



## Aloinmunización Rh en mujeres gestantes, una mirada al diagnóstico y a su aproximación terapéutica

José R. Lambertino M<sup>1</sup>  
Silvia M. Villegas G<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ginecoobstetra, de la Clínica del Prado, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Residente de Ginecología y Obstetricia Universidad CES, Medellín, Colombia.

### RESUMEN

Antes de la aparición de la inmunoglobulina antiD muchos fetos de madres negativas para el antígeno "D" resultaban con enfermedad severa. La historia del diagnóstico prenatal de aloinmunización es el perfecto ejemplo del esfuerzo por un diagnóstico constructivo con la finalidad de identificar los casos que requieren tratamiento para disminuir la morbilidad e incrementar la supervivencia mediante el menor número de procedimientos invasivos y reducir sus riesgos asociados. En la actualidad es difícil determinar la prevalencia real de la enfermedad; sin embargo, el entendimiento de la fisiopatología ha ayudado a la evolución de las pruebas diagnósticas y a un mejor enfoque de tratamiento, con repercusión positiva en la evolución de la enfermedad.

**Palabras clave:** aloinmunización, doppler de arteria cerebral media, eritroblastosis fetal.

## Rh Alloimmunization in pregnancy womens, a look to diagnosis and therapeutic approach

### ABSTRACT

Prior to the onset of immunoglobulin antiD, many of the fetuses of mothers negative for the antigen "D" developing severe disease, history of prenatal diagnosis of alloimmunization is the perfect example of constructive effort by a diagnosis in order to identify cases in need of therapy to decrease morbidity and increase survival with the least number of invasive procedures and reducing the risks associated with them. Today it is difficult to determine the true prevalence of the disease in our environment, but the understanding of the pathophysiology has helped the evolution of diagnostic tests and better treatment approach to positively impact the evolution of the disease.

**Keywords:** alloimmunization, middle cerebral artery Doppler, erythroblastosis fetalis.

Recibido: junio 2014

Aceptado: agosto 2014

### Este artículo debe citarse como

José R. Lambertino-M JR, Villegas-G SM. Aloinmunización Rh en mujeres gestantes, una mirada al diagnóstico y a su aproximación terapéutica. Ginecol Obstet Mex 2014;82:744-754.



## ANTECEDENTES

En la década de 1960, antes del descubrimiento de la inmunoglobulina antiD, muchos de los fetos de madres negativas para el antígeno “D” enfermaban de forma grave y, en muchas ocasiones, fallecían.

Un alto porcentaje de los diagnósticos realizados en medicina fetal crean en la mujer gestante un temor “automático” asociado con la posible realización de procedimientos invasivos; sin embargo, la mayoría de las pacientes estará de acuerdo con éstos cuando las ventajas del procedimiento superan los riesgos del mismo,<sup>1</sup> aún cuando puedan tener resultados que incluso lleven a la decisión de la terminación del embarazo.

La historia del diagnóstico prenatal de aloinmunización es el perfecto ejemplo del esfuerzo por un diagnóstico constructivo, con el objetivo de identificar los casos que requieran tratamiento para disminuir la morbilidad e incrementar la supervivencia mediante el menor número de procedimientos invasivos y reducir los riesgos asociados.<sup>1</sup>

Con la evolución de la medicina y el advenimiento de nuevas técnicas diagnósticas, de tratamiento y prevención, se ha observado un descenso notorio en la incidencia de la enfermedad por aloinmunización; por ejemplo, en 1977, 18.4 de cada 100,000 nacidos vivos morían a causa de la enfermedad hemolítica por RhD, para 1992 ese valor era de tan solo 1.3 de cada 100,000 nacidos vivos.<sup>2</sup>

Se realizó una revisión de tema, que incluyó una búsqueda de bibliografía en las bases de datos médicas: OVID, PubMed, y Medline entre los años 2000 a 2013, con las palabras claves “alloimmunization”, “maternal red cell alloimmunization” “middle cerebral artery Doppler”, “IVIG”. Se seleccionaron guías de manejo, ar-

tículos de revisión y ensayos clínicos, además de revisar textos, guías y artículos locales. El objetivo fue realizar una revisión con los datos recientes y la información vigente relacionada con la prevención y tratamiento de la aloinmunización Rh.

### La evolución de la historia

“La aloinmunización Rh era una enfermedad mortal antes que el mecanismo de la enfermedad fuera entendido”.<sup>1</sup> El primer reporte en la historia fue realizado por una enfermera francesa en 1609, quien relató un nacimiento gemelar, con un gemelo marcadamente edematizado (probablemente hidrópico) que murió enseguida del parto, el segundo gemelo evolucionó a un cuadro icterico e igualmente murió a los pocos días.<sup>3,4</sup>

En 1932, Diamond y colaboradores fueron los primeros en demostrar que el *hidrops fetalis*, *icterus gravis* y la anemia grave eran una misma enfermedad con diferentes estadios de severidad, caracterizada por aumento en el feto y el recién nacido del conteo de glóbulos rojos (GR) nucleados inmaduros (eritroblastos); sin embargo, Darrow en la misma época estableció la teoría del paso transplacentario de un anticuerpo materno contra la hemoglobina fetal, pero su teoría sobre el antígeno y el anticuerpo no fue bien recibida.

Con los experimentos de Landsteiner y Wiener, en 1940, se reveló el antígeno Rh después de observar la aglutinación de los glóbulos rojos de 85% en un grupo de sujetos de raza blanca al agregarles antisuero Rhesus desarrollado en conejos y conejillos de indias; pero fue un año después cuando Levine observó los anticuerpos Rh en mujeres embarazadas Rh (-) que causaban eritroblastosis fetal.<sup>3</sup>

Antes el decenio de 1960, el tratamiento de la enfermedad se realizaba postnacimiento,

en esta década se darían grandes avances que impactarían de manera positiva su evolución. En 1961, con las observaciones de Liley se inició una nueva era en el tratamiento fetal, se demostró la correlación entre la desviación de la curva de absorción espectral del líquido amniótico y la gravedad de la aloinmunización; los estudios de Liley fueron el heraldo hacia la amniocentesis, como procedimiento estándar en el diagnóstico prenatal.<sup>1</sup>

En 1968 aparece la inmunoglobulina Rho (humana), el primer agente desarrollado para prevenir la enfermedad hemolítica del recién nacido.<sup>1</sup>

La inmunoglobulina antiD ha protegido a las madres Rh negativas contra la inmunización, salvando la vida de incontable número de recién nacidos.<sup>1</sup> En 1981, Rodeck y colaboradores describieron la transfusión intravascular a través de la placa coriónica y un año después un grupo danés propuso la transfusión mediante punción venosa.<sup>5</sup>

En 1995 surgió la velocimetría doppler de la arteria cerebral media como un método diagnóstico prometedor, que más adelante, con los estudios de Mari y colaboradores, demostró ser buen pronóstico de anemia fetal moderada a severa superando a la amniocentesis para dicha finalidad.<sup>1,5,6</sup>

### Prevalencia, panorama mundial y local

Resulta difícil determinar la prevalencia real, los datos actuales son principalmente extraídos de países desarrollados, étnicamente diferentes a Colombia; se estima que 1.5% del total de los embarazos manifiesta la enfermedad. En Estados Unidos, en el año 2007, se reportaron 6.8 casos por cada 1,000 nacidos vivos, en América Latina el panorama no es claro, existen reportes de países como Venezuela con tasas tan altas como 10%, desafortunadamente Colombia no cuenta con estadísticas oficiales relacionadas.<sup>2,3,7</sup>

La aparición de la enfermedad en mujeres negativas para RhD con fetos RhD+ varía de acuerdo con el grupo ABO de ambos, cuando no existe incompatibilidad de grupo la tasa puede ser incluso de 16%, que se reduce de 1.5 a 2% si hay incompatibilidad ABO, lo que se explica por la destrucción de los glóbulos rojos del feto al pasar a la circulación materna, reduciendo el inóculo e impidiendo la identificación del antígeno D.<sup>3</sup>

Cuando la transfusión fetomaterna aumenta en volumen, la posibilidad de aloinmunización materna también incrementa, es así como se observan porcentajes de aloinmunización de 3% a seis meses cuando el volumen es menor de 0.1 mL, y de hasta 22% con volúmenes mayores de 0.4 mL.<sup>6</sup>

### Estructura y distribución del antígeno Rh

El sistema Rh es parte de un sistema de antígenos heredados. Fisher y Race propusieron tres pares de antígenos (Dd, Cc, Ee), pero solo el "D" se expresa como RhD+, su ausencia y no la presencia de "D" (el cual nunca se ha comprobado) indica RhD-.

El brazo corto del cromosoma 1 alberga los genes del sistema, 45% de las personas Rh+ son homocigóticas para el gen RhD, que indica que 100% de su descendencia será también Rh+; por ese motivo, la determinación de la cigocidad paterna es importante para el enfoque cuando se tienen hijos del mismo padre con antígenos diferentes.

Este antígeno, que se distribuye de manera diferente según la raza, es parte esencial de la membrana del glóbulo rojo y en diferencia con los antígenos del sistema ABO, que son ubicuos, están confinados a la membrana del glóbulo rojo.<sup>3</sup>

La negatividad Rh era un rasgo propio de la raza blanca, cuya incidencia actual es de 15% y en algunas poblaciones, como los vascos, alcanza 35%.



Milenios atrás, las razas diferentes a la blanca, probablemente en su totalidad, eran Rh positivos. Hoy en día cerca de 8% de los afroamericanos y entre 2 a 4% de los indoeuroasiáticos son negativos para el antígeno Rh.

### Pseudo-gen D

Durante la evaluación del riesgo fetal es importante considerar el pseudo-gen D, que se ha observado en 69% de las mujeres africanas y en 21% de las afroamericanas; en estas pacientes se describe un RhD- en test serológicos pero no en la genotipificación, pues la paciente muestra el gen D en sus cromosomas que puede heredarse por su descendencia y tener un resultado positivo al realizar su estudio genómico, aunque clínicamente se comporta como un RhD-, esto ocasiona intervenciones innecesarias con el consecuente aumento en costos y riesgos.<sup>8</sup>

### Patogénesis de la enfermedad

Aunque en mayor medida la enfermedad aparece por aloanticuerpos contra antígenos Rhesus y en menor proporción del grupo kell, más de 400 antígenos se han implicado en la patogénesis de la enfermedad.

El mecanismo principal es la transfusión fetomaterna, que es más frecuente mientras avanza el embarazo, es así como ocurren sangrados espontáneos de 0.1 mL (o más) en 3% de los embarazos durante el primer trimestre, llegando hasta 46% en el último trimestre; sin embargo, la mayor parte de las veces el inóculo no es suficiente para causar respuesta materna y evolución de la enfermedad.<sup>8</sup>

Debido a que el antígeno D aparece tan temprano (durante la cuarta semana de gestación), es importante considerar el aborto como causa de transfusión fetomaterna, ya que se ha descrito hasta en 5% en los abortos espontáneos y en 25% en los abortos terapéuticos.<sup>3</sup>

Entre las manifestaciones de la enfermedad, la incompatibilidad ABO también tiene un papel asociado, pues reduce la incidencia de inmunización en la mujer gestante debido a la destrucción de los glóbulos rojos fetales durante la transfusión; su estroma se almacena en el hígado, donde existe poca respuesta del sistema inmunitario, y se reduce la carga real del antígeno Rh en la sangre materna.

Cuando el linfocito B materno identifica el RhD fetal, desencadena la producción inmediata de IgM antiD, que tienen vida media corta, y ocurre a continuación un cambio rápido a IgG que atraviesa la barrera placentaria y destruye los eritrocitos RhD y causa anemia fetal. El feto responde con aumento de la eritropoyesis extramedular, principalmente en el hígado y bazo, y es capaz, incluso, de compensar la disminución de sus glóbulos rojos.

Aunque el feto muestre hepatoesplenomegalia, puede no ser grave su anemia; por el contrario, si la hemólisis es aguda el tamaño del hígado y el bazo pueden estar sin alteraciones y el feto puede padecer anemia grave; la hepatomegalia del feto comprime los vasos hepáticos, lo que disminuye el drenaje de la vena umbilical y su dilatación; la hipoproteinemia ocurre por insuficiencia hepática para producir proteínas que, junto con el daño hipóxico endotelial, resulta en hidrops.<sup>3</sup>

La eritropoyesis fetal aumenta en sitios extramedulares, lo que deriva en aumento de formas circulantes inmaduras y en "eritroblastosis fetal".

Después de la fijación de anticuerpos al eritrocito fetal ocurren dos posibles mecanismos de daño: el primero es mediado por el complemento y es más frecuente en presencia de anti-A y anti-B; ocurre un daño marcado de la membrana y resulta en hemólisis intravascular con hemoglobinuria y hemoglobinemia.

La membrana es fragmentada en el hígado y fagocitada por el sistema retículoendotelial. El segundo mecanismo no depende del complemento y se observa, con frecuencia, en presencia de anti-D; la destrucción es más sutil-leve pero igualmente finaliza en hemólisis; el macrófago es atraído por quimiotaxis después de la unión antígeno-anticuerpo, que atrapa el glóbulo rojo y forma rosetas (principalmente en el bazo), ataca la membrana celular y retira porciones que se sellan por desplazamiento y deforman el glóbulo rojo dándole mayor rigidez, aunque el eritrocito escape del macrófago será dañado por la fragilidad osmótica adquirida.<sup>3</sup>

### Aproximación diagnóstica

#### Historia obstétrica

Las transfusiones previas, pérdidas fetales tempranas, antecedente de hidrops fetal, transfusión o exanguinotransfusión neonatal, son datos relevantes en la identificación de pacientes con riesgo de anemia fetal por aloinmunización. El antecedente de hidrops fetal por aloinmunización en embarazo previo sugiere su repetición en 90%, por lo que se recomienda el tratamiento de esas pacientes en alguna unidad de medicina materno-fetal con experiencia.<sup>2,9</sup>

### Detección y medición de anticuerpos anti-D

1. **Salino:** tiene como única limitante la aglutinación de IgM, ya que los IgG son demasiado pequeños para unirse, a la distancia en que se encuentran, a los glóbulos rojos suspendidos; por tanto, no habrá aglutinación ante un solo IgG. Hoy en día no tiene cabida en el estudio diagnóstico.
2. **Coloides:** debido a que los coloides tienen alta constante dieléctrica, que reduce el potencial negativo de membrana man-

teniendo más estrechamente unidos los glóbulos rojos, la IgG anti-D puede formar uniones y aglutinar los eritrocitos, el inconveniente de la prueba es que también la IgM aglutina los glóbulos rojos en este medio y es difícil distinguir el título real de IgG; para reducir dicho efecto, la suma de sustancias que rompan las uniones sulfhidrilo de IgM permite estimar de manera más confiable la IgG.

3. **Suero de Coombs:** se produce después de inocular suero humano en conejos o conejillos de India, dando origen a un antisuero específico (suero Coombs). El suero de la mujer gestante se mezcla con glóbulos rojos RhD+ y después se lavan en cuatro ocasiones con solución salina para retirar los anticuerpos no adheridos al eritrocito; el suero de Coombs se adiciona a la mezcla y en presencia de uniones AntiD-antígeno se observará la aglutinación.
4. **Enzimático:** es el más sensible de los métodos manuales de tamizaje de anticuerpos Rh. Consiste en disminuir el potencial de membrana del glóbulo rojo por medio de métodos enzimáticos y así aumentar su capacidad de aglutinación por IgG antiD.

### Títulos maternos anti-D

El primer paso en la evaluación de la mujer gestante con riesgo de aloinmunización y en aquella con afección de primera vez, es definir el título en el que existe mayor riesgo de hidrops y en el que se requieran maniobras invasivas. Esta estrategia debe establecerse por cada institución; sin embargo, la mayor parte de los centros médicos no cuenta con suficientes pacientes para definirla. El estudio de Allen y colaboradores no mostró riesgo para los fetos cuando los títulos maternos fueron <1:32, razón por lo que, dada la variabilidad entre labora-



torios, no se recomiendan medidas invasivas si los títulos son  $<1:16$ .<sup>2,8</sup>

El seguimiento de las mujeres gestantes en riesgo de aloinmunización debe iniciar con la determinación, al ingreso hospitalario, de los títulos antiD, luego repetir entre la semana 18 a 20 para continuar cada cuatro semanas hasta el término del embarazo. En el caso del primer feto afectado, el seguimiento se realiza mensualmente hasta la semana 24, con mediciones semanales de los títulos hasta el término después de esta semana.<sup>2,7</sup>

Se ha observado evolución diferente de la enfermedad en pacientes con coexistencia de anticuerpos. Diversos estudios han demostrado lo que parece un efecto sinérgico de diferentes anticuerpos en sangre materna contra antígenos eritrocitarios, con un espectro más grave de la enfermedad. En un estudio de cohorte retrospectivo, recientemente desarrollado en Dinamarca, se observó con mayor frecuencia el antígeno anti-D (46.6%), seguido del anti-K (15.4%); también se detectó la combinación de anticuerpos en 27% de las pacientes, las intervenciones terapéuticas fueron más frecuentes en el grupo que mostró anti-D y anticuerpos adicionales, en comparación con el grupo que sólo tuvo títulos anti-D; sin embargo, no existen ensayos a gran escala que confirmen dichas observaciones ni guías para el tratamiento de embarazos complicados por más de un anticuerpo.<sup>2,10</sup>

### La genética y el diagnóstico

Con los métodos actuales de tipificación del Rh fetal, la tendencia es hacia su determinación antes de efectuar el resto de exámenes y medidas pertinentes en el enfoque de la mujer gestante con riesgo de aloinmunización.

El primer paso, luego de identificar una madre RhD- con pareja RhD+, consiste en confirmar

la cigocidad de este último, principalmente si tiene antecedente de hijos RhD-; en el caso de padre heterocigoto para el genD, es necesario determinar el Rh fetal mediante PCR del líquido amniótico o por ADN fetal libre en la circulación materna, en conjunto con muestras de sangre paterna y materna para su confirmación en el laboratorio.

El caso de feto RhD- se confirma con la muestra paterna descartando el reordenamiento genómico, que ocurre incluso en 2% de los casos; en dicho evento la clasificación fetal (RhD-) podría tratarse de un error, si no hay tal reordenamiento la clasificación es correcta y no necesitará más estudios.

En caso de no contar con la muestra de sangre paterna, deberán repetirse los títulos maternos antiD en cuatro a seis semanas; si existe aumento de cuatro veces la clasificación del Rh fetal podría tratarse de un error.<sup>8</sup>

Si el feto es D+ y debido a la relativamente alta prevalencia del pseudogen D en algunas poblaciones, deberá confirmarse o descartarlo en sangre materna, si se confirma el pseudogen D en la madre, también se hará la búsqueda en el feto, ya que si es portador de dicho gen el resultado serológico fetal será un falso positivo, porque fenotípicamente se comportará como un RhD- y no se requerirán más exámenes; si el resultado fetal no demuestra el pseudogen D, deberá realizarse seguimiento y vigilancia por riesgo de anemia. El último escenario sugiere un feto con RhD+, producto de madre RhD- en ausencia del pseudogen, en dicha situación deberá garantizarse la vigilancia fetal.<sup>8</sup>

- **ADN fetal libre en sangre materna para tipificación del Rh fetal**

En años recientes, uno de los avances más importantes en el tratamiento antenatal de



aloimmunización es la introducción de métodos moleculares para tipificación genómica del grupo sanguíneo fetal mediante su ADN. En 1997, Lo y colaboradores demostraron la obtención del ADN fetal a través de la sangre materna, y ha mostrado utilidad en casos de paternidad heterocigota. Entre sus características señala: poco invasivo para el diagnóstico fetal, disminución de gastos por menor necesidad de procedimientos invasivos y reducción en la administración de inmunoglobulina antiD. Se han descrito hallazgos tempranos de ADN fetal en sangre materna, incluso tan temprano como a los 38 días de gestación, además la corta vida media del ADN fetal disminuye la posibilidad de encontrar ADN residual de embarazos previos.<sup>8,11,12</sup>

La certeza diagnóstica es de 97%, con limitaciones como en fetos femeninos en quienes la falta de control interno para confirmar el origen del ADN puede tener un resultado poco verificable.<sup>8</sup>

Hace poco se publicó un estudio de costos que comparó las tres opciones posibles en la actualidad: 1) aplicación prenatal y posnatal de inmunoglobulina antiD luego de obtener sangre del cordón, 2) ejecución de test no invasivos para detección de ADN fetal en sangre materna y 3) ningún tamiz ni aplicación de inmunoglobulina. Se concluyó que, a menos que los costos de los test de detección de ADN reduzcan sus precios, la estrategia de aplicación pre y posnatal de inmunoglobulina antiD continuará siendo la opción más costo-efectiva para la prevención de la aloimmunización materna.<sup>13</sup>

- **DNA fetal en líquido amniótico**

La determinación de Rh fetal ha sido posible mediante pruebas de ADN de células fetales en líquido amniótico con muy buena sensibilidad

y especificidad, desde las observaciones de Bennett y colaboradores en 1993, y lo descrito por Van der Veyver y colaboradores en 1996. El estudio de Goebel y colaboradores reportó sensibilidad de 99.5%, especificidad de 98.6%, y valor predictivo negativo y positivo de 99.1%.<sup>14</sup>

Estas pruebas no están exentas de riesgos para el feto y la madre, por lo que debe realizarse una evaluación riesgo-beneficio junto con los padres al momento de tomar la decisión.<sup>2</sup>

### **Amniocentesis: una práctica en desuso**

Después de la aparición del doppler de la arteria cerebral media en la evaluación fetal, la amniocentesis ha entrado en desuso. Sólo tiene función relevante en fetos con velocimetría doppler alterada luego de 35 semanas de gestación y en centros con poca experiencia en la realización del doppler de la arteria cerebral media.<sup>8,15,16</sup>

La espectrofotometría del líquido amniótico fue introducida en 1961 por Liley, y su especificidad puede afectarse por meconio, eritrocitos y productos de degradación de la porfirina. Las curvas originales de Liley se dividían en tres zonas y se utilizaban para fetos con más de 27 semanas hasta el término del embarazo. En 1993, Queenan publicó los valores normales para fetos entre la semana 14 a 40, pero no tuvieron aceptación en algunos países, como el Reino Unido, porque demostraban altos números de falsos positivos, principalmente en gestaciones tempranas.<sup>2,15</sup>

### **Doppler, la aproximación diagnóstica no invasiva**

La viscosidad sanguínea y el gasto cardiaco son determinantes de la velocidad de la sangre. Con base en estos principios, el trabajo de Mari y colaboradores,<sup>11</sup> en la medición de velocimetría



doppler de la arteria cerebral media en fetos con anemia, demostró que el enfoque y tratamiento actual de aloinmunización es menos invasivo.<sup>8,15</sup> La selección de la arteria cerebral media como punto de medición ayuda a su fácil visualización con un ángulo de 0° entre el transductor y el flujo sanguíneo, respuesta temprana a la hipoxemia y baja variabilidad interobservador.<sup>8,17,18</sup>

Por ser un método no invasivo, con sensibilidad y especificidad de 88 y 82%, respectivamente, y certeza diagnóstica de 85%, la velocimetría doppler de la arteria cerebral media supera a la amniocentesis como método diagnóstico, pues muestra sensibilidad de 76, especificidad 77% y certeza diagnóstica de 76%; estos resultados fueron revelados por un estudio prospectivo, multicéntrico publicado en 2006 que demuestra que la velocimetría doppler desplazó a la amniocentesis en el diagnóstico y seguimiento de mujeres gestantes con aloinmunización.<sup>6,17,19</sup> El estudio de Mari y colaboradores, publicado en el año 2000, sugiere que todos los fetos con anemia moderada a severa muestran valores de 1.5 múltiplos de la media, tasa de falsos positivos de 12%, y valor predictivo positivo y negativo de 65 y 100%, respectivamente.<sup>11</sup> Las mediciones pueden realizarse a partir de la semana 18 y repetirse con intervalos de una a dos semanas; el feto debe estar lo más quieto posible, porque las elevaciones en la frecuencia cardíaca pueden generar falsos positivos (frecuentemente observado en el tercer trimestre). Luego de la semana 34 de gestación y debido al aumento de falsos positivos, el seguimiento con doppler solo se descontinúa cuando reporta valores anormales; es en ese momento cuando la amniocentesis toma valor, no solo para determinar anemia fetal sino para establecer el estado de madurez pulmonar.<sup>8</sup>

La realización del doppler ha disminuido el número de procedimientos invasivos entre 50 a

70%, además de reducir el riesgo de complicaciones como: rotura prematura de membranas y aumento de la sensibilización por amniocentesis transplacentaria.<sup>18</sup>

### **Cordocentesis**

Es una punción en el cordón umbilical dirigida por ecografía que permite el acceso directo a la circulación fetal y ayuda con exámenes como: hematocrito, Coombs directo, medición de bilirrubinas, conteo de reticulocitos y transfusión de glóbulos rojos según su indicación. Este procedimiento ya no se utiliza como prueba diagnóstica y se reserva para casos en los que la velocimetría doppler de la arteria cerebral media supera 1.5 MoM. Este procedimiento se asocia con tasa de muerte fetal de 1 a 2%.<sup>4,8</sup>

### **Enfoque según escenarios**

#### **Feto RhD+, primer embarazo afectado**

En estos pacientes deben determinarse títulos maternos mensuales hasta la semana 24 y después cada dos semanas. Si los títulos persisten menores de 1:16 deberá efectuarse el parto con feto a término. En caso de obtener títulos críticos se realizará doppler de la arteria cerebral media cada una a dos semanas, y si éste reporta valores superiores a 1.5 MoM se realizará cordocentesis. En caso de no tener alteraciones en el doppler, se indicarán pruebas de bienestar fetal después de la semana 32. Es necesario recordar el aumento de falsos positivos en el doppler de la arteria cerebral media después de la semana 34, en dicho caso se sugiere la amniocentesis, solamente si el doppler se reporta alterado.<sup>7,8</sup>

#### **Feto mayor de 34 semanas**

Hoy en día, la dificultad con el diagnóstico de anemia en estos fetos no necesariamente indi-



ca la terminación del embarazo. Puede haber cuatro posibles escenarios en el feto mayor de 34 semanas, con alteración de la velocimetría doppler de la arteria cerebral media después de la amniocentesis.

1. Feto maduro en zona no afectada o de transfusión
2. Feto maduro en zona afectada o de transfusión
3. Feto inmaduro en zona afectada o de transfusión
4. Feto inmaduro en zona no afectada o de transfusión

En los dos primeros deberá determinarse la vía del parto según las condiciones obstétricas. En el feto maduro sin signos de afectación, se recomienda la inducción del parto en la semana 38. Cuando el feto es inmaduro y se encuentra en zona de transfusión, deberá considerarse, además de la transfusión de glóbulos rojos, la prescripción de corticoides antenatales y tratamiento materno con fenobarbital (30 mg, tres veces por día durante al menos 10 días antes de la terminación). En el caso de feto inmaduro en zona de no afectación estará indicada la repetición de la amniocentesis entre 10 a 14 días.<sup>2,8</sup>

#### ***Inmunoglobulina intravenosa-IVIG- ¿cuál es su utilidad en el compromiso fetal temprano?***

Existen reportes de la inmonuglobulina intravenosa en fetos con afección temprana o antecedente materno de pérdidas recurrentes durante el segundo trimestre por enfermedad hemolítica, en estos casos, el tratamiento modulador del sistema inmunitario retrasa la necesidad de transfusiones intrauterinas; sin embargo, se requieren nuevos y mejores ensayos que ratifiquen su prescripción.<sup>20-22</sup>

#### ***Profilaxis con inmunoglobulina antiD***

La globulina inmunitaria Rh es un método efectivo para prevenir la isoimmunización Rh. Existen diferencias en el enfoque de la profilaxis con el suero y la dosis anti-D, y también en la prueba para cuantificar el volumen de la hemorragia materno-fetal. En Australia, Reino Unido y Estados Unidos, la dosis del suero anti-D es de 600 UI (120 ug), 500 UI (100 ug) y 1500 UI (300 ug), respectivamente: estas dosis son suficientes para cubrir glóbulos rojos fetales Rh D+ en hemorragias de 6.5 y 15 mL, respectivamente.<sup>23</sup>

En Colombia se prescriben 300 mcg, que previene la sensibilización hasta por 30 mL de sangre Rh+ o 15 mL de glóbulos rojos. La aplicación posparto disminuye la sensibilización a 2% y si además se aplica en la semana 28 disminuye totalmente hasta 0.2%.<sup>24</sup>

En casos de aborto la dosis recomendada es de 50 mcg; después de procedimientos invasivos, como la amniocentesis, es de 300 mcg y en caso de repetición luego de seis semanas se recomienda otra dosis de 300 mcg.

Estas dosis son efectivas en más de 90% de las hemorragias feto-maternas. Se administra una dosis intramuscular de 1,500 UI (300 mcg) después de la semana 28 de gestación y otra postparto antes de las 72 horas. También es importante una dosis después de cualquier evento capaz de facilitar el pasaje de células fetales a la circulación materna como: aborto, embarazo ectópico, traumatismo materno y cualquier procedimiento intrauterino invasivo.

En toda mujer debe determinarse su grupo sanguíneo y Rh desde el inicio del embarazo, si es evaluada en urgencias por primera vez con sangrado vaginal y dolor abdominal, deberá determinarse el grupo sanguíneo y Rh; en caso



de Rh(-) deben aplicarse 300 mcg de gama-globulina anti-D. Cuando pueda efectuarse una prueba de Kleihauer-Betke, el resultado aportará información de la cantidad de hemorragia fetomaterna y permitirá calcular la dosis extra de gama-globulina para cada paciente.

La prevención de la enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido con Ig anti-D es la aplicación clínica más efectiva de inmunosupresión mediada por anticuerpos y uno de los logros médicos más importantes.

La prevención con inmunoglobulina anti-D, ya sea prenatal o postparto, sólo puede suprimir la aloinmunización primaria y no tiene ningún efecto en las mujeres con anticuerpos anti-D, aunque esta fuera débil. Algunos estudios han demostrado disminución de la efectividad de la dosis al elevar las concentraciones séricas de anticuerpos en sangre materna en pacientes con mayor índice de masa corporal en el momento de su aplicación, es así que se estiman concentraciones entre 20 a 60% más bajas en pacientes con índice de masa corporal entre 28 y 40.<sup>24</sup>

La prevención de la aloinmunización Rh con inmunoglobulina anti-D, ya sea en una o dos dosis, no pone en peligro a los recién nacidos.

Sin la aplicación de inmunoprofilaxis, 10% de las madres Rh(D) negativas se sensibilizarían durante el primer embarazo, 30% en el segundo y 50% a partir del tercero. Su prescripción actual en Colombia es por vía intramuscular, no se cuenta con la administración intravenosa; sin embargo, la absorción de ambas es similar.<sup>25</sup>

## CONCLUSIONES

El diagnóstico y tratamiento de aloinmunización ha disminuido su efecto en los fetos y recién nacidos con riesgo de afectación. Hoy en día la tipificación genómica ha disminuido

la necesidad de procedimientos y el impacto económico de la enfermedad; es así como se observa que los métodos de tipificación fetal del Rh a través de ADN libre se abren paso en el enfoque de la enfermedad; sin embargo, aún son demasiado costosos para incluirlos en la primera línea de los protocolos de tratamiento. En relación con el estudio doppler, aún se discute en el seguimiento de pacientes después de la semana 35, pero es claro que el doppler de la arteria cerebral media supera a la amniocentesis y continúa siendo el método de elección para el diagnóstico y seguimiento en embarazos afectados por aloinmunización. Es necesaria la educación continua del personal de salud para disminuir la enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido mediante estrategias y protocolos claros y concisos a la luz de la evidencia actual.

## REFERENCIAS

1. Blickstein I, Antsaklis A. The different nature of prenatal diagnostics: constructive *versus* destructive diagnoses. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2004;4:229-231.
2. Kumar B, Ravimohan V, Alfirevic Z. Red-cell alloimmunization. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2010;20:47-56.
3. Bowman JM. Alloimmune hemolytic disease of the fetus and newborn (erythroblastosis fetalis): diagnosis, management, and prevention. *Obstet. IMAGING, Monit. Spec. CONSIDERATIONS. Glob. libr. women's med*; 2008. p. 58.
4. Papantoniou N. Is there any role for cordocentesis and amniocentesis in assessment of Rhesus disease? *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2004;4:239-244.
5. Harrison MR. El paciente prenatal: el arte y ciencia de la terapia fetal. 2ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2002;790.
6. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006;355:156-164.
7. Molina-Giraldo S, Moise KJ. Aloinmunización RH: Manejo anteparto. Revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2009;60:262-273.
8. Moise KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;112:164-176.
9. Lobato G, Soncini CS. Relationship between obstetric history and Rh(D) alloimmunization severity. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:245-248.
10. Nordvall M, Dziegiel M, Hegaard HK, Bidstrup M, et al. Red blood cell antibodies in pregnancy and their clinical

- consequences: synergistic effects of multiple specificities. *Transfusion* 2009;49:2070-2075.
11. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
  12. Avent ND, Madgett TE, Maddocks DG, Soothill PW. Cell-free fetal DNA in the maternal serum and plasma: current and evolving applications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:175-179.
  13. Hawk AF, Chang EY, Shields SM, Simpson KN. Costs and clinical outcomes of noninvasive fetal RhD typing for targeted prophylaxis. *Obstet Gynecol* 2013;122:579-585.
  14. Goebel JC, Soergel P, Pruggmayer M, Mühlhaus K, et al. Prenatal diagnosis of the Rhesus D fetal blood type on amniotic fluid in daily practice. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:155-160.
  15. Moise KJ. Diagnosing hemolytic disease of the fetus--time to put the needles away? *N Engl J Med* 2006;355:192-194.
  16. Nardoza LM, Moron AF, Araujo Júnior E, Camano L, et al. Rh alloimmunization: Doppler or amniotic fluid analysis in the prediction of fetal anemia? *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:107-111.
  17. Lysikiewicz A. Doppler velocimetry in maternal alloimmunization. *Doppler Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;339-351.
  18. Moise KJ. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:161.
  19. Mari G, Hanif F. Fetal Doppler: umbilical artery, middle cerebral artery, and venous system. *Semin Perinatol* 2008;32:253-257.
  20. Connan K, Kornman L, Savoia H, Palma-Dias R, et al. IVIG - is it the answer? Maternal administration of immunoglobulin for severe fetal red blood cell alloimmunisation during pregnancy: a case series. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:612-618.
  21. Novak DJ, Tyler LN, Reddy RL, Barsom MJ. Plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of D alloimmunization in pregnancy. *J Clin Apher* 2008;23:183-185.
  22. Urbaniak SJ. Noninvasive approaches to the management of RhD hemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion* 2008;48:2-5.
  23. Crowther C, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000021.
  24. Woelfer B, Schuchter K, Janisiw M, Hafner E, et al. Postdelivery levels of anti-D IgG prophylaxis in D- mothers depend on maternal body weight. *Transfusion* 2004;44:512-517.
  25. Okwundu CI, Afolabi BB. Intramuscular versus intravenous anti-D for preventing Rhesus alloimmunization during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev Protoc* 2013;31:1.