



Servicio de Obstetricia y  
Ginecología  
Hospital Universitario  
Virgen de las Nieves  
Granada

Isoinmunización Rh: manejo antenatal.

*Andrea Pinto Ibáñez*

*13/10/2016*

## **INTRODUCCIÓN**

La isoinmunización Rh consiste en la producción materna de anticuerpos hacia un antígeno de membrana de los hematíes fetales, ausente en la madre, y por tanto de origen paterno, como respuesta a una sensibilización previa. Los hematíes son destruidos por el sistema retículo- endotelial fetal después de producirse una reacción antígeno- anticuerpo.

Las mujeres con Rh negativo que dan a luz un recién nacido Rh positivo, o bien que han sido expuestas a glóbulos Rh positivos, están en riesgo de desarrollar anticuerpos anti-Rh. Los fetos/neonatos de estas madres puede sufrir una enfermedad hemolítica perinatal (EHP) que puede asociarse a una seria morbilidad y mortalidad.

La implementación de programas de profilaxis mediante inmunoglobulina antiD ha llevado a una importante reducción en la frecuencia de la isoinmunización Rh y la enfermedad hemolítica.

## **EL SISTEMA RHESUS<sup>1,2</sup>**

## Es importante conocer los diferentes fenotipos de Rh y sus implicaciones

**Table 1** Non-Rhesus-D antibodies associated with hemolytic disease of the fetus and newborn

Antigen system	Specific antigen	Antigen system	Specific antigen	Antigen system	Specific antigen
<i>Frequently associated with severe disease</i>					
Kell	-K (K1)				
Rhesus	-c				
<i>Infrequently associated with severe disease</i>					
Colton	-Coa	MNS	-Mta	Rhesus	-HOFM
	-Co3		-MUT		-LOCR
Diego	-ELO		-Mur		-Riv
	-Dia		-Mv		-Rh29
	-Dib		-s		-Rh32
	-Wra		-sD		-Rh42
	-Wrb		-S		-Rh46
Duffy	-Fya		-U		-STEM
Kell	-Jsa		-Vw		-Tar
	-Jsb	Rhesus	-Bea	Other antigens	-HJK
	-k (K2)		-C		-JFV
	-Kpa		-Ce		-JONES
	-Kpb		-Cw		-Kg
	-K11		-Cx		-MAM
	-K22		-ce		-REIT
	-Ku		-Dw		-Rd
	-Ula		-E		
Kidd	-Jka		-Ew		
MNS	-Ena		-Evans		
	-Far		-e		
	-Hil		-G		
	-Hut		-Goa7		
	-M		-Hr		
	-Mia		-Hro		
	-Mit		-JAL		
<i>Associated with mild disease</i>					
Dombrock	-Doa	Gerbich	-Ge2	Scianna	-Sc2
	-Gya		-Ge3	Other	-Vel
	-Hy		-Ge4		-Lan
	-Joa		-Lsa		-Ata
Duffy	-Fyb	Kidd	-Jkb		-Jra
	-Fy3		-Jk3		

Tabla 1. Kenneth JM. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2008.

clínicas. La manera estandarizada de referir al grupo sanguíneo de una madre gestante es ABO y Rh positivo o negativo. Sin embargo, esta terminología no es técnicamente correcta, pues hay múltiples antígenos que pertenecen al sistema Rhesus; los más comunes son D, C, c, E, e y G. Otros grupos potencialmente generadores de isoinmunización materna son Kell, Duffy y Kidd. En general, los anticuerpos (Ac) relacionados con la mayoría de los casos de isoinmunización son anti-RhD, anti-Rhc y anti-Kell.<sup>3</sup>

Por tanto, la isoinmunización materna contra antígenos no-RhD también contribuye a la morbilidad y mortalidad perinatal por EHP.

El fenotipo RhG es el resultado del cambio de un cambio de aminoácido en la porción extramembranosa del antígeno RhD y del RhC. La mayoría de los individuos que son positivos para RhD y/o RhC también lo son para RhG.

**Rhc**

El anticuerpo Rhc se relaciona con enfermedad hemolítica del feto y recién nacido severa. En una serie de casos publicada en 2004 por Hackney y cols. se encontró que un 25% de los fetos presentaron enfermedad hemolítica, 7% presentó hidrops fetal y un 17% precisó transfusión intrauterina. Su poder hemolítico es similar al del Anti-RhD.<sup>4</sup>

**RhC, RhE y Rhe**

Suelen darse en títulos bajos en conjunto con el anticuerpo anti-RhD. Su presencia puede deberse al efecto hemolítico de dicho anticuerpo en el feto.

**RhG**

La presencia del anticuerpo anti-RhG debe sospecharse cuando los títulos de anti-RhD y anti-RhC en una mujer isoinmunizada son similares; en algunos casos el título de anti-RhC es mayor. Por tanto, ante esta situación debería buscarse anti-RhG.

Se relaciona con una forma leve- moderada de EHP, aunque títulos muy elevados pueden llevar a formas graves. Es importante saber que en estos casos se debe administrar inmunoglobulina anti-D en procedimientos invasivos para prevenir la formación de anti-RhD.

**Kell**

El sistema de antígenos Kell presenta 24 miembros que se designan por nombre, abreviatura o número. Al menos 8 de esos 24 antígenos se relaciona con la EHP, siendo los más comunes: Kell (k, k1), Rautemberg (Kbp, K4), Peltz (ku, K5), Sutter (Jsa, K6), Matthews (Jsb, K7) y Karhula (Ula, K10).

**Duffy**

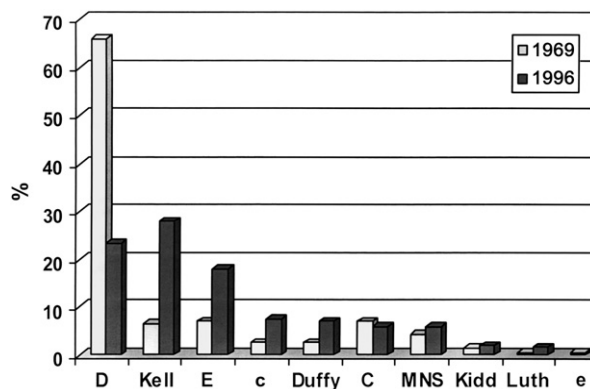
Este sistema presenta dos antígenos: Fya y Fyb. Presenta herencia codominante. Los anticuerpos anti-Fyb de este sistema no se relacionan con EHFRN. Anti-Fya puede llevar a un 18% de mortalidad neonatal entre los casos

afectos por isoinmunización frente a Fya. Títulos maternos tan bajos como 8 pueden llevar a una enfermedad hemolítica grave con necesidad de exsanguinotransfusión.

## Kidd

También consta de dos antígenos. Jka y Jkb. La herencia también es codominante. Se han dado casos raros de enfermedad hemolítica en relación a los anticuerpos de este sistema.

## EPIDEMIOLOGÍA



La prevalencia de los antígenos del sistema Rhesus varía de una población a otra, de una etnia a otra.

El 40% de los individuos RhD positivos son homocigotos para el antígeno D (DD), el resto heterocigotos (Dd).

Gráfico 1. Kenneth JM. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2008.

En la raza caucásica, la principal base molecular de un RhD negativo es la ausencia del gen D (RHD), sin embargo en otras etnias el gen puede estar presente sin haberse expresado. Las variantes de sistema Rhesus parecen ser más frecuentes en la población afroamericana, sobre todo en los loci D y e. En el 69% de la población Sudafricana y en el 21% de los afroamericanos con RhD negativo el gen puede estar presente forma incompleta (pseudogen). Existen múltiples variaciones del gen RHD; por ejemplo el fenotipo débil del antígeno D, presente en el 0,2-1% de la población caucásica. Estos individuos no presentan isoinmunización al ser expuestos a células Rh positivas a pesar de ser Rh negativos.

## **PATOGÉNESIS Y CONSECUENCIAS DE LA ISOINMUNIZACION<sup>1,5</sup>**

A los 30 días de gestación, el antígeno RhD se expresa en la membrana de las células rojas de la sangre. A diferencia de otros antígenos, RhD solo se presenta en las células rojas. La isoinmunización materna ocurre como consecuencia de la exposición de una madre RhD negativo a células con RhD positivo. Una vez que se han formado anticuerpos IgG-antiD, son capaces de atravesar la placenta y opsonizar a los hematíes fetales para ser fagocitados posteriormente en el bazo.

Causas de isoinmunización materna:

- Aborto espontáneo
- Aborto inducido
- Embarazo ectópico
- Embarazo a término
- Parto a término
- Amniocentesis
- Cesárea
- Alumbramiento manual
- Transfusión sangre no tipada
- Hemorragia transplacentaria
- Transplante discordante para RhD de células madre hematopoyéticas

La hemorragia fetomaterna es la causa de prácticamente todos los casos de isoinmunización. Mínimas cantidades de células rojas (0,1mL) consiguen acceder a la circulación materna en la gestación temprana. Conforme avanza la misma, aumenta la frecuencia y el volumen de hemorragia fetomaterna, siendo el riesgo máximo el momento del parto.

Causas de hemorragia fetomaterna:

- Parto
- Aborto inducido
- Aborto espontáneo
- Embarazo ectópico
- Molar parcial
- Biopsia de vellosidades coriales
- Cordocentesis
- Procedimiento percutáneos (ej. Fetoscopia)
- Amniocentesis

- Versión cefálica externa
- Trauma abdominal materno
- DPPNI
- Alumbramiento manual

Como dato añadido, existe una pequeña cantidad de casos en los que no se consigue identificar la exposición materna a células RhD positivas; pudiendo ser la causa la pérdidas tempranas de la gestación (incluido los gemelos evanescentes). En un 2% de los casos se propone la teoría de la abuela, donde una mujer RhD negativo pudo ser sensibilizada si estuvo expuesta a los glóbulos rojos RhD positivos de su madre.

El porcentaje de individuos que desarrollan una respuesta inmune frente a células RhD positivas varía en función del volumen de sangre al que son expuestos, a mayor volumen mayor porcentaje. La inmunogenicidad de los glóbulos rojos fetales y la capacidad inmune de la madre son factores determinantes, pues pacientes inmunodeprimidas pueden no formar anticuerpos antiD.

La respuesta inmune por parte de los anticuerpos ocurre de forma lenta, no siendo detectable hasta pasadas 5-15 semanas desde la exposición.

La severidad de la anemia fetal depende de la concentración de anticuerpos principalmente pero existen otros factores relacionados: glicosilación de los anticuerpos maternos, eficiencia del transporte transplacentario, madurez funcional del bazo fetal, polimorfismos que alteran la función del receptor Fc y la presencia de anticuerpos HLA inhibidores.

## **ESTUDIO Y MANEJO DE LA GESTACIÓN COMPLICADA POR ISOINMUNIZACIÓN ANTI-D.**

### **Manejo de la primera gestación complicada con isoinmunización<sup>6</sup>**

El manejo es distinto entre la primera gestación y las siguientes por el hecho de que el título de anticuerpos es normalmente más bajo al principio de la primera gestación afecta. Es por esto que la enfermedad hemolítica perinatal y, por

tanto, la anemia será más severa y temprana cuanto mayor sea el número de gestaciones afectas previas.

*¿Hay peligro para el feto?*

Un feto RhD negativo no está en riesgo de padecer complicaciones por efecto de los anticuerpos maternos, por lo que el primer paso será determinar el Rh del feto.

Si el padre biológico es RhD negativo, el feto también debe ser RhD negativo. En estos casos la isoinmunización materna ocurre como consecuencia de un embarazo previo de feto RhD positivo de otra pareja o por otra fuente de glóbulos rojos RhD positivos.

Dado que el riesgo es nulo para el feto RhD negativo, no será necesaria una evaluación y monitorización adicional; a no ser que se de una isoinmunización no-RhD.

Si el padre biológico del feto no está disponible para someter a análisis o si la paternidad es dudosa, se debe determinar el RhD mediante DNA de células fetales libres en sangre materna.

- *Cigocidad paterna*

Su determinación se basa en la reacción en cadena de polimerasa (PCR) para identificar el número de genes RHD. Anteriormente, se determinaba mediante suero anti-Rh (D, C/c, E/e) y tablas de frecuencias según la etnia.

Toda la descendencia de homocigotos para RhD positivo será RhD positiva, por lo que no es necesario recurrir a más pruebas. Los individuos heterocigotos tienen un 50% de posibilidades de tener descendencia RhD negativa, y en estos casos será necesaria la determinación del RHD fetal.

- *Test DNA en células fetales libres.*

El genotipo RHD se determina a partir de una muestra de plasma materno después de la semana 8 de gestación. Si el feto es RhD negativo y la madre no tiene otros anticuerpos frente a glóbulos rojos, no hay riesgo de EHP. Si el feto es RhD positivo se debe hacer una monitorización de los títulos de anticuerpos maternos anti-D mediante Coombs indirecto.

El DNA de células libres fetales en sangre materna aumenta según avanza la gestación y desaparece tras el parto. La detección del mismo se hace mediante PCR. En el primer y segundo trimestre la sensibilidad para la detección alcanza hasta el 99,1%.

La detección del exón 4; exones 5 y 7; exones 4,5 y 7; o exones 4, 5, 7 y 10 del gen RHD debe hacerse después de la semana 10 para que haya cantidad suficiente de DNA fetal. La presencia de estos exones en el plasma materno indica que hay DNA fetal y que el RhD positivo. La identificación de la secuencia SRY del cromosoma Y en el plasma confirma la presencia de DNA fetal. Si el feto es mujer, para confirmar que se trata de DNA fetal se buscarán polimorfismos de nucleótidos en las células leucocitarias.

Los resultados falso positivo se atribuyen a madres que son fenotípicamente RhD negativo pero son portadoras de un pseudogen RHD u otra variación y transmiten dicho gen a la descendencia. En esta situación, están presentes los 10 exones del gen, pero no se transcribe por completo a RNA mensajero debido a la presencia de un codón de parada entre los exones 3 y 4. Por tanto, no se sintetizará el antígeno RhD y el sujeto será RhD negativo.

Una forma de detectar el pseudogen es utilizando primers para identificar la presencia de los exones 4 y 10.

Los resultados falso positivo pueden llevar a procedimiento invasivos innecesarios. Si se sospecha la presencia de pseudogenes, el DNA fetal deberá analizarse en amniocitos.

Los falsos negativos pueden ser más graves, ya que pueden llevar a la no realización de pruebas necesarias y monitorización. Se debe analizar más de

una región del gen RHD para asegurar un resultado negativo y descartar la presencia de variantes del gen. Un falso negativo puede ser consecuencia de escasa cantidad de DNA fetal en la muestra por haber sido recogida demasiado pronto.

- *Amniocentesis*

Si no está disponible el análisis del DNA fetal, la determinación del gen RHD se puede hacer mediante PCR en amniocitos obtenidos por amniocentesis tras la semana 15 de gestación.<sup>7</sup>

Dado que se trata de una prueba invasiva, debemos reservarla para cuando el título de anticuerpos alcanza o supera un nivel crítico y el padre es heterocigoto o de cigocidad desconocida; o bien si la prueba no invasiva no es concluyente a casusa de un pseudogen o por escasa cantidad de DNA fetal.

Si una paciente con títulos por debajo del nivel crítico se somete a amniocentesis por otro motivo (diagnóstico de aneuploidías, por ejemplo), es razonable aprovechar para determinar el gen RHD.

Se debe evitar la amniocentesis transplacentaria en medida de lo posible ya que podría empeorar la isoinmunización.

### *Seguimiento de títulos de anticuerpos maternos*

Si se trata del primer embarazo con isoinmunización con un feto en riesgo de EHP, la determinación del título de anticuerpos mediante Coombs indirecto se debe realizar mensualmente mientras se mantenga estable; si los valores se van elevando las determinaciones se harán cada 2 semanas hasta alcanzar el nivel crítico.

Las determinaciones debe realizarlas un mismo laboratorio para evitar la variabilidad interobservador. La variabilidad intralaboratorio también ocurre, pero un título de anticuerpos estable no debe variar mas de una dilución. Por

ejemplo, un título de 2 que aumenta a 4 no supone un incremento real, pero si lo será si llega a 8.

La inmunoglobulina antiD, después de la respuesta inmune primaria, no previene el incremento de título de anticuerpos. No se debe administrar a mujeres sensibilizadas.

Un título crítico es título umbral asociado a riesgo de desarrollo de anemia severa e hidrops fetal. Por debajo de ese nivel crítico el feto está en riesgo de desarrollar una anemia leve o moderada, pero no severa. Sin embargo, dada la disminución en la incidencia de la isoinmunización RhD en el embarazo, la mayoría de las instituciones carecen de pacientes suficientes para establecer ese nivel crítico y por tanto se considera que un título entre 16 y 32 es un valor crítico. En Europa y Reino Unido, el valor límite se encuentra en 15 UI/mL, basado en comparativas con un estándar internacional.<sup>8</sup>

Si el valor crítico se alcanza o supera, es necesario un estudio adicional para determinar si el feto RhD positivo padece anemia. Es decir, la determinación del título de anticuerpos maternos es un método de screening, no diagnóstico, de anemia severa, y se debe interrumpir una vez ésta se diagnostica.

Si el tipo RHD del feto aun no ha sido estudiado por DNA de células libres, amniocitos o cigocidad paterna, se recomienda hacerlo en este punto para evitar monitorización Doppler innecesaria así como la obtención de muestra de sangre fetal. El título de anticuerpos puede aumentar en la madre a pesar de tratarse de feto RhD negativo.

#### *Estudio de anemia severa en fetos en riesgo.*

- Velocidad sistólica pico en arteria cerebral media

Cuando el título de anticuerpos alcanza el nivel crítico o lo excede, si el feto es RhD positivo, el estudio Doppler en la arteria cerebral media (ACM) de la velocidad sistólica pico (VPS) es útil para identificar fetos con anemia severa. Dicho estudio se basa en el principio de que el nivel de hemoglobina fetal determina el flujo sanguíneo en la arteria cerebral media: la VPS aumenta según la hemoglobina cae. En el feto anémico la oxigenación cerebral se

preserva incrementando el flujo cerebral además de que la sangre tiene la viscosidad disminuida.

Una revisión sistemática realizada en 2009, en la que se incluían 9 estudios observacionales, afirma que la monitorización de la velocidad sistólica pico de la arteria cerebral media (ACM-VPS) es muy útil para el screening de la anemia fetal severa independientemente de su causa.<sup>9</sup>

Cuando la anemia fetal severa se define como  $<0,55$  MoMs para la edad gestacional, la sensibilidad es del 75,5 % y la especificidad del 90.8%. En esta misma revisión se incluye un estudio en el que se concluye que la sensibilidad del ACM-PSV aumentado (por encima de 1,5 MoMs) para la predicción de anemia moderada o severa era del 100% (IC 95%; 86-100), con una tasa de falso positivo del 12%.

En un estudio prospectivo realizado por Zimmerman y cols. de 125 fetos con riesgo de anemia hemolítica aloinmune, los autores establecen la sensibilidad y la especificidad en un 87% y 88% con un valor predictivo positivo de 53% y negativo del 98% de la ACM-VPS para la anemia moderada a severa (hemoglobina por debajo de 0,65 MoMs).<sup>10</sup>

- Cordocentesis

La obtención de sangre fetal es útil para determinar la severidad de la anemia. No obstante se trata de un procedimiento invasivo que supone un riesgo de aborto del 1-2%, siendo mayor el riesgo a menor edad gestacional y en fetos hidrópicos. Por tanto el estudio de sangre fetal se debería reservar para la sospecha de anemia moderada o severa por el ACM-PSV.

- Otros métodos

Bilirrubina en líquido amniótico y muestras de sangre fetal, rara vez usados.

La amniocentesis para determinar los niveles de bilirrubina es un método tradicional para la estimación de la severidad de la anemia fetal. La bilirrubina en el líquido amniótico deriva de los pulmones fetales y se correlaciona con la

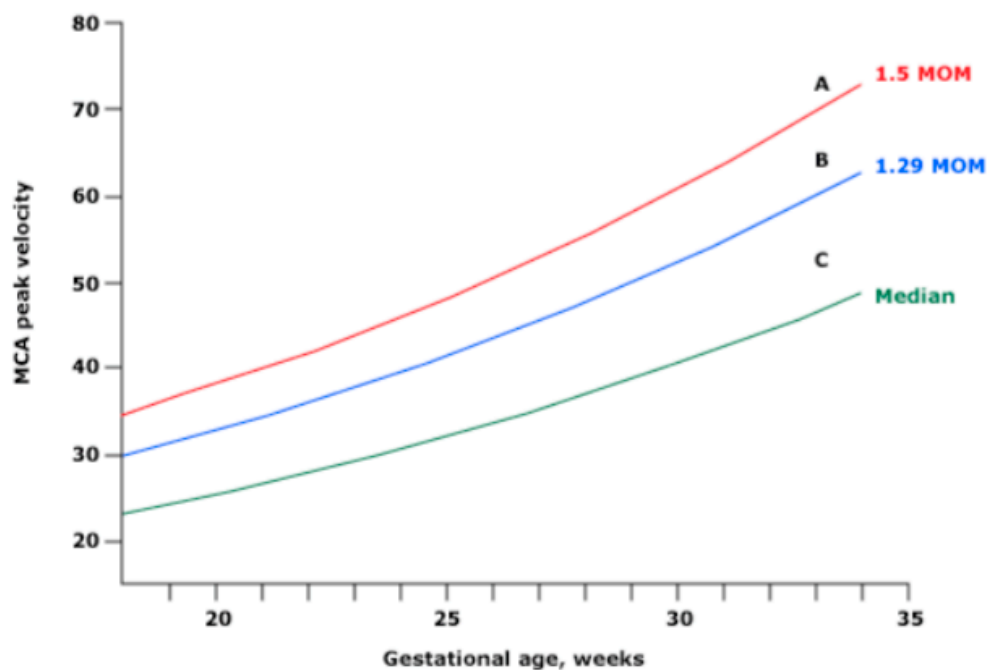
hemólisis. Sin embargo, el estudio Doppler ha demostrado ser igual o más sensible y específico para la detección de anemia fetal y tiene la ventaja de no ser invasivo.

### Manejo basado en ACM-PSV<sup>6</sup>

Se realiza, cuando está indicado, después de la semana 20 de gestación en la primera gestación afectada por isoinmunización en la paciente porque la probabilidad de anemia severa es muy baja y porque la obtención de sangre fetal y trasfusión sanguínea es muy difícil en esta edad gestacional. Debido a que la ACM-PSV aumenta a lo largo de la gestación, su determinación se debe ajustar por edad gestacional convirtiendo cm/s en MoMs. Para ello se puede acceder a la siguiente dirección web:

<http://www.perinatology.com/calculators/MCA.htm>

### MCA peak velocity



A: moderate to severe anemia; B: mild anemia; C: no anemia; MCA: middle cerebral artery; MOM: multiples of the median.

Data from: Mari G, for the Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000; 342:9.

El intervalo óptimo entre determinaciones no está determinado, pero los expertos sugieren una o dos semanas en base a la experiencia clínica. Se debe aumentar la frecuencia de las determinaciones conforme los MoMs se acercan a 1,5. La técnica debe ser correcta, obteniendo la medida cuando el feto esta relativamente quieto ya que si el feto está muy activo los resultados serán mayores.<sup>11</sup>

Un valor de ACM-VPS menor o igual a 1,5 MoMs se correlaciona con la ausencia de anemia moderada-severa. Si el ACM-PSV se mantienen en este rango se puede programar el parto para la semana 37-38SG en base a las guías de la Sociedad de Medicina Materno-Fetal.<sup>11</sup> Además, se debe empezar a realizar una determinación semanal desde la semana 32.

Si MoMs mayores de 1,5 se debe obtener sangre fetal para determinación de hemoglobina y tener sangre disponible para transfusión intrauterina, aunque solo se debe llevar a cabo si la hemoglobina fetal esta por debajo de dos desviaciones estándar de la media para la edad gestacional. Un hematocrito por debajo de 30% también puede establecerse como límite para realizar trasfusión.

**Normal mean and <2 SD values for fetal hemoglobin**

Gestational age, weeks	Mean hemoglobin, gm/dL	<2 SD hemoglobin from the mean, gm/dL
18	11.3	9.3
19	11.5	9.5
20	11.7	9.7
21	11.9	9.9
22	12.1	10.1
23	12.3	10.3
24	12.5	10.5
25	12.7	10.7
26	12.8	10.8
27	13.0	11.0
28	13.2	11.2
29	13.4	11.4
30	13.6	11.6
31	13.8	11.8
32	14.0	12.0
33	14.2	12.2
34	14.4	12.4

Two standard deviations below the mean is approximately 2 g/dL below the mean hemoglobin for gestational age.

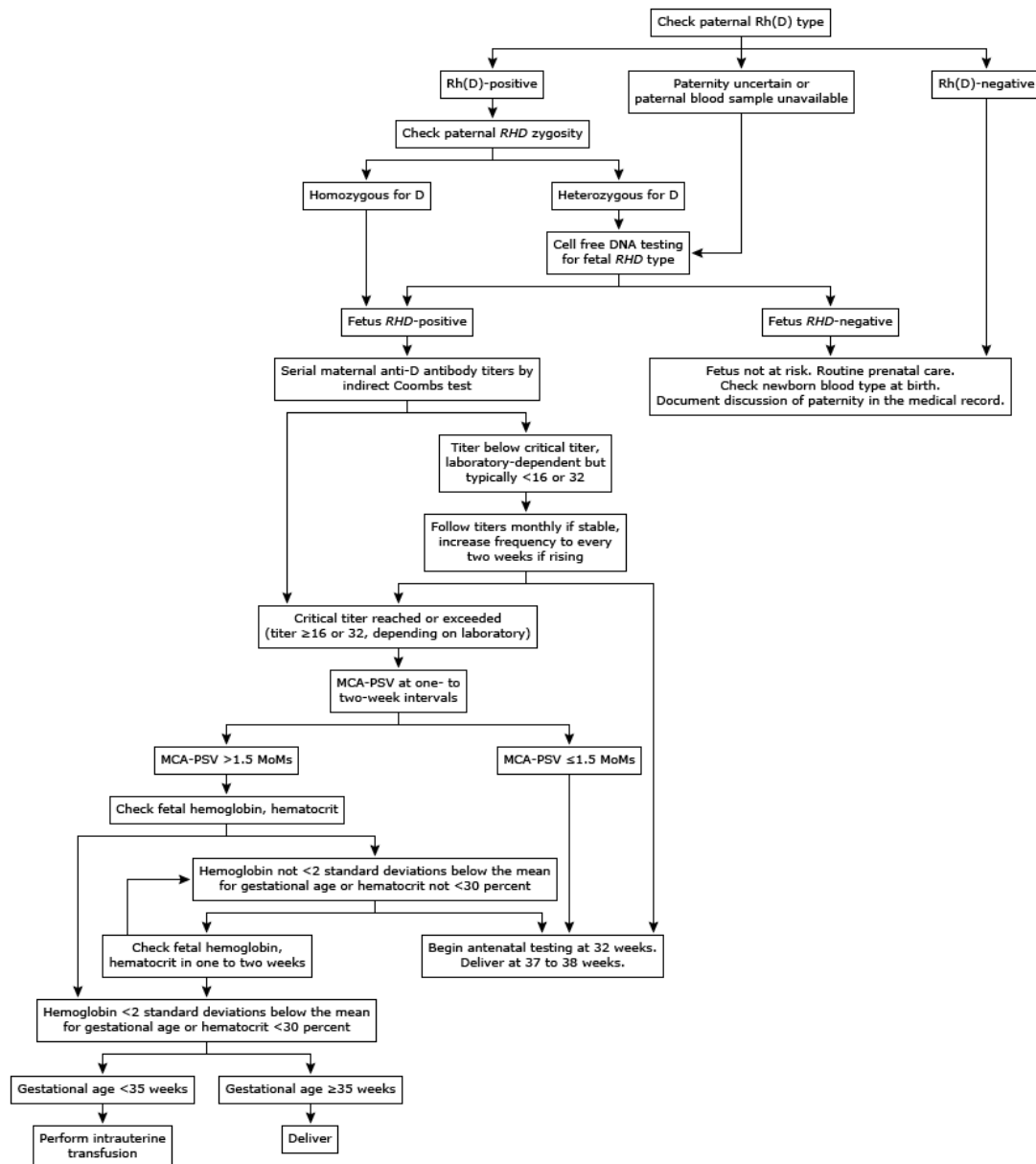
SD: standard deviations; gm/L: grams/liter.

Data from: Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, et al. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunization. *Lancet* 1988; 8594:1073.

Si la hemoglobina está por encima del límite, se debe realizar una nueva determinación en una o dos semanas, en función del valor.

Realizar la transfusión cuando nos encontramos con una anemia fetal moderada da mejores resultados perinatales que si se espera a desarrollar anemia grave.

La transfusión intrauterina normalmente está limitada a las 18-35 semanas de gestación, pues antes de las 18 semanas el tamaño de las estructuras anatómicas dificulta demasiado la técnica y después de las 35 semanas de gestación la transfusión supone mayor riesgo que la finalización de la gestación seguida de transfusión postnatal. Por tanto, en gestaciones de más de 35 semanas con ACM-PSV  $>1,5$  MoMs se debe finalizar la gestación sin realizar determinación de la hemoglobina fetal.



Algoritmo 1. Manejo de la primera gestación complicada con isoinmunización RhD. Kenneth JM. UpToDate.2015

## Manejo de las siguientes gestaciones complicadas con isoinmunización

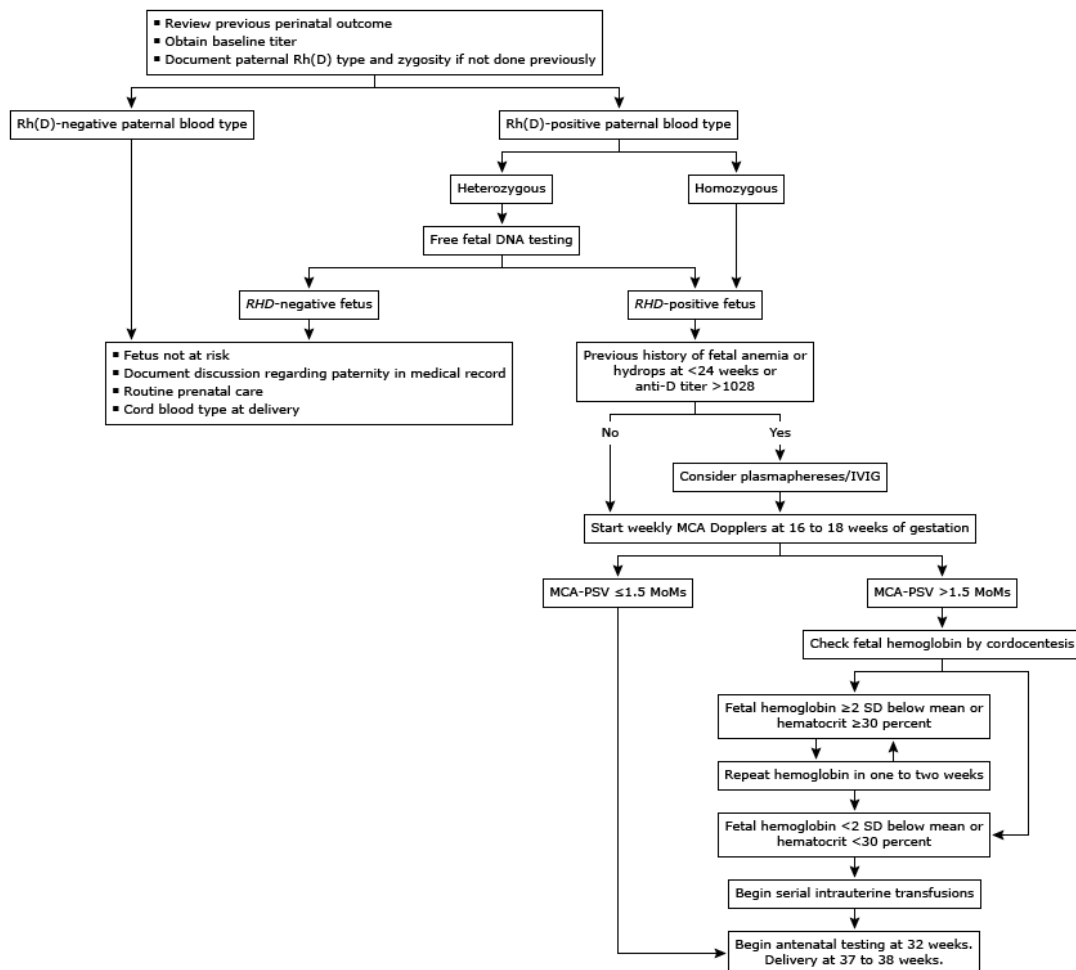
Las gestaciones siguientes a la primera gestación con isoinmunización presentan mayor riesgo de EHP debido a la entrada de células fetales en la circulación materna en cada parto.

En una mujer cuyo primer embarazo presentó complicaciones por hidrops fetal, transfusión fetal intrauterina, parto pretérmino por anemia fetal o

exanguinotransfusión neonatal, cabe esperar que tenga lugar anemia fetal severa en las siguientes gestaciones. Dicha anemia ocurrirá antes que en la primera gestación.

Se deben obtener el título seriado de anticuerpos basales maternos por si fuera necesario tratamiento inmunomodulador. Dichos títulos no son útiles para predecir del inicio de la anemia.

La determinación del genotipo RHD fetal se hará entre la semana 16-18 de gestación. En ese mismo momento se iniciará la monitorización del ACM-PSV semanalmente. El manejo será similar al descrito anteriormente.



Algoritmo 2. Manejo de las siguientes gestaciones complicadas con isoinmunización RhD. Kenneth JM. UpToDate.2015

## Situaciones especiales

### *Manejo de gestaciones con anemia fetal severa antes de la semana 20 de gestación*

En pacientes con antecedente de isoinmunización severa y temprana en gestación previa, se puede realizar transfusión intraperitoneal (menos efectiva en fetos hidróticos).

La plasmaféresis y la administración de IgG intravenosa puede mantener el hematocrito fetal por encima de niveles compatibles con la vida el tiempo suficiente para alcanzar una edad gestacional que permita la trasfusión intravascular intrauterina.

### *Manejo de mujeres con múltiples anticuerpos*

No hay guías específicas para el manejo de estas situaciones, por lo que se manejan de forma similar a lo descrito. La presencia de otros anticuerpos anti-hematíe (sobre todo anti-C) junto a anti-D parece tener relación con una respuesta inmune materna más agresiva, lo que aumenta el riesgo de anemia severa y necesidad de trasfusión. Requieren un seguimiento más estrecho.<sup>12</sup>

## **ESTUDIO Y MANEJO DE LA GESTACIÓN COMPLICADA POR ISOINMUNIZACIÓN NO ANTI-D<sup>13</sup>**

### **Screening de anticuerpos**

Se debería hacer en la primera visita prenatal al igual que la determinación del ABO y RhD. Se realiza mediante Coombs indirecto, que es muy exacto y barato. Si no se detectan anticuerpos clínicamente relevantes se puede omitir el screening anteparto.

Si detecta alguno de los anticuerpos se deben tipificar los glóbulos rojos maternos.

### **Seguimiento tras screening positivo**

Se debe investigar el riesgo de EHP relacionado con los anticuerpos identificados. Se deben recoger datos: antecedente de EHP en gestación previa con el mismo padre, la probabilidad de EHP relacionada específicamente con el anticuerpo, la clase de anticuerpo materno ( IgG o IgM) y título del mismo. Cuando corresponda también se debe determinar el Rh de los glóbulos rojos fetales.

### **Evaluación del anticuerpo**

Si el anticuerpo es IgM o bien no se asocia con EHP, no hay riesgo para el feto y no se necesita estudio adicional.

#### *Determinación de Ac maternos*

Ante anticuerpos clínicamente relevantes se debe determinar el título de los mismos en plasma materno. Un título elevado de anticuerpos se correlaciona con una elevada concentración de anticuerpos en sangre materna y un título creciente indica que existe un estímulo inmune para la madre en marcha.

Un título por encima del valor crítico se relaciona con mayor probabilidad de EPH, mientras que esta será poco probable si el título está por debajo. Sin embargo, dicha relación no es lineal, si no que un título elevado nos indica la necesidad de mas pruebas complementarias.

Si una gestación previa se complicó con EHP, la gestaciones subsiguientes están en riesgo de EHP y la valoración del anticuerpo no es necesaria. Sin embargo, una gestación previa sin afectación no puede llevarnos a descartar la posibilidad de afectación fetal pues el padre puede ser heterocigoto para el antígeno, puede ser distinto padre, o la sensibilización puede haber ocurrido en un parto o aborto previo.

El título crítico es mas bajo para los Ac anti-K (Kell) que para el resto de Ac.

La mayoría de los laboratorios consideran título crítico 16, por encima será necesaria monitorización fetal estrecha en fetos con el antígeno correspondiente positivo.

La isoinmunización anti-K es una excepción, pues la correlación entre el título del anticuerpo y la posibilidad de EHP es bastante débil. Es por esto los expertos proponen bajar el valor crítico, por ejemplo a 8.

Mientras que el título de anticuerpos se mantenga por debajo del límite se pueden descartar pruebas adicionales y mantener la monitorización de anticuerpos maternos. Los títulos varían cada 2-4 semanas en función de la edad gestacional y del último valor obtenido, por tanto se debe estrechar el seguimiento cuanto más se acercan los títulos al límite y en el tercer trimestre de gestación.

### **Determinación del fenotipo antigénico fetal**

Es útil para la toma de decisiones si el título de Ac maternos está elevado.

En muchas ocasiones no son necesarias pruebas invasivas, si se puede determinar si el padre es homocigoto para el antígeno diana. El fenotipo antigénico paterno se puede determinar mediante tipaje serológico de los glóbulos rojos o por test DNA.

Si el padre biológico es negativo para el antígeno en cuestión (y la paternidad es segura), el feto será antígeno negativo y no se necesitan más pruebas.

Si el padre es positivo para el antígeno se debe determinar la cigocidad:

- Si es homocigoto para el antígeno implicado, se asume que el feto es positivo y no es necesario determinar su fenotipo; se debe monitorizar al feto por anemia.
- Si el padre es heterocigoto (o paternidad incierta) será necesaria la determinación del fenotipo fetal mediante DNA de células fetales libres en sangre materna o mediante amniocitos obtenidos por amniocentesis.

### **Isoinmunización anti-Kell**

El título crítico para los anticuerpos anti-Kell es menor. A su vez, el momento para realizar pruebas invasivas es más temprano que en el resto de

isoinmunizaciones debido a que estos anticuerpos provocan anemia severa antes con una pobre relación con el título de anticuerpos.

#### Estudio de la anemia fetal

- Test no invasivos: la mejor herramienta de estudio es el estudio Doppler del ACM-VPS desde la semana 18 de gestación.<sup>14</sup>
- Test invasivos: si ACM-VPS está por encima de 1,5 MoMs para la edad gestacional, se debe hacer una cordocentesis para la extracción de sangre fetal y determinación de hemoglobina y hematocrito.<sup>15</sup> Así mismo se puede aprovechar para confirmar el grupo sanguíneo y el fenotipo antigénico del feto. Si fuese necesaria una transfusión se debe realizar en el mismo acto.

La edad gestacional para el inicio del seguimiento Doppler depende de si existe antecedente de gestación afecta <sup>16</sup>:

- Si hay antecedente de gestación afecta o la gestación actual presenta incompatibilidad Kell se debe iniciar a las 18 semanas de gestación sin ser necesario determinar el título de anticuerpos.
- Sin antecedente de gestación afecta o si no hay incompatibilidad tipo Kell se debe iniciar a las 22-24 semanas de gestación.

#### Administración de IgG anti-RhD

- Es segura para la paciente con otro tipo de isoinmunización. Se debe avisar al laboratorio de que ha sido administrada para evitar confusiones en la interpretación de las pruebas. No se debe retrasar por el estudio de otros anticuerpos.
- Se obtiene de plasma humano y en raras ocasiones puede contener otros antígenos Rh, lo que podría hacer parecer que la paciente ha desarrollado otros Ac cuando no es cierto.
- No ofrece protección frente a el EHP causada por otros Ac.

## **PRONÓSTICO**

Los resultados perinatales de gestaciones complicadas por isoinmunización Rh han mejorado mucho gracias a la posibilidad de estudio y trasfusión intrauterina. Algunos estudios estiman la supervivencia en un 94% para fetos no hidrópicos y del 74% para fetos hidrópicos. En el caso de la isoinmunización anti-K la supervivencia es algo menor, pero no hay datos concluyentes.<sup>13</sup>

Se ha visto, en series de más de 300.000 casos, que cuando se trata de gestaciones afectas por Ac no anti-RhD los fetos tienen más riesgo de ictericia (25% vs. 10%) y por tanto más necesidad de fototerapia.

## **PREVENCIÓN DE AFECTACIÓN FETAL EN FUTURAS GESTACIONES<sup>6</sup>**

Se puede prevenir evitando la concepción de un feto RhD positivo mediante:

- Fecundación in vitro con diagnóstico genético preimplantacional (DGP)
- Gestación subrogada
- Donación de semen.

## **TRANSFUSIÓN FETAL INTRAUTERINA<sup>17</sup>**

### **Preparación de la sangre**

Se trata de donantes anónimos que siguen el mismo procedimiento que para cualquier donación de sangre. Las unidades de sangre se cruzan con la sangre materna para reducir el riesgo de inmunización frente a otros antígenos.

Requisitos adicionales para las unidades de sangre:

- Debe ser RhD negativa si se trata de isoinmunización RhD. Se harán pruebas cruzadas específicas si se trata de otro tipo de isoinmunización. La sangre materna puede ser la mejor en casos donde haya múltiples Ac presentes.
- Debe ser negativa para Ac anti-CMV.
- Negativas para hemoglobina S.

- La sangre debe ser de obtención reciente (<7 días) para mejorar los niveles de 2-3-difosfoglicerato.
- Deben ser irradiadas con 25Gy de radiación gamma en el centro de la bolsa para prevenir una reacción injerto contra huésped.
- Se debe hacer una leucodepleción de la unidad, lo que reduce el riesgo de CMV y permite utilizar unidades positivas para CMV si no hay otras disponibles.
- Debe tener un hematocrito del 75-85% para que el volumen necesario a transfundir sea menor ( para adultos es suficiente con un 65%)

### *Sangre materna*

Se puede utilizar para la transfusión intrauterina si cumple todos los requisitos para la donación autóloga. La madre debe contar con al menos 12,5g/dL de hemoglobina, lo que excluye a muchas pacientes.

Tiene alguna ventajas:

- Elimina el riesgo de una nueva sensibilización, que es mas probable si la transfusión se hace a través de la placenta.
- Puede tener una vida media mayor, lo que disminuye el número de unidades necesarias para el tratamiento. La hipótesis que lo justifica es la presencia de mayor cantidad de células jóvenes tras varias donaciones por parte de la madre.

Para la donación materna, la paciente debe posicionarse en decúbito lateral izquierdo y el volumen donado se debe reponer con fluidos isotónicos intravenosos. No es necesario monitorizar al feto mientras.

Se extraen aproximadamente 450ml, pudiéndose refrigerar hasta 42 días o congelar 6 días.

La sangre materna pasa controles especiales. Se lava varias veces para eliminar anticuerpos.

Los hermanos de la madre también se pueden considerar posibles donantes. Si los padres son heterocigotos para el antígeno, hay un 25% de posibilidades de que un hermano sea compatible con el suero materno.

## **Procedimiento**

### *Preparación materna*

- Cuarenta y ocho horas antes de la transfusión se procede a maduración pulmonar fetal mediante la administración de corticoides en gestantes de más de 26 semanas ante el riesgo de cesárea urgente.
- Se requieren al menos 6 horas de ayuno.
- Canalizar vía periférica y dejarla heparinizada.
- En algunos centros se utiliza profilaxis antibiótica (cefalosporina de primera generación) una hora antes del procedimiento.
- Sedación materna si fuese preciso para reducir ansiedad.

### *Acceso fetal*

Hay distintas posibilidades (vena umbilical, cavidad peritoneal, arteria umbilical, corazón) que no han sido comparadas en estudios aleatorizados.<sup>18</sup>

Es preferible la transfusión intravascular a la intraperitoneal, por tener mayor supervivencia sobre todo en fetos hidróticos. El acceso vascular más seguro es la vena umbilical, en la arteria hay mas probabilidad de bradicardia; probablemente por la contracción de la muscularis.

La edad gestacional y la ascitis fetal son datos a tener en cuenta, pues en segundo trimestre de gestación (<22 semanas) el acceso a la vena umbilical es difícil sobre todo en madres obesas. En este caso se puede optar por

transfusión intraperitoneal y posteriormente intravascular cuando sea posible.

- Vena umbilical:
  - En la inserción placentaria: la punción de un asa libre de cordón o bien cerca de la inserción en el feto se relaciona con más complicaciones tales como bradicardia. Además el asa libre de cordón se mueve y puede hacer que la aguja se salga. Si la inserción placentaria de la vena no es accesible por la posición fetal o por placentación en la cara posterior, se puede recurrir a la punción intrahepática.
  - Porción intrahepática de la vena umbilical: es una opción razonable siempre que el feto se encuentre en dorso posterior. La tasa de aborto es similar a la opción anterior. Presenta dos ventajas: una menor incidencia de bradicardia fetal probablemente por la ausencia de punción arterial inadvertida; y la pérdida sanguínea como consecuencia de la punción se ve compensada en parte por la absorción intraperitoneal.
- Cavidad peritoneal: proporciona un acceso indirecto a la circulación fetal. Se basa en el hecho de que los fluidos y células en la cavidad peritoneal se absorben a través de los linfáticos subdiafragmáticos y el conducto torácico. Sin embargo, en un feto hidrópico con un bloqueo funcional del sistema linfático dicha absorción se ve obstaculizada.

### *Volumen a transfundir*

- Transfusión intravascular

El volumen a transfundir depende del hematocrito fetal, del tamaño del feto, del hematocrito de la unidad de sangre y del hematocrito que queremos conseguir.

La corrección aguda del hematocrito se asocia con cambios hemodinámicos importantes. Por ejemplo, caída brusca del gasto cardiaco debido al incremento agudo de la postcarga. Estos cambios hemodinámicos son peor tolerados cuanto más inmaduro es el feto, por lo que el hematocrito objetivo es menor por debajo de las 24 semanas de gestación.

Tras la semana 24, el objetivo es 40-50% de hematocrito fetal<sup>11</sup>. Exceder dicho valor puede llevar a un incremento de la viscosidad sanguínea y a complicaciones.

Para calcular el volumen a transfundir asumimos que la bolsa tiene un 75% de hematocrito y nos basamos en la siguiente tabla.

**Transfusion coefficient for calculating transfusion volume for fetal transfusion**

Target hematocrit minus beginning hematocrit = Desired increment in hematocrit	Transfusion coefficient
10	0.02
15	0.03
20	0.04
25	0.05
30	0.06

As an example, to increase the hematocrit of a 1000 gram fetus from 20 percent to 40 percent, one multiplies 0.04 (coefficient for raising the hematocrit by 20) and 1000 (the estimated fetal weight in grams) to yield 40 mL (the volume that needs to be transfused).

*Data from: Moise KJ, Whitecar PW. Antenatal therapy for hemolytic disease. In: Alloimmune Disorders of Pregnancy. Anemia, thrombocytopenia and neutropenia in the fetus and newborn. Hadley A, Soothill P (Eds), Cambridge University Press, Cambridge, UK 2002. p.182.*

Otra forma de calcular el volumen a transfundir es:

Volumen transfundido = Volumen de la unidad fetoplacentaria (mL)  
x (hto final- inicial)/hematocrito de la unidad de sangre.

Volumen fetoplacentario (mL)= (PFE x 0,14) + 1,046

- Transfusión intraperitoneal

El volumen a transfundir debe ser aquel que no comprometa la circulación en la vena umbilical como consecuencia del incremento de la presión intrabdominal.

Cálculo:

Volumen transfusión = (Edad gestacional (semanas) – 20)x 10

La sangre se absorbe en unos 7-10 días.

## Técnica

Se debe desplazar el útero hacia la izquierda para evitar hipotensión materna y preparar campo quirúrgico. Un operador ofrece visión ecográfica continua mediante una sonda recubierta por una funda estéril.

Para la transfusión intrauterina el primer operador debe identificar el lugar de acceso y el segundo infiltrar la piel materna con anestésico local antes de dirigir la aguja de 20G de 6 pulgadas hacia la vena. Para gestaciones de menos de 22 semanas se puede usar aguja de 22G.

Se debe tomar en primer lugar una muestra de sangre para analizar. Un volumen corpuscular medio (VCM) mayor de 100 fL sugiere que se trata de sangre fetal. Es posible inyectar suero salino fisiológico para ver las turbulencias y comprobar que la aguja está correctamente situada.

Tras la extracción de la muestra se puede administrar un paralizante de acción corta para minimizar los movimientos fetales durante una o dos horas. Vecuronio (0,1mg por Kg de PFE) o atracurio (0,4mg por Kg de PFE), uno u otro se mezclan con fentanilo 2mcg por kg de PFE) para sedación fetal.

Si se confirma anemia fetal (2DE por debajo de la media para la edad gestacional o hematocrito menor de 30%) el segundo operador inyecta la sangre con una jeringa de 20mL conectada a una llave de tres vías. Durante la infusión se debe visualizar como se mezcla la sangre con la sangre fetal.

Se debe monitorizar periódicamente la frecuencia cardiaca fetal (FCF) mediante Doppler. Si se detectan deceleraciones en la FCF se debe interrumpir la infusión y reiniciar a un menor ritmo cuando la FCF se recupere. Si la deceleración no se resuelve en 30 segundos se debe retirar la aguja y poner a la madre en decúbito lateral izquierdo administrándole oxígeno. Se debe hacer una monitorización continua con Doppler de la FCF y llevar a cabo una cesárea urgente si en 3 minutos no se ha resuelto la deceleración.

Una vez finalizada la infusión, se debe tomar una nueva muestra de sangre fetal para determinar el hematocrito postransfusional. La monitorización fetal

debe mantenerse hasta que los movimientos fetales se recuperen y de obtenga una test no estresante adecuado para la edad gestacional.

### *Complicaciones*

- Transfusión intravascular<sup>19</sup>
  - Bradicardia fetal, normalmente se resuelve.
  - Muerte fetal 0,9% por procedimiento
  - Muerte neonatal 0,7% por procedimiento
  - Cesárea emergente 2% por procedimiento
  - Infección 0,3% por procedimiento
  - Rotura prematura de membranas 0,1% por procedimiento

En gestaciones de menos de 22 semanas el riesgo de muerte fetal aumenta hasta un 5.6%.

La supervivencia global varía según el centro, la experiencia y la presencia de hidrops fetal (95% fetos normales, 83% fetos hidróticos).

- Transfusión intraperitoneal

La mayoría de las complicaciones que ocurren con la transfusión intravascular ocurren también en la intraperitoneal. Además:

- Infusión en colon fetal
- Infusión retroperitoneal
- Hematoma de pared abdominal fetal

### **Programación de la siguiente transfusión**

El objetivo es mantener un hematocrito superior al 25%. La segunda transfusión puede ser 10 días después de la primera y la tercera 2 semanas después de la segunda; teniendo en cuenta que el descenso de hemoglobina sucede a un ritmo de 0,4 g/dL al día en la primera transfusión, de 0,3 g/dL al día en la segunda y de 0,2 g/dL al día.<sup>20</sup> El ritmo de pérdida de hemoglobina

es mayor en fetos hidróticos con una caída del hematocrito de un 2 % al día frente a 1% de los fetos normales.

El intervalo con las siguientes transfusiones se puede alargar a 3-4 semanas dado que tras la tercera transfusión la eritropoyesis fetal está suprimida y la mayoría de la sangre circulante es de donante y sin riesgo de hemólisis.

No hay datos concluyentes que avalen el uso de la ACM-VPS para programar las transfusiones a partir de la segunda, pues este valor se altera al haber glóbulos rojos adultos (más pequeños y menos rígidos) en circulación y pierde su capacidad de discriminar la anemia leve de la moderada-severa. La tasa de detección de anemia fetal mediante ACM-VPS tras la primera transfusión se queda en aproximadamente un 85% y en un 72% tras la segunda y sucesivas.<sup>21</sup>

En un estudio llevado a cabo por Detti y cols. se estableció el punto de corte de ACM-VPS en 1,69 MoMs, siendo capaz de predecir todos los casos de anemia fetal severa con un 6% de falsos positivos y un punto de corte de 1,32 MoMs capaz de predecir todos los casos de anemia moderada con un porcentaje de falsos positivos del 37%.<sup>22</sup>

Se deben finalizar las transfusiones en la semana 35 de gestación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kenneth JM. Overview of Rhesus D alloimmunization in Pregnancy. UpToDate. Sep 2016. Disponible en:  
<http://www.uptodate.com/contents/overview-of-rhesus-d-alloimmunization-in-pregnancy>
2. Guía clínica: isoinmunización. Unidad Clínica de Hematología Fetal, Area de Medicina Fetal, Servicio de Medicina Materno-Fetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona. Disponible en:  
[https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia\\_\\_fetal/isoimmunizacion%20y%20transfusion%20intrauterina.pdf](https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia__fetal/isoimmunizacion%20y%20transfusion%20intrauterina.pdf)

3. Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008 Aug;13(4):207-14.
4. Hackney DN, Knudtson EJ, Rossi KQ, et al. Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. *Obstet Gynecol* 2004;103:24e30.
5. Guía práctica de asistencia. Isoinmunización eritrocitaria. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2008.
6. Kenneth JM. Management of pregnancy complicated by Rhesus (D) alloimmunization. UpToDate. Sep 2016. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-pregnancy-complicated-by-rhesus-d-alloimmunization>
7. Goebel JC, Soergel P, Pruggmayer M, et al. Prenatal diagnosis of the Rhesus D fetal blood type on amniotic fluid in daily practice. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277:155.
8. Nicolaidis KH, Rodeck CH. Maternal serum anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunisation. *BMJ* 1992; 304:1155.
9. Pretlove SJ, Fox CE, Khan KS, Kilby MD. Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2009; 116:1558.
10. Zimmerman R, Carpenter RJ Jr, Durig P, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *BJOG* 2002; 109:746.
11. Mari G, Norton ME, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia--diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2015; Jun;212(6):697-710.
12. Markham KB, Rossi KQ, Nagaraja HN, O'Shaughnessy RW. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to multiple maternal antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:68.e1.
13. Kennedy MS, Kenneth JM. Management of non-Rh(D) red blood cell alloantibodies during pregnancy . UpToDate. Sep 2016. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-non-rh-d-red-blood-cell-alloantibodies-during-pregnancy>

14. Rimon E, Peltz R, Gamzu R, et al. Management of Kell isoimmunization--evaluation of a Doppler- guided approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28:814.
15. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity: is it the standard of care for the diagnosis of fetal anemia? *J Ultrasound Med* 2005; 24:697.
16. Moise KJ Jr, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1132.
17. Kenneth JM. Intrauterine fetal transfusion of red cells. UpToDate. Mar 2016. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/intrauterine-fetal-transfusion-of-red-cells>
18. Dodd JM, Windrim RC, van Kamp IL. Techniques of intrauterine fetal transfusion for women with red-cell isoimmunisation for improving health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD007096.
19. Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:171.
20. Scheier M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB, Nicolaidis KH. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1550.
21. Molina FS, Terra R, Carrillo MP, Garrote A, Oyonarte S. Predicción de anemia fetal por isoinmunización tras transfusiones intrauterinas. Revisión de los casos tratados en nuestra unidad. *Prog Obstet Ginecol*. 2010;53(9):335—340
22. Detti L, Oz U, Guney I, et al. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1048.