentesis o toma de muestras de vellosidades coriónicas: 1250 – 1500 UI en el plazo de 72 horas tras la intervención.

B – Tras una administración de sangre Rh – incompatible: Deben administrarse por cada 10 ml de sangre transfundida, de 500 a 1200 UI (100 – 250 microgramos) fraccionadas en varios días.

## **FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

Inyección intramuscular lenta a temperatura corporal en la región glútea profunda.

### **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad a los componentes del preparado.

No debe administrarse por vía intravascular.

No debe administrarse en casos de trombocitopenia grave u otros trastornos de la coagulación. (En estos casos puede administrarse por vía subcutánea lenta).

Hipersensibilidad a los medicamentos que contienen inmunoglobulinas homólogas, sobre todo en personas con deficiencia de Ig A que tengan Anticuerpos contra ésta.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES:**

- No debe administrarse por vía intravascular (riesgo de shock).
- Después del parto se administra a la madre, pero no al neonato.
- No debe usarse en personas Rh (D) positivas.
- Todos los pacientes deben someterse a observación durante un mínimo de 20 minutos tras la administración.
- Reacciones alérgicas verdaderas a la Ig anti-D son raras. Los signos prematuros de una reacción de hipersensibilidad son: habones, urticaria generalizada, presión torácica, dificultad en la respiración, hipotensión y anafilaxia.

### **INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS:**

- Vacunas con virus atenuados:  
La administración de Igs puede disminuir por un período de 6 semanas a 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados (Paperas, sarampión, rubéola, varicela y las combinadas).
- En la administración de las siguientes vacunas, no es necesario observar un período de tiempo entre su administración y la de las Igs:
- Vacunas orales con virus vivos (poliomielitis, fiebre tifoidea), ya que confieren inmunidad general primaria en el intestino.
- Vacunas con patógenos inactivados (gripe, rabia, tos ferina, haemophilus influenzae, encefalitis transmitida por garrapatas).
- Vacunas con toxoides (difteria, tétanos y combinadas).
- Se altera de forma importante los resultados de la tipificación del grupo sanguíneo, incluida la prueba de Coombs o de la antiglobulina.
- En niños recién nacidos, después de realizarse la profilaxis anteparto con Ig anti-D pueden, ocasionalmente, encontrarse resultados positivos débiles de la prueba directa de Coombs.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Locales: Dolor y sensibilidad local en el lugar de la inyección, esto puede evitarse repartiendo las dosis grandes en varias inyecciones en lugares distintos.

Ocasionalmente puede aparecer fiebre, reacciones cutáneas y escalofríos. En casos excepcionales, náuseas, vómitos, malestar general, cefaleas, apnea y reacciones cardiovasculares (hipotensión, taquicardia, etc.) y reacciones de tipo alérgico o anafiláctico que en casos aislados pueden progresar a shock, sobre todo si se produce una administración intravascular inadvertida.