

NOVEDADES DESDE LA VERSION ANTERIOR

Primera versión

INDICE

1. Introducción
2. Test diagnósticos
 - a. Estudio de antígenos paternos
 - b. Estudios fetales
3. Gestantes no isoinmunizadas
4. Gestantes sensibilizadas
5. Finalización de la gestación
6. Bibliografía
7. Indicadores
8. Anexos
 - I. Anticuerpos asociados con isoinmunización eritrocitaria
 - II. Algoritmo: Protocolo de estudio universal en la gestante
 - III. Protocolo en gestante sensibilizada
 - IV. Genotipado fetal no invasivo
 - V. Profilaxis de isoinmunización anti D
 - VI. Metodología de medición de la ACM
 - VII. Concentración de Hb fetal correspondiente a la media para cada semana gestacional

1. INTRODUCCIÓN

La **isoinmunización** o **aloinmunización** consiste en la producción materna de anticuerpos de clase IgG hacia un antígeno de membrana de los hematíes fetales ausente en la madre y, por tanto, de origen paterno. Tras la reacción antígeno-anticuerpo los hematíes son destruidos por el sistema retículo-endotelial generando un cuadro de anemia fetal y/o neonatal conocida como enfermedad hemolítica perinatal (EHP).

El grupo antigénico principalmente implicado en la generación de anticuerpos maternos es el Rh, que comprende D, Cc y Ee entre otros. La especificidad detectada con mayor frecuencia es anti-D (90%) aunque otros antígenos del sistema Rh también pueden originar EHP, mayoritariamente el antígeno c, así como antígenos pertenecientes a otros sistemas del grupo sanguíneo: Kell, Fya, Jka. El resto de los antígenos son causa infrecuente de isoinmunización (Anexo 1).

Estos procesos ocurren ante un evento sensibilizador previo, una hemorragia feto-materna durante el parto o pre-parto, transfusión de sangre y hemoderivados, intercambio de agujas o en trasplantes de órganos

En nuestro medio la incompatibilidad Rh afecta al 12% de las parejas aproximadamente. Sin embargo, la verdadera isoinmunización afecta al 0.15-0.4% de todos los recién nacidos. De estos, el 20-25% se presenta de forma grave, y la mitad de estos ocurrirán antes de la semana 34. En un 25%, los fetos tienen

una hemólisis menos intensa, que puede ser grave si no son tratados de forma correcta, y en el 50% restantes, los fetos nacen solo levemente afectados y se recuperan sin tratamiento.

2. TEST DIAGNÓSTICOS

A. Estudio de antígenos paternos: Una de las herramientas disponibles en el estudio de la isoimmunización eritrocitaria materna es la determinación de la situación antigénica eritrocitaria paterna puesto que, al tratarse de un patrón de herencia mendeliano, si el padre es homocigoto, el RhD fetal será positivo en el 100% de los casos, mientras que habrá un 50% de posibilidades en caso de ser heterocigoto. No obstante, es necesario asumir hasta un 8% de paternidad extraconyugal, por lo que el conocimiento del Rh negativo del padre no exime a la gestante de continuar el protocolo habitual de profilaxis.

Se asume que los padres Kell + deben considerarse heterocigotos. Este tipo de estudios, bien de fenotipo o de genotipo paterno tienen también interés en aquellos casos de parejas con un hijo afecto de EHP, para el asesoramiento reproductivo futuro.

B. Test fetales

1. Genotipo fetal:

El genotipado fetal se puede conocer gracias a la PCR de amniocitos, de células trofoblásticas obtenidas por biopsia corial o de cordocentesis. Dado el carácter invasivo de estas pruebas, su empleo sólo se justifica en casos muy determinados ante antecedentes de alta sensibilización o de óbitos fetales y en los que se desconoce el genotipo del padre.

Actualmente existe la posibilidad de realizar una **determinación no invasiva** de determinados antígenos fetales (RhD, Rhc y Kell) mediante el estudio de ADN fetal en sangre materna que presenta un 96-99% de fiabilidad que nos permite confirmar la incompatibilidad materno-fetal. El genotipado fetal en plasma materno estaría indicado en las gestantes sensibilizadas con padre heterocigoto. No es necesario continuar el seguimiento si se demuestra que el feto no está en riesgo de anemia inmune.

2. Determinación de grado de afectación fetal:

- Antecedentes obstétricos y transfusionales: Valoración de eventos sensibilizantes que puedan producir una hemorragia feto-materna, como parto previo de un feto RhD+, aborto, procedimientos invasivos, la versión cefálica externa, un traumatismo abdominal materno o transfusión sanguínea por cualquier causa. Igualmente hay que valorar antecedentes obstétricos mayores en gestaciones anteriores como anemia fetal, exanguinotransfusión intrauterina, muerte intrauterina o muerte en periodo postnatal, predictores del posible desarrollo de anemia fetal antes de la semana 18 de gestación.

- Título de anticuerpos: Si el Escrutinio de Anticuerpos Irregulares (EAI) es positivo, se cuantificará la titulación de anticuerpos en diluciones sucesivas. Existe riesgo de anemia fetal cuando la titulación sea $\geq 1/16$ aunque no existe una buena correlación entre titulación y grado de anemia. Cuando el título de

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

Isoinmunización materna

aloanticuerpo sea $\geq 1/128$ se considerará *título crítico*. En el caso de la isoinmunización anti-Kell y anti cualquier título ha de considerarse de alto riesgo de anemia fetal.

- Estudio Doppler de la Arteria Cerebral Media (ACM). (Anexo VI) La medición del pico de velocidad sistólica (VPS) de la arteria cerebral media tiene capacidad diagnóstica y permite el control de la anemia fetal. El punto de corte establecido para considerar que un feto presenta anemia está en 1,5 MoM del PVS de la arteria cerebral media. Presenta limitaciones a partir de la semana 34-35 de gestación y tras la realización de transfusión intrauterina.

- Valoración ecográfica de signos de anemia: dilatación de la vena umbilical, un aumento de grosor placentario, el derrame pericárdico, la hepato o esplenomegalia y la ascitis. Cuando aparecen suelen implicar una anemia fetal grave.

- Test invasivos

- Cordocentesis: Se considera el *gold standard*. Permite el estudio etiológico, la determinación de la gravedad de la anemia y el tratamiento mediante la exanguinotransfusión intraútero.

3. GESTANTES NO ISOINMUNIZADAS

De acuerdo con el Proceso Asistencial Integrado del SAS, desde Atención Primaria se solicita entre la 9ª y la 10ª semana de gestación a todas las gestantes una determinación del grupo sanguíneo ABO, Rh y EAI.

Las gestantes Rh positivas y EAI negativo continuarán con el seguimiento habitual de la gestación. En las gestantes Rh negativas y EAI negativo en el primer trimestre, se realizará de nuevo el EAI en segundo y tercer trimestre. Se recomienda que la determinación de EAI sea antes de la semana 28 en que se lleva a cabo la administración de la inmunoglobulina G anti-D 300µg (1500UI) que reduce hasta un 0.3% la posibilidad de isoinmunización materna y en el tercer trimestre al menos un mes después de la inmunoglobulina para evitar falsos positivos. Tras el parto, se determina el grupo sanguíneo, RhD y el test de Coombs directo del recién nacido. Si la madre no está inmunizada y el recién nacido es RhD positivo se debe administrar IgG anti D a la madre. (Anexo V).

4. GESTANTES SENSIBILIZADAS

La paciente que presente un EAI positivo se considera sensibilizada. Cuando se evidencie la presencia de anticuerpos la gestante se referirá a la Unidad de Medicina Fetal para titulación de la paciente, estudio paterno y valoración de genotipado fetal en plasma materno.

- Bajo riesgo (título <1/16)

Se consideran de bajo riesgo aquellas con títulos bajos de AI (<1/16) de forma mantenida y sin antecedentes obstétricos de riesgo.

Si la titulación continúa siendo de bajo riesgo una vez evaluada en la Unidad de Medicina Fetal la gestante continuará seguimiento en consulta externa de Obstetricia con titulaciones mensuales.

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

Isoinmunización materna

- Alto riesgo (título $\geq 1/16$)

Se consideran de alto riesgo

- Gestante con títulos altos de Ac irregulares $\geq 1/16$.
- Aumento rápido del título respecto a la titulación anterior (> 2 diluciones)
- Antecedentes obstétricos mayores: Muerte fetal intrauterina, anemia, fetal o neonatal grave, hidrops en gestaciones anteriores
- Isoinmunización anti-Kell
- Isoinmunización anti-Rhc

En estas gestantes, el seguimiento se realizará en Medicina Fetal junto con el servicio de Hematología, realizando:

- Genotipado fetal en los casos de Isoinmunización RhD, Rhc y Kell
- Valoración cada cuatro semanas de titulación de anticuerpos.
- Cada dos o tres semanas valoración ecográfica de posibles signos de anemia fetal y estudio Doppler para estudio de la VPS de ACM. En las pacientes con gestaciones anteriores con EHP grave se recomienda la primera valoración ecográfica al menos diez semanas antes de la edad gestacional en la que ocurrió la afectación previa, aunque no antes de la semana 16 puesto que el riesgo de hemólisis es ínfimo puesto que el sistema retículo endotelial fetal es demasiado inmaduro.

Tratamiento: Cordocentesis y Transfusión intrauterina (TIU)

La realización de una cordocentesis diagnóstica y eventual transfusión intrauterina está indicada en gestaciones hasta la SG 36 que presenten

- VPS- ACM $> 1,5$ DS MoM
- Ascitis o hidrops fetal

Habitualmente la transfusión se lleva a cabo por vía intravascular venosa aunque según las condiciones puede plantearse la vía peritoneal o intracardiaca. Se llevará a cabo la TIU si la cordocentesis muestra una anemia fetal moderada (-4DS) o grave (-6DS). Valoraremos TIU en caso de anemia leve ($Hb < -2$ DS o $Hto < 30\%$). Se estima una pérdida de un 1% diario del hematocrito fetal o $Hb 0,3$ g/L/día tras la primera TIU.

La cantidad de sangre a transfundir se calcula en base al volumen sanguíneo fetal estimado, la Hb del donante y la Hb fetal que se tome como objetivo.

A los fetos que hayan sido transfundidos se les realizará un seguimiento ecográfico y con medición de VPS-ACM semanal con indicación de nueva cordocentesis cada 2-3 semanas, en fetos de <36 SG si la VPS-ACM $>1,5$ MoM.

Hay que tener en cuenta que tras la realización de transfusión la medida de la VPS-ACM pierde fiabilidad, presentando una tasa de falsos positivos de 14% tras la primera transfusión, 37% tras la segunda y 90% tras la tercera. En estos casos podemos hacer una estimación de la caída del hematocrito fetal de un 1% tras 1 TIU, 0,9% diario tras 2 TIU y 0,6% tras 3 TIU. O bien, en el caso de la hemoglobina fetal, 0,4 g/L/día, 0,3 g/L/día y 0,2 g/L/día en función de la primera, segunda o tercera TIU.

Otros posibles tratamientos en casos precoces y muy seleccionados son la plasmaféresis y la terapia con Inmunoglobulina intravenosa.

5. FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN

ALTO RIESGO

Indicación

- Fetos transfundidos: semana gestacional 36-38. El momento exacto de finalización tendrá en cuenta el tiempo transcurrido desde la última transfusión y el comportamiento ante la misma, así como las pruebas de bienestar fetal.
- Fetos no transfundidos:
 - 38 SG
 - Si riesgo de anemia moderada/grave (VS-ACM > 1,5 MoM) en la semana 36 de gestación. En edades gestacionales previas: cordocentesis y eventual transfusión

Vía del parto

En la anemia moderada o leve no existe contraindicación para el parto vaginal, requiriendo una monitorización estrecha y valorando las condiciones obstétricas.

Ante la sospecha de anemia fetal grave, con presencia de TNE no reactivo o patrón sinusoidal, o hidrops fetal, se considera la cesárea como vía de elección del parto.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Borrell A. Guía clínica: Isoinmunización. Servicio de Medicina Maternofetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona; 2014 [citado 2025 jun 21]. Disponible en: <http://www.medicinafetalbarcelona.org>
2. de Winter DP, Kaminski A, Tjoa ML, Oepkes D. Hemolytic disease of the fetus and newborn: systematic literature review of the antenatal landscape. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Jan 7;23(1):12. doi:10.1186/s12884-022-05329-z
3. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med*. 2000 Jan 6;342(1):9–14.
4. Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, Tate D, et al. The fetus at risk for anemia: diagnosis and management. Society for Maternal-Fetal Medicine Clinical Guideline #8. 2015 [citado 2025 jun 21]. Disponible en: <https://www.smfm.org/publications/196-the-fetus-at-risk-for-anemia-diagnosis-and-management>
5. Moise KJ Jr, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2012 Nov;120(5):1132–9. doi:10.1097/AOG.0b013e31826d7dc1

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

Isoinmunización materna

6. Mustafa HJ, Sambatur EV, Shamshirsaz AA, Johnson S, Moise KJ Jr, Baschat AA, et al; HDFN Delphi Working Group. Monitoring and management of hemolytic disease of the fetus and newborn based on an international expert Delphi consensus. *Am J Obstet Gynecol*. 2025 Mar;232(3):280–300. doi:10.1016/j.ajog.2024.11.003
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of women with red cell antibodies during pregnancy. Green-top Guideline No. 65. London: RCOG; 2014 [citado 2025 jun 21]. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg65/>
8. Sheiner M, Hernandez-Andrade A, Carmo A, Dezerega V, Nicolaidis KH. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Jun;23(6):432–6.
9. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Isoinmunización Rh. En: Protocolos Asistenciales en Ginecología y Obstetricia. Madrid: SEGO; 2008 [citado 2025 jun 21]. Disponible en: <http://www.prosego.es>

7. INDICADORES DE EVALUACION

Indicador	Fórmula	Fuente	Estándar
Gestantes isoimmunizadas.	% Casos con seguimiento correcto acorde a protocolo	Audit, muestreo, Diraya	80%

Autores	Dr. Galán, Dra. Carrillo (Obstetricia); Dr. Moatassim, Dr. Oyonarte (Hematología). Genética: (Dra. Del Aguila)		
Fecha elaboración	9/2/2026	Vigencia	9/2/2029

8. ANEXOS

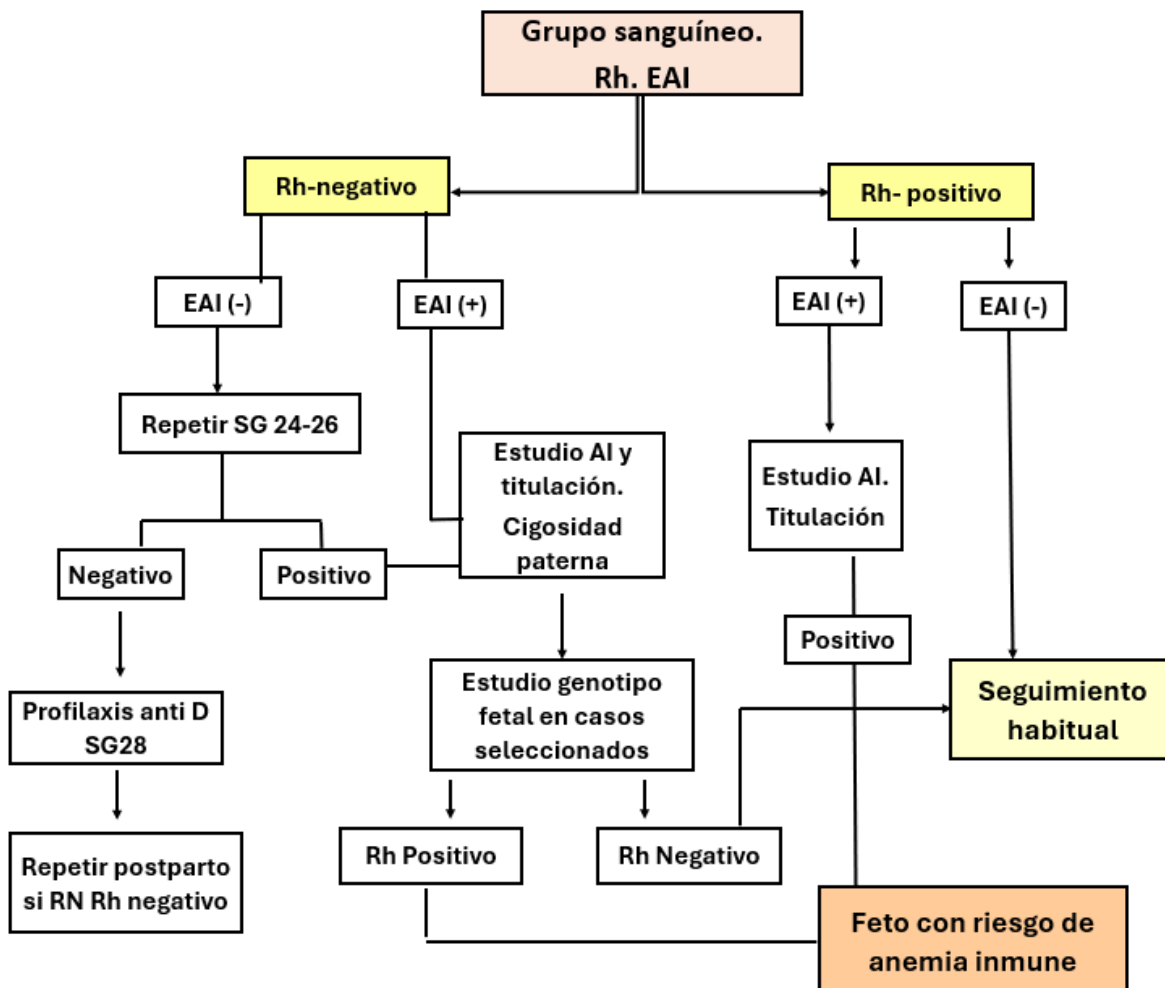
ANEXO I. Anticuerpos asociados con isoinmunización eritrocitaria.

Anticuerpos asociados a afectación fetal severa	
Sistema	Ac
Rhesus	D, c
Kell	Kell (k1)
Anticuerpos raramente asociados a afectación fetal severa	
Sistema	Ac
Colton	Coa, Co3
Diego	ELO, Dia, Dib, Wra, Wrb
Duffy	Fya
Kell	Jsa, Jsb, k (K2), kpa, kpb, K11, K22, Ku, Ula
Kidd	Jka
MNS	Ena, Far, Hil, Hut, M, Mia, Mit, Mta, MUT, Mur, Mv, s, sD, S, U, Vw
Rhesus	Bea, C, Ce, Cw, Cx, ce, Dw, E, Ew, Evans, e, G, Goa7, Hr Hro, JAL, HOFM, LOCR, Riv, Rh29, Rh32, Rh42, Rh46, STEM, Tar
Otros	HJK, JFV, JONES, Kg, MAM, REIT, Rd
Anticuerpos no asociados a afectación fetal severa	
Sistema	Ac
Dombrock	Doa, Gya, Hy, Joa
Duffy	Fyb, Fy3
Gerbich	Ge2, Ge3, Ge4, Lsa
Kidd	Jkb, Jk3
Scianna	Sc2
Otros	Vel, Lan, Ata, Jra

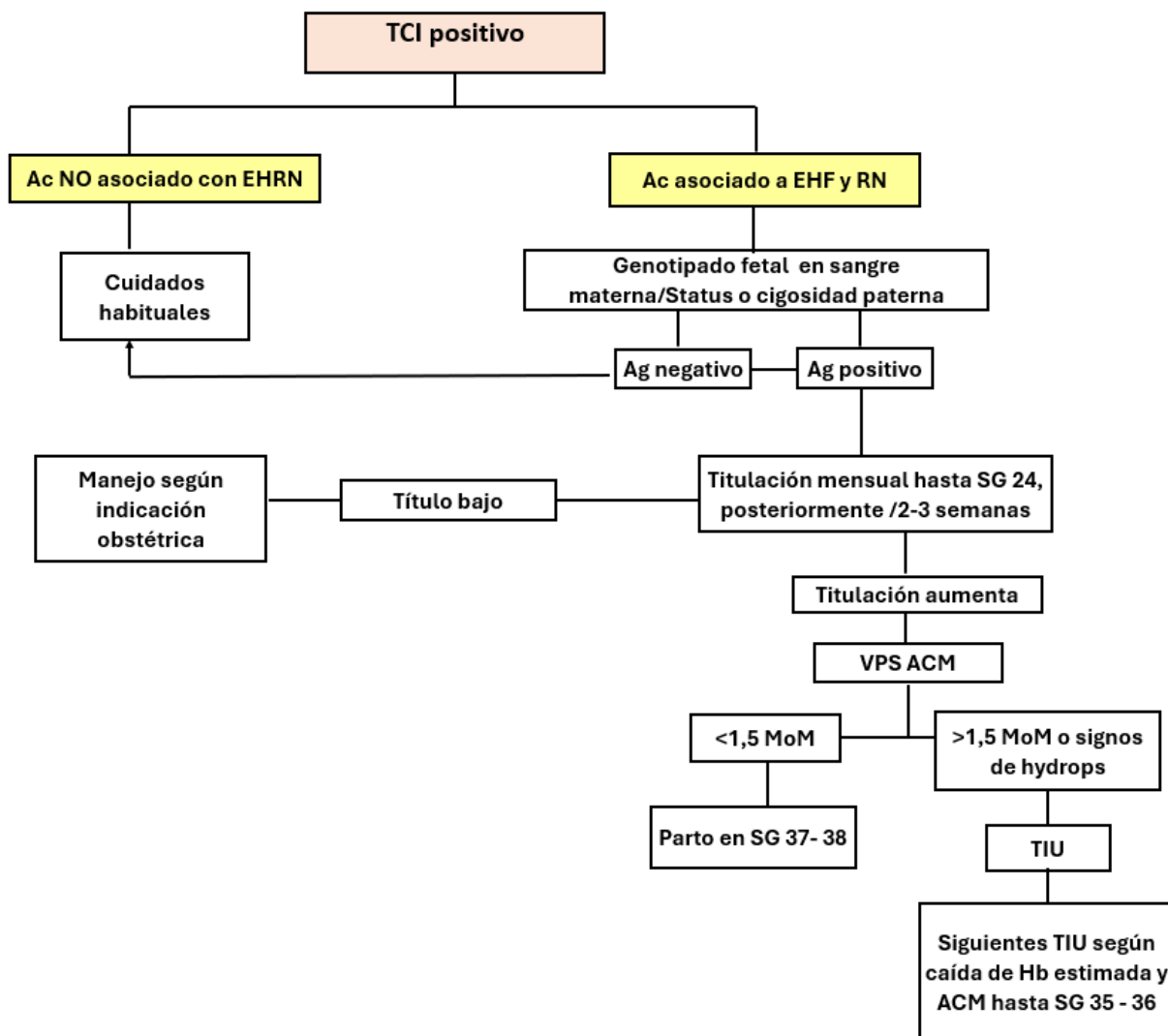
PROTOSCOLOS ASISTENCIALES

Isoinmunización materna

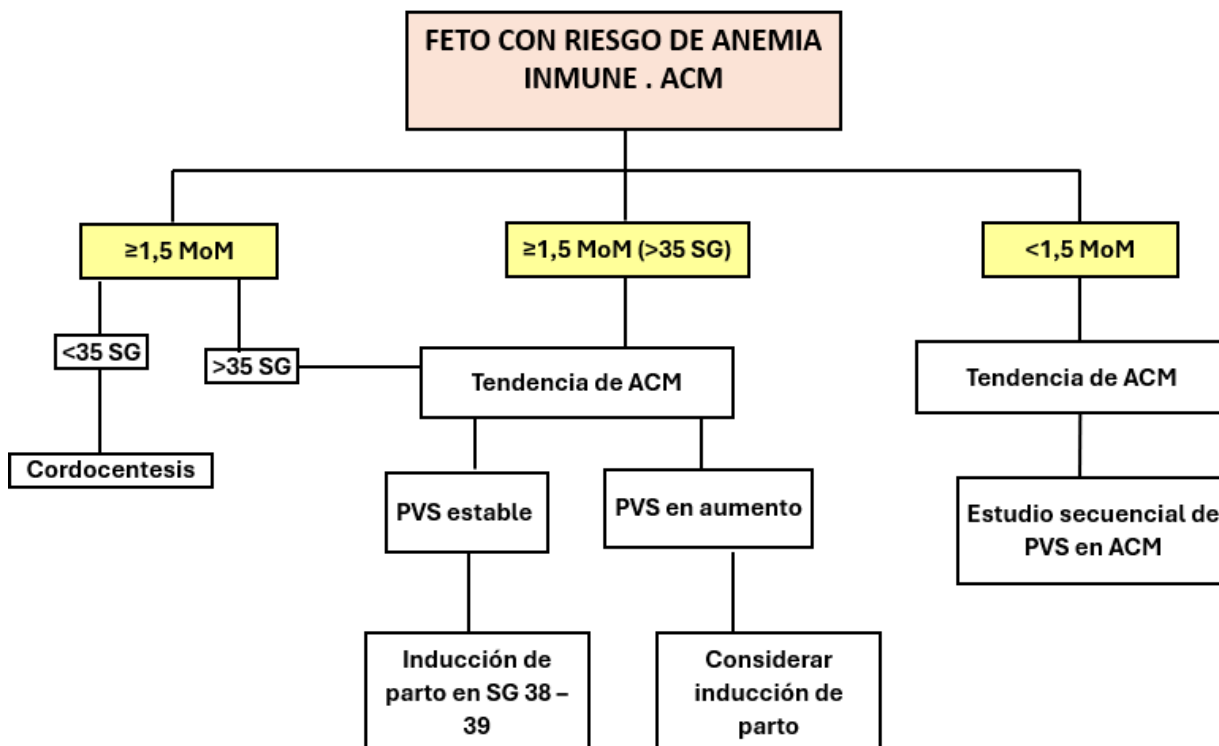
ANEXO II. Algoritmo 1. Protocolo de estudio universal en gestantes



ANEXO III. Algoritmos. Protocolo de estudio en gestante isoinmunizada



EHRN: Enfermedad hemolítica del recién nacido
SG: edad gestacional; Hb: hemoglobina; MoM: múltiplos de la mediana; VPS-ACM: velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media



ANEXO IV. Genotipado fetal no invasivo

El genotipado no invasivo es posible para RhD, Rhc, y Kell.

La muestra necesaria es: 10 ml de sangre total en un tubo con EDTA. *2 tubos para cada determinación.*
El resultado está disponible en 7-10 días.

Precauciones:

- Muestra extraída exclusivamente para esta determinación
- Tubo vacutainer sin manipular
- La llegada al laboratorio debe ser a las 24h post-extracción. Esto es especialmente crítico en la determinación del genotipo Kell, HPA-1a y Rhc.
- Instrucciones de transporte: temperatura ambiente

GENOTIPO RhD, en sangre materna:

Semana de extracción: En el segundo trimestre, a partir de semana 12.

La concordancia entre el resultado de la determinación del genotipo RHD fetal y el grupo RhD del recién nacido es del 99.36%, con una sensibilidad del 99.66% (IC 95% (98.82-100)) y una especificidad del 98.81% (IC 95% (96.87-100)).

GENOTIPO Rh (c) Fetal, en sangre materna:

Muestra obtenida a partir de las 18 semanas de gestación.

GENOTIPO Kell Fetal, en sangre materna

Muestra obtenida a partir de las 18 semanas de gestación.

ANEXO V. Profilaxis de isoinmunización anti D.

El objetivo es evitar la sensibilización de la madre al antígeno D mediante la administración de inmunoglobulina anti-D. Según el Proceso Asistencial Integrado de Atención al Embarazo y Puerperio del Servicio Andaluz de Salud se recomienda la administración única de 300 µgr (1500 UI) en la semana 28. La administración no está indicada en pacientes previamente sensibilizadas al antígeno D. Las pacientes Rh-positivo con antígeno-D débil (D^w) tampoco son candidatas a recibir inmunoprofilaxis ya que no presentan riesgo de isoinmunización.

En caso de inmunizaciones pasivas, se recomienda mantener el calendario de profilaxis.

Las indicaciones de profilaxis son:

1. A las 28 semanas de gestación, a gestantes Rh negativas y en las que el EAI sigue siendo negativo
2. En las 72 horas siguientes al parto de un feto RhD positivo, o en caso de que no se conozca el Rh del recién nacido. Si no se ha podido administrar en este tiempo, se puede aplicar incluso tras los 28 primeros días tras el parto pues podría tener algún efecto.
3. Una dosis de 150 µgrs (750 UI) durante la primera mitad del embarazo en todas las mujeres que sufren un aborto espontáneo o inducido, embarazo ectópico o hemorragia vaginal de probable origen uterino a partir de las 13 semanas de gestación.
4. En todas las exploraciones que comporten riesgo de hemorragia transplacentaria: biopsia de corion, amniocentesis, funiculocentesis, versión cefálica externa, traumatismo abdominal, etc.
5. Se recomienda realizar una determinación de HbFetal o un test de Kleihauer siempre que exista sospecha de una hemorragia importante durante la gestación o el postparto (por ejemplo placenta previa o abruptio placenta) para ajustar la dosis de IgG anti-D, que deberá aumentarse si se sospecha hemorragia de más de 30 ml de sangre fetal.

Anexo VI. Metodología de la medición de la velocidad sistólica de la arteria cerebral media

La velocidad pico sistólica de la ACM se obtiene de la siguiente manera

- Feto en reposo al menos durante 2 minutos. Madre en apnea.
- Corte axial del cráneo fetal a nivel del esfenoides.
- Visualización del polígono vascular de Willis mediante Doppler color
- Zoom del área de la ACM de modo que ocupe más del 50% de la pantalla. Debe ser vista en toda su longitud.
- Ubicar la muestra del Doppler pulsado en el tramo de la ACM comprendido en los 2 mm proximales a su origen (para evitar la disminución de la velocidad que se produce con la distancia al mismo) con ángulo de insonación $< 15^\circ$.
- Las ondas (entre 5-10) deben ser similares y medirse el pico sistólico más alto.
- Evitar comprimir el cráneo fetal puesto que se pueden afectar las velocidades
- La velocidad de la ACM se expresa en centímetros por segundo (cm/s) y se traduce a múltiplos de la mediana (MoM) de acuerdo a la tabla de referencia diseñada por Mari et al. También puede expresarse en desviaciones estándar.
- Se recomienda repetir la medición en tres ocasiones y utilizar el promedio para el cálculo final

Se usa el punto de corte de 1,5 DS para detectar casi el 100% de las anemias con un 12% de falsos positivos.

En fetos previamente transfundidos también existe una buena correlación entre la VPS-ACM y los niveles de hemoglobina fetal. Los puntos de corte empleados son diferentes, debido al cambio de las propiedades reológicas de la sangre por la presencia de hematíes adultos.

- Anemia leve: $>1 \leq 1,32$ MoM para edad gestacional.
- Anemia moderada: $>1,32$ y $\leq 1,69$ MoM para edad gestacional.
- Anemia severa: $>1,69$ MoM para edad gestacional.

PROTOCOLOS ASISTENCIALES

Isoinmunización materna

Anexo VII. Concentración de Hb fetal correspondiente a la media para cada semana gestacional y a -4 y -6 DE.

SEMANA GESTACIONAL	HB MEDIA (g/dL)	Anemia leve -2 DE (g/dL)	Anemia moderada -4 DE (g/dL)	Anemia grave -6 DE (g/dL)
18	11.0	9.1	7.2	5.3
19		9.3	7.4	5.5
20	11.3	9.4	7.5	5.6
21		9.6	7.7	5.8
22	11.6	9.7	7.8	5.9
23		9.9	8	6.1
24	11.9	10.0	8.2	6.2
25		10.2	8.3	6.4
26	12.2	10.3	8.5	6.5
27		10.5	8.6	6.7
28	12.5	10.6	8.8	6.8
29		10.8	8.9	7.0
30	12.8	10.9	9.1	7.1
31		11.1	9.2	7.3
32	13.1	11.2	9.4	7.4
33		11.4	9.5	7.6
34	13.5	11.6	9.7	7.8
35		11.8	9.9	8.0
36	13.8	11.9	10.0	8.1
37		12.1	10.2	8.3
38	14.1	12.2	10.3	8.4
39		12.4	10.5	8.6
40	14.4	12.5	10.7	8.7

