

PROFILAXIS DE LA SENSIBILIZACIÓN RH POR TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS EN PACIENTES RH NEGATIVOS

*José Pablo Muñoz Espeleta¹
Desirée Sáenz Campos²*

1. Sección Terapéutica Clínica/Asesoría Terapéutica, Departamento de Farmacoepidemiología, Caja Costarricense de Seguro Social.

2. Sección Terapéutica Clínica/Asesoría Terapéutica, Departamento de Farmacoepidemiología, Caja Costarricense de Seguro Social; Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

Dirección: Dr. JP Muñoz, Dpto. Farmacoepidemiología CCSS, oficinas centrales piso 12, teléfono (506) 222-1878, 295-2263, fax (506) 295-2905, e-mail: jpmunoz@ccss.sa.cr

Manuscrito recibido para su publicación el 19 de julio de 2005.

RESUMEN

La transfusión de componentes plasmáticos y celulares de la sangre es vital en numerosas situaciones clínicas; lo que, aunado a su constante escasez, obliga al clínico a recurrir a prácticas que pudiesen traer alguna complicación posterior para el paciente. La transfusión de concentrados de plaquetas de donadores Rh positivos a pacientes Rh negativos, conlleva un riesgo de sensibilización a los antígenos Rh eritrocitarios, descrito hasta en un 19%.

Las recomendaciones proponen el uso de la inmunoglobulina anti-Rh (D) preferiblemente por vía intravenosa, en mujeres Rh negativas aún antes de la edad fértil, tras la transfusión de componentes sanguíneos (plaquetas) de donadores Rh positivos. Nuestro objetivo es ofrecer una revisión de la información científica sobre el tema, con el fin de brindar elementos objetivos para mejor proceder ante la transfusión de plaquetas y minimizar la sensibilización de los pacientes Rh negativos.

Palabras clave: inmunoglobulina, plaquetas, Rh negativo, anticuerpos, transfusión, sensibilización.

INTRODUCCIÓN

El empleo terapéutico de los componentes celulares o plasmáticos de la sangre es importante en numerosas situaciones clínicas y realmente vital en otras. Es, por tanto, un bien precioso e insustituible, pero para cuya utilización se debe tener presente dos tipos de consideraciones. La primera es que, pese a la amplia seguridad que se ha logrado, subsisten peligros potenciales asociados con su uso (sensibilizaciones, transmisión de enfermedades, errores, etc); la segunda, que detrás de cada unidad hay un episodio de generosidad y altruismo protagonizado por un porcentaje pequeño de población. Entonces, como siempre sucede que las necesidades crecen, resulta que las situaciones de escasez, más o menos agudas, no son infrecuentes. Por todo lo anterior es que nunca se puede hacer una petición de transfusión sin valorar cuidadosamente las ventajas e inconvenientes; y que aún sigue siendo plenamente válido el principio que dice que *toda transfusión que no está indicada está contraindicada*, para todos los efectos. Al ser conocedores de los beneficios insustituibles de la transfusión sanguínea, también debemos ser concientes de que puede entrañar riesgos para el receptor.

En los Bancos de Sangre de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), los concentrados de plaquetas son obtenidos mediante dos procesos: el método manual, que consiste en la centrifugación de la sangre total donada para así separar las plaquetas; y el método de aféresis de plaquetas, el cual consiste en extraer del donante únicamente sus plaquetas. Si bien *en teoría* las unidades de plaquetas obtenidas por aféresis no deberían contener glóbulos rojos, de forma generalizada se considera que cada unidad de plaquetas contiene entre 0.3-1.0 mL de glóbulos rojos, independientemente del método utilizado para su obtención. Por lo tanto, a pesar de que las plaquetas no expresan antígenos Rh en su superficie, las transfusiones *incompatibles* vistas desde el factor Rh sí podrían ocasionar la sensibilización del paciente receptor, debido precisamente a la presencia de los eritrocitos.

En consecuencia, el objetivo del presente documento es ofrecer una revisión de la información científica sobre el tema, provista tanto por fuentes primarias como terciarias, con énfasis en las recomendaciones, con el fin de brindar elementos objetivos para mejor proceder ante la transfusión de plaquetas y minimizar la sensibilización de los pacientes Rh negativos.

RESPUESTA INMUNE E INMUNOGLOBULINA ANTI-RH (D)

El funcionamiento normal de la respuesta inmune procura neutralizar toxinas, inactivar virus, destruir células transformadas y eliminar patógenos; en los ejemplos clínicos, una respuesta inapropiada da lugar a daño tisular extenso (hipersensibilidad), reactividad contra los propios antígenos (autoinmunidad) o reactividad deteriorada (inmunodeficiencia) (1). En el contexto de la inmunomodulación y la inmunofarmacología, interesa el uso de la gama-globulina o inmunoglobulina específica contra el antígeno Rh subunidad o epitope D.

La inmunoglobulina anti-Rh (D) es obtenida del plasma de donadores D-negativos que han sido inmunizados contra el antígeno D y contiene altos títulos de anticuerpos específicos contra el antígeno Rh eritrocitario, puede contener pequeñas cantidades de otros anticuerpos de grupo sanguíneo y es adicionada de gama-globulina no específica. La formulación contiene entre 10 y 18% de proteína y la gama-globulina constituye al menos el 90% (2).

INMUNOGLOBULINA ANTI-RH (D) EN COSTA RICA

En el Ministerio de Salud, a junio 2005, tiene únicamente un registro vigente para el medicamento Inmunoglobulina anti-Rh (D), perteneciente a la casa farmacéutica Bayer (se confirmó que la producida por ese laboratorio es exclusivamente para uso intramuscular).

La CCSS, en la Lista Oficial de Medicamentos 2004 tiene incluida a la Inmunoglobulina anti-Rh (D), especificando la siguiente información:

Inmunoglobulina Rho (D), 250 a 300 ug de proteína. Solución inyectable. Frasco-ampolla con 1 ó 2 mL o jeringas prellenadas con 1 mL o polvo liofilizado para inyección. Frasco ampolla con 250 mcg a 300 mcg.

Este medicamento se encuentra disponible para prescripción por especialistas en Inmunología y Gineco-Obstetricia y, según la ficha técnica, su vía de administración es la intramuscular.

USO CLÍNICO DE LA INMUNOGLOBULINA ANTI-RH (D)

Uno de los mayores avances permitió el desarrollo de la técnica para prevenir la enfermedad hemolítica del recién nacido, cuyo fundamento aplica la observación de que la respuesta primaria del anticuerpo a un antígeno extraño puede ser bloqueada, si el anticuerpo específico del antígeno se administra de manera pasiva durante la exposición al antígeno (1).

La inmunoglobulina anti-Rh (D) está indicada para prevenir la formación de anticuerpos anti-Rh en aquellas madres embarazadas Rh negativas con fetos Rh positivos, formados por el paso a través de la membrana placentaria de células fetales que pueden inducir un microquimerismo, llevando a la sensibilización e induciendo una respuesta inmune con desarrollo de clonas reactivas en la madre. Se administra en un plazo máximo de 72 horas postparto por vía intramuscular, con una dosis usual de 500 U (100 mcg), aunque unas dosis adicionales pueden ser requeridas según el sangrado transplacentario y posible traspaso de sangre fetal a la madre durante el parto. Además de la profilaxis postnatal, es rutinaria la profilaxis prenatal con la administración de dos dosis de 500 U a las 28 y 34 semanas de gestación (o una sola de 1500 U a las 28-30 semanas) (2).

La aplicación de preparados para uso intramuscular es ampliamente aceptada en el contexto previo; no obstante, cierta controversia parece mantenerse en cuanto al uso de la inmunoglobulina en mujeres no embarazadas, en el contexto de la trombocitopenia que requiere de una presentación para uso intravenoso. Por ejemplo, en púrpura trombocitopénica idiopática se ha sugerido la transfusión de plaquetas y la aplicación de la inmunoglobulina anti-Rh (D) si el paciente es Rh negativo, aunque los corticosteroides y la esplenectomía permanecen establecidos como la terapia usual (2).

Es decir, se emplearía el uso de la inmunoglobulina anti-Rh (D) por vía intravenosa en mujeres Rh negativas en edad fértil tras la transfusión inadvertida de sangre Rh incompatible o tras haber recibido transfusión de componentes sanguíneos (plaquetas) conteniendo eritrocitos Rh positivos, la dosis varía según la cantidad de células rojas transfundidas (2), aunque las recomendaciones son diversas, tal como se muestra en el siguiente apartado.

RECOMENDACIONES DE INMUNOGLOBULINA ANTI RH DURANTE LA TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

Con énfasis en la transfusión de plaquetas, a continuación se citan las recomendaciones para uso de la inmunoglobulina anti-Rh (D), provistas por diversas fuentes que podrían considerarse como referencia en el tema y con sus respectivos grados de recomendación y niveles de evidencia. Según las *Guidelines For The Use Of Platelet Transfusions* emitidas por expertos del *British Committee for Standards in Hematology* (2003) se documenta que:

- a. Los concentrados de plaquetas obtenidos por plaquetoféresis o de sangre completa, contienen aproximadamente la misma cantidad de plaquetas. Estudios comparativos han demostrado su equivalencia terapéutica en términos de incremento en el número de plaquetas postransfusión y su efectividad hemostática. Además, tienen una incidencia similar en cuanto a los efectos adversos (Recomendación Grado A, Nivel de Evidencia I).
- b. Concentrados de plaquetas Rh-D negativos deberían ser administrados, en la medida de lo posible, a pacientes Rh-D negativos, particularmente a mujeres premenopáusicas (Recomendación Grado B, Nivel de Evidencia III).
- c. Si se transfunden plaquetas Rh-D positivas a una paciente en edad reproductiva Rh-D negativo, se recomienda utilizar inmunoglobulina Rh (Recomendación Grado B, Nivel de Evidencia III).
- d. Una dosis de inmunoglobulina anti D de 250 IU debería ser suficiente para cubrir cinco dosis terapéuticas de plaquetas Rh-D positivas, en un período de 6 semanas; y debería ser administrada por la vía subcutánea en pacientes trombocitopénicos.

- e. No es necesario administrar la inmunoglobulina anti-Rh (D) a pacientes masculinos o femeninos en edades posmenopáusicas, que hayan recibido concentrados de plaquetas de donantes Rh-D positivos.

Las recomendaciones previas se complementan con los lineamientos planteados en la guía *Transfusion Guidelines For Neonates and Older Children* también emitidas por el *British Committee for Standards in Hematology* (2004) señalan que:

- a. Se deben transfundir concentrados de plaquetas compatibles con los grupos ABO y Rh del paciente.
- b. Los concentrados de plaquetas, así como el plasma fresco congelado, contienen suficiente cantidad de glóbulos rojos para estimular la inmunización Rh (Recomendación Grado B, Nivel de Evidencia III).
- c. Por lo tanto, pacientes femeninas Rh-D negativas, a las que no existe otra opción que transfundir concentrados Rh-D positivos, deben recibir inmunoglobulina anti-Rh (D) a una dosis de 50 IU por 500 mL de plaquetas transfundidas, ó 250 IU por cada dosis terapéutica de plaquetas en adultos.

Por su parte, otras recomendaciones surgen del contexto específico de la transfusión de plaquetas se brindan en *Platelet Transfusion for Patients with Cancer: Clinical Practice Guidelines of The American Society of Clinical Oncology* (2001):

- a. Se debe de prevenir la inmunización Rh resultante de la transfusión de concentrados de plaquetas contaminados con glóbulos rojos, mediante la transfusión exclusivamente de concentrados de plaquetas Rh-D negativos o por medio de la inmunoprofilaxis anti-D; en pacientes Rh-D negativos, particularmente niñas y mujeres en edad reproductiva (Recomendación Grado B, Nivel de Evidencia IV).
- b. Debido a la trombocitopenia, la vía de administración de la preparación anti-Rh (D) preferiblemente deber ser la vía intravenosa.
- c. La dosis necesaria para prevenir la sensibilización depende de la cantidad de glóbulos rojos contenidos en los concentrados de plaquetas. Al extrapolar de las guías utilizadas para prevenir la sensibilización materna después de una hemorragia feto-materna, una dosis de 125 UI de inmunoglobulina anti-Rh (D) brinda protección contra 1 mL de glóbulos rojos.
- d. De ser posible, la inmunoglobulina anti-Rh (D) debe de ser administrada antes o inmediatamente después de la transfusión, aunque en la práctica obstétrica, la inmunoglobulina puede ser eficaz hasta 72 horas después de la exposición a los glóbulos rojos Rh-D positivos.

Asimismo, en su documento *Use of Rh immune globulin* de los expertos de la *American Society of Clinical Pathologist* (1998), se recomienda lo descrito a continuación:

- La profilaxis anti-Rh (D) en pacientes Rh-D negativos que recibieron transfusiones de componentes sanguíneos de donadores Rh-D positivos, debe considerarse dependiendo del volumen de glóbulos rojos Rh-D positivos transfundidos, la posibilidad de embarazo del receptor y del contexto clínico.

Por su parte, en las recomendaciones del *Standards for Blood Banks and Transfusion Services* establecidas por la *American Blood Banks and Transfusion Services* (1999), se señala que:

- a. Cada Banco de Sangre y Servicio de Transfusión debe tener un protocolo establecido sobre el uso de inmunoprofilaxis anti-Rh para pacientes Rh-D negativos que reciben componentes sanguíneos que contengan glóbulos rojos Rh-D positivos.
- b. Los pacientes Rh-D negativos que han sido expuestos a glóbulos rojos Rh-D positivos, deben de ser candidatos para el tratamiento con inmunoglobulina anti-Rh.

OTRA INFORMACIÓN Y RECOMENDACIONES

Diversas investigaciones clínicas han documentado el desarrollo de anticuerpos anti Rh en pacientes en los extremos de la vida. Así lo comprobaron Haspel y colaboradores (3), demostrando la presencia de anticuerpos anti Rh en un paciente de 4 meses de edad, trece meses después de recibir 2 unidades de plaquetas Rh-D positivas; y Ewing y colaboradores (4), en una paciente de 67 años.

Este último autor, recomienda la vía intravenosa para evitar las posibles complicaciones derivadas de la aplicación intramuscular en pacientes trombocitopénicos. Detalla que en los Estados Unidos de América, disponen de inmunoglobulina anti-Rh (D) intravenosa aprobada por la Federal Drug Administration (producida por WinRho SDF™) y que el fabricante recomienda la dosis de 18 mcg (90 IU) por cada mL de glóbulos rojos; por lo tanto, concluyen que una dosis de WinRho SDF™ de 64,8 mcg por vía intravenosa debería ser suficiente como profilaxis de la aloinmunización Rh posterior a la transfusión de 6 unidades de plaquetas, las cuales contienen un total aproximado de 1,8 mL de glóbulos rojos Rh-D positivos.

El riesgo de sensibilización por transfusiones de concentrados plaquetarios Rh (D) incompatibles en pacientes oncológicos ha sido un tema controversial. Autores como Lichtiger (5), Cid (6) y Molnar (7), realizaron investigaciones en pacientes Rh (D) negativos en tratamiento antineoplásico que recibieron transfusiones de concentrados plaquetarios Rh (D) positivos, sin encontrar evidencia de sensibilización Rh en ninguno de ellos; por lo tanto, concluyen que los pacientes con patología maligna que están recibiendo tratamiento antineoplásico están inmunosuprimidos, y si presentan trombocitopenia severa pueden recibir concentrados plaquetarios de donadores Rh-D positivos sin desarrollar evidencia de sensibilización a los antígenos Rh.

A la misma conclusión llegó Atoyebi (8), al reportar el resultado de los estudios serológicos para detectar anticuerpos anti-D en 24 pacientes Rh-D negativos con patología hematológica y 59 pacientes Rh-D negativos sin tales patologías, después de recibir transfusiones de plaquetas Rh-D incompatibles. Ninguno de los pacientes recibió inmunoglobulina anti-D profilácticamente. De los 24 pacientes con patologías hematológicas, ninguno desarrolló anticuerpos anti-D detectables, en tanto que un 13.5% de los pacientes sin patologías hematológicas, si los mostraron.

Por otra parte, Heim y colaboradores (9), tras citar que en pacientes oncológicos Rh-D negativos se ha demostrado un máximo de aloinmunización del 19% luego de transfusiones de plaquetas Rh-D incompatibles, reportan el estudio con 37 pacientes Rh-D negativos que recibieron transfusiones de plaquetas Rh-D incompatibles e inmunoglobulina anti-Rh (D) de forma simultánea. Ninguno de los pacientes estudiados desarrolló anticuerpos anti-D y, además, probaron que estos pacientes si son susceptibles de inmunización debido a que desarrollaron otros anticuerpos contra los glóbulos rojos. Los investigadores concluyen que brindan la evidencia de la eficacia de la profilaxis con la inmunoglobulina anti-D y recomiendan la profilaxis de la inmunización en pacientes con enfermedades malignas, especialmente en mujeres jóvenes, al considerar que cada vez más pacientes tienen embarazos exitosos a pesar de la terapia citotóxica previo o durante el embarazo.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La información disponible, especialmente de fuentes terciarias, confirma una contribución más de la inmunofarmacología al derivar un inobjetable beneficio del uso oportuno por vía intramuscular de la inmunoglobulina anti-Rh (D) en mujeres embarazadas Rh negativas con producto Rh positivo. Asimismo, revisada la información disponible y las recomendaciones terapéuticas internacionales, desde la perspectiva del paradigma de la medicina basada en evidencia, prácticamente sin duda alguna se puede concluir que en un escenario ideal, todas las pacientes Rh-D negativas que requieran una transfusión de plaquetas deberían ser transfundidas únicamente con concentrados provenientes de donadores Rh-D negativos.

Las diversas fuentes de información permiten dilucidar que efectivamente la transfusión de plaquetas de donadores Rh-D positivo a pacientes Rh-D negativos conlleva un riesgo real de sensibilización por la presencia de los eritrocitos. Este riesgo se ha logrado cuantificar a partir de controles serológicos que documentan la aparición de anticuerpos anti-D tras la transfusión, en

personas inmunocompetentes alcanza hasta un 19% y aparentemente resulta menor en pacientes con deterioro o compromiso de la respuesta inmune (por ejemplo, por una quimioterapia antineoplásica).

Además, de acuerdo con la información disponible a la fecha, en general se acepta que el uso de la inmunoglobulina disminuye el riesgo de la sensibilización resultante de la transfusión de plaquetas de donadores Rh-D positivo a pacientes Rh-D negativos, pero sin encontrar evidencia científica de alta calidad que permita documentar objetivamente el ámbito de disminución del riesgo atribuible a la utilización de la inmunoglobulina anti-Rh (D). Sin embargo, cabe destacar que una limitada información tiende a sustentar el máximo grado posible de eficacia con la profilaxis con inmunoglobulina anti-Rh (D) en pacientes Rh-D negativos que recibieron concentrados de plaquetas de donadores Rh-D positivos, pues refieren que el riesgo tiende a disminuir en un 100%; es decir, la eficacia sería del 100% con una incidencia nula del fenómeno de sensibilización. No obstante, en el caso específico de pacientes con algún grado de inmunosupresión, así como no se ha logrado establecer de forma definitiva la capacidad que tienen para desarrollar anticuerpos anti-D, tampoco se ha logrado establecer la eficacia de la profilaxis con inmunoglobulina anti-Rh (D) bajo esta condición.

Por otra parte, la información también tiende a coincidir en señalar que los pacientes Rh-D negativos que más se beneficiarían de la profilaxis con inmunoglobulina anti-Rh (D) al momento de una transfusión con plaquetas Rh positivas son las mujeres en edad reproductiva o menores; por lo tanto, en este grupo de personas habría que aplicar la inmunoglobulina con el fin de minimizar el riesgo de sensibilización ya establecido; alternativamente, cuando no se dispone del fármaco, lo procedente sería extremar los cuidados para evitar la transfusión incompatible y, así, acoger el escenario descrito previamente como ideal.

Finalmente, como una transfusión de plaquetas obedece a una condición de trombocitopenia que pone en riesgo vital a la persona, no hay duda de que vía de administración más segura y por tanto preferible para aplicar la inmunoglobulina anti-Rh (D) es la intravenosa; no obstante, dado que no se dispone del producto para uso intravenoso en el país, el Ente Rector en materia de salud en nuestro país debe atender esta necesidad, realizando todos los trámites necesarios para su oportuna disposición a nivel nacional para los casos indicados.

REFERENCIAS

1. Barbutto JAM, Akporiare ET, Hersh EM.: Inmunofarmacología. En Katzung BG (Ed.): Farmacología básica y clínica, 7ª edición. México: Manual Moderno, 1999: 1051-1082.
2. Sweetman SC (Ed): Martindale Guía completa de consulta farmacoterapéutica. Barcelona: Pharma Editores SL, 2003 (traducción 33ª edición inglesa): 1503- 4.
3. Haspel RL, Walsh L, Sloan SR: Platelet transfusion in an infant leading to formation of anti-D: implications for immunoprophylaxis. *Transfusion* 2004, 44 (5): 747-9.
4. Ewing CA, Rumsey DH, Langberg AF, Sandler SG.: Immunoprophylaxis using intravenous Rh immune globulin should be standard practice when selected D-negative patients are transfused with D-positive random donor platelets. *Immunohematol* 1998, 14 (4): 133- 7.
5. Lichtiger B, Surgeon J, Rhorer S. Rh-incompatible platelet transfusion therapy in cancer patients. A study of 30 cases. *Vox Sang* 1983, 45 (2): 139- 43.
6. Cid J, Ortin X, Elies E, Castella D, Panades M, Martín-Vega C: Absence of anti-D alloimmunization in hematologic patients after D-incompatible platelet transfusions. *Transfusion* 2002, 42 (2): 173-6.
7. Molnar R, Johnson R, Sweat LT, Geiger TL.: Absence of D alloimmunization in D- pediatric oncology patients receiving D-incompatible single-donor platelets. *Transfusion* 2002, 42 (2): 177- 82.
8. Atoyebi W, Mundy N, Croxton T, Littlewood TJ, Murphy MF: Is it necessary to administer anti-D to prevent RhD immunization after the transfusion of RhD-positive platelet concentrates?. *Br J Haematol* 2000 dec; 111 (3): 980-3.

9. Heim MU, Bock M, Kolb HJ, Schleuning M, Mempel W: Intravenous anti-D gammaglobulin for the prevention of rhesus isoimmunization caused by platelet transfusions in patients with malignant diseases. *Vox Sang.* 1992; 62 (3): 165-8.
10. American Blood Banks and Transfusion Services: Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 19th ed. Maryland: American Association of Blood Banks, 1999.
11. American Society of Clinical Oncology: Platelet Transfusion for Patients with Cancer: Clinical Practice Guidelines of The American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncology*, 2001, 19 (5): 1519-38.
12. American Society of Clinical Pathologist: Use of Rh immune globulin: ASCP practice parameter. *Am J Clin Pathol* 1998, 110 (3): 281-92.
13. British Committee for Standards in Heamatology: Transfusion Guidelines For Neonates and Older Children. *Brit J Haematol* 2004, 124: 433- 53.
14. British Committee for Standards in Heamatology: Guidelines For The Use Of Platelet Transfusions. *Brit J Haematol* 2003, 122: 10- 23.

✦