

GUIA CLÍNICA
ISOINMUNIZACIÓN

Unidad Clínica de Hematología Fetal, Area de Medicina Fetal, Servicio de Medicina Materno-Fetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

La isoimmunización 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. La anemia fetal o neonatal secundaria a una hemólisis de origen inmunológico se ha llamado también Enfermedad Hemolítica Perinatal (EHP) o antiguamente Eritroblatosis Fetal.

1.1 Grupos sanguíneos implicados

El grupo antigénico principalmente implicado en la generación de anticuerpos maternos es el **Rhesus** (Rh), que comprende D, Cc y Ee. Otros grupos potencialmente generadores de isoimmunización materna son Kell, Duffy, Kidd..... El principal anticuerpo implicado en la mayoría de casos de isoimmunización es el **anti-RhD**, seguido del anti-Rhc y el anti-Kell. El resto de antígenos son causa muy infrecuente de isoimmunización (Tabla 1).

TABLA 1. Anticuerpos causantes de anemia fetal y inmune (Kenneth J Moise. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2008) 13, 207e214).

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, Js b, 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

1.2 Causas de isoinmunización

La isoinmunización siempre se produce por un episodio de sensibilización previo:

- Hemorragia feto-materna durante el parto o pre-parto (se considera que se produciría isoinmunización en el 17% de las gestantes RhD(-) con feto RhD(+) en ausencia de administración de gammaglobulina
- Transfusión de sangre y hemoderivados
- Intercambio de agujas o productos contaminados por sangre (drogadictos)
- Transplantes de órganos

2. PREVENCIÓN DE ISOINMUNIZACIÓN MATERNA ANTI-RhD

2.1 Prevención ante un evento sensibilizante

Se consideran eventos sensibilizantes:

- Parto o cesárea de un feto RhD(+)
- Aborto
- Embarazo ectópico
- Procedimientos invasivos (Biopsia Corial, Amniocentesis, Cordocentesis, Cerclaje, Fetoscopia, etc)
- Muerte de un feto “in utero”
- Versión cefálica externa
- Traumatismo abdominal materno
- Hemorragia ante-parto

En gestantes RhD(-) no sensibilizadas:

- Debe administrarse una dosis intramuscular de **300 µg de Gammaglobulina anti-D en las primeras 72 horas del proceso sensibilizante.**
- Si no se ha administrado en las primeras 72 horas todavía es útil hasta 4 semanas
- Esta dosis es capaz de proteger hemorragias feto-maternas hasta de 30 mL
- El efecto protector dura como mínimo 3 semanas

En episodios de hemorragias feto-maternas graves (muerte “in utero”, desprendimiento de placenta, extracción manual de placenta, traumatismo materno, anemia fetal no filiada), se debe ajustar la dosis de acuerdo con el grado de hemorragia feto-materna estimada mediante test de Kleihauer, determinación de HbF o citometría de flujo. Se administraran 20 µg de gammaglobulina anti-D por mL de hemorragia feto-materna.

2.2. Prevención de rutina anteparto

En la semana 28 de gestación se aplicará una dosis de 300 µg de gammaglobulina anti-D a todas las gestantes RhD(-) independientemente del RhD de la pareja. No será necesaria si se ha estudiado el genotipo fetal en sangre materna o en líquido amniótico y ha resultado RHD(-).

3. SEGUIMIENTO DE LA GESTANTE NO ISOINMUNIZADA

3.1 A todas las pacientes embarazadas se les determinara el grupo sanguíneo, RhD y anticuerpos irregulares (Coombs indirecto). En los casos positivos se determinará el anticuerpo y se titulará si es el RhD.

3.2 En las gestantes RhD negativas se determinaran los anticuerpos irregulares cada trimestre (10, 24 y 34-36 semanas), nunca en el periodo de un mes post-administración de gammaglobulina.

4. ISOINMUNIZACION MATERNA

La paciente que presente titulaciones positivas de anticuerpos irregulares, independientemente de su titulación, será considerada como isoimmunizada, aunque no todas requerirán control en una unidad especializada.

El protocolo descrito se refiere y ha sido validado en isoimmunización anti-RhD. En caso de isoimmunización anti-Kell o anti-Rhc comprobada, las definiciones y actitud son las mismas, a excepción de la titulación de anticuerpos que habitualmente nos se realiza.

4.1 Paciente de bajo riesgo:

Títulos bajos (<1:16) de anticuerpos irregulares: no estan asociados con enfermedad hemolítica fetal o neonatal.

4.2 Paciente de alto riesgo:

- Títulos altos ($\geq 1:16$) de anticuerpos irregulares
- Presencia de antecedentes de alto riesgo, independientemente de los anticuerpos irregulares.
 - Muerte fetal debida a isoimmunización.

- Hidrops fetal en embarazos anteriores.
- Antecedente de anemia fetal/neonatal grave (transfusión in útero o exanguinotransfusión).
- Isoinmunización anti-Kell (cualquier título de anticuerpos se considerará de alto riesgo)
- Isoinmunización anti-Rhc (cualquier título de anticuerpos se considerará de alto riesgo)

5. CONDUCTA EN LA GESTANTE ISOINMUNIZADA

5.1 Bajo riesgo: la gestación se seguirá en la consulta obstétrica general.

- Genotipado fetal RHD: en sangre materna es fiable a partir del segundo trimestre. En caso de amniocentesis por otros motivos (evitándose el paso transplacentario) puede determinarse en líquido amniótico. El genotipado fetal RHC o KELL en sangre materna no está disponible en la actualidad en nuestro país.
- Fenotipo paterno RhD: útil para consejo en futuras gestaciones: si es heterocigoto hay un 50% de riesgo de feto RhD(+), si es homocigoto es del 100%. Si fuera RhD(-) no hay posibilidad de feto RhD(+). Los padres Kell(+) deben considerarse heterocigotos.
- Anticuerpos irregulares seriados a las 10, 17, 24, 29, 34 semanas (si la titulación es $\geq 1:16$ pasa a alto riesgo).
- Valorar estudio Doppler arteria cerebral media seriado (mensual, bimensual)
- Conducta obstétrica habitual.

5.2 Alto riesgo:

La gestación se seguirá en la consulta especializada de Hematología Fetal. El principal objetivo del control es identificar lo más precozmente la instauración de una anemia fetal moderada o grave.

5.2.1. Genotipado fetal: en isoinmunización anti-RhD si el feto es RhD(-) no tiene sentido continuar control estricto, por lo que se solicitará el genotipo fetal RHD en sangre materna a partir del segundo trimestre. En caso de amniocentesis por otros motivos (evitándose el paso transplacentario) puede determinarse en líquido amniótico. El genotipado fetal RHC o KELL en sangre materna no está disponible en la actualidad en nuestro país.

El estudio del fenotipo paterno RhD será útil sólo en el consejo para futuras gestaciones.

5.2.2. Titulación de anticuerpos irregulares:

Tienen una función fundamentalmente diagnóstica en la isoinmunización anti-RhD. Una vez han superado el nivel crítico (1:16), los títulos siguientes no se utilizarán para las decisiones clínicas. En la isoinmunización anti-Kell no es necesario realizar la titulación, ya que no hay correlación con el grado de anemia fetal.

5.2.3. Doppler y Ecografía:

El estudio Doppler es el método principal de control y seguimiento fetal en la gestante isoinmunizada catalogada como de “alto riesgo” según este protocolo.

Periodicidad **semanal** de la realización de la ecografía (a partir de las 16 semanas), determinando:

- Velocidad sistólica en la arteria cerebral media (VS-ACM)
- Presencia de cualquier signo de hidrops o hidrops ya establecido.
- Cantidad de Líquido Amniótico

Una vez el feto presente elevación de la VS-ACM o presente signos hidrópicos, se considera que existe una alta probabilidad de anemia moderada o grave y que es tributario de cordocentesis para realizarse una eventual transfusión intrauterina. El ILA es un signo orientativo (puede utilizarse para extremar control) pero no condiciona la conducta.

Metodología de la medición de la velocidad sistólica d la arteria cerebral media (VS-ACM):

- El feto debe estar en reposo y la madre en apnea
- Corte axial del cráneo fetal a nivel del esfenoides
- Visualización del polígono vascular de Willis mediante Doppler color
- Es necesario aumentar la imagen, de forma que la ACM más cercana al transductor ocupe más del 50% de la pantalla. La ACM debe ser visualizada en toda su longitud
- El cursor debe localizarse cerca del origen de la ACM y el ángulo de insonación debe ser lo más cercano posible a 0 grados. No se debe utilizar el corrector de velocidades debido al ángulo de insonación.
- Las ondas (entre 5-10) deben ser similares y medirse el pico sistólico mas 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 **Mari** (ver tabla 2). También puede expresarse en desviaciones estándar.
- Se recomienda repetir la medición en tres ocasiones y utilizar el promedio para el cálculo final
- Cuando el valor de l'ACM > 1.5 MoM se recomienda confirmarlo a las 24 horas.

Tabla 2: Valores de la VS-ACM correspondientes a 1.5 MoM para cada semana gestacional en el diagnóstico no invasivo de la anemia fetal (Mari. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:323-30)

GA (weeks)	MCA-PSV (cm/s)	
	Median	1.5 MoM
14	19.3	28.9
15	20.2	30.3
16	21.1	31.7
17	22.1	33.2
18	23.2	34.8
19	24.3	36.5
20	25.5	38.2
21	26.7	40.0
22	27.9	41.9
23	29.3	43.9
24	30.7	46.0
25	32.1	48.2
26	33.6	50.4
27	35.2	52.8
28	36.9	55.4
29	38.7	58.0
30	40.5	60.7
31	42.4	63.6
32	44.4	66.6
33	46.5	69.8
34	48.7	73.1
35	51.1	76.6
36	53.5	80.2
37	56.0	84.0
38	58.7	88.0
39	61.5	92.2
40	64.4	96.6

5.2.4. Cordocentesis:

Indicada hasta las 35.6 semanas, ante la sospecha de anemia fetal moderada o grave para realizar un hemograma fetal:

- VS-ACM > 1.5 MoM
- Feto hidrópico.

5.2.5 Transfusión intrauterina:

Se indica transfusión intrauterina si la hemoglobina fetal se encuentra por debajo de -4 SD para la edad gestacional (anemia moderada) (Tabla 3).

TABLA 3: Concentración de Hb fetal correspondiente a la media para cada semana gestacional y a - 4 SD, valor límite para la anemia fetal moderada, a partir del cual se indicará transfusión intrauterina (Sheier et al., *Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:432-6)

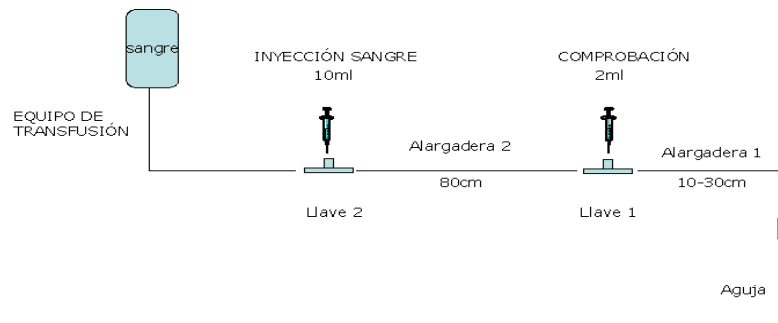
Semana Gestacional	Hb media (g/dL)	Anemia leve - 2 SD (g/dL)	Anemia moderada - 4 SD (g/dL)	Anemia grave - 6 SD (g/dL)
18	11.0	9.1	7.2	5.3
19		9.3	7.4	5.5
20	11.3	9.4	7.5	5.6
21		9.6	7.7	5.8
22	11.6	9.7	7.8	5.9
23		9.9	8.0	6.1
24	11.9	10.0	8.2	6.2
25		10.2	8.3	6.4
26	12.2	10.3	8.5	6.5
27		10.5	8.6	6.7
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

Valorar transfusión en anemia leve (Hb < -2 SD ó Hto < 30%).

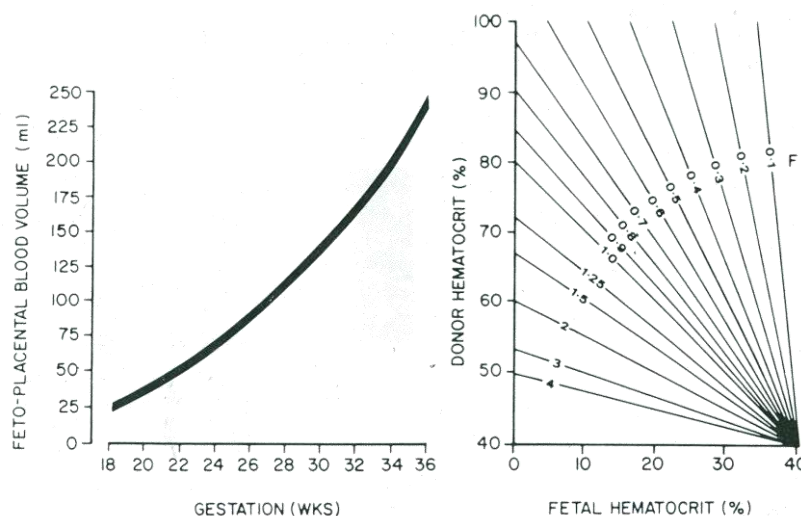
Metodología de la transfusión intrauterina:

- Consentimiento informado
- Se solicita sangre el día antes al Banco de sangre y se extrae sangre materna para pruebas de compatibilidad. La sangre tiene que ser del grupo 0-negativo, compatible con cualquier anticuerpo presente en el suero de la madre, procedente de donante seronegativa para CMV, desleucocitada por filtración, irradiada y concentrada a un hematocrito situado entre el 75-85%.
- Maduración pulmonar fetal si la gestación >24 semanas (betametasona 12mg/24h 2 dosis).
- Ecografía previa con valoración del trayecto intrahepático de la vena umbilical e inserción placentaria del cordón, estimación del peso fetal y la longitud cervical.
- Nifedipina (Adalat) 20 mg (2 comprimidos) vía.oral o sublingual si cérvix < 15 mm
- Antibiótico de rutina (cefazolina 2g ev en suero de 100 mL) en vía periférica.
- Previamente a la cordocentesis se prepara la vía de infusión de la sangre. La vía de salida de la bolsa de sangre se conecta distalmente a una llave de 3 pasos, con un alargue que se conecta a la aguja de punción. El paso del medio de la llave se conectará a una jeringa de 10

mL que servirá alternativamente para aspirar la sangre de la bolsa y para infundirla en el torrente sanguíneo fetal.



- Inmovilización fetal en punción intramuscular fetal (norcuronio 0.1 mg/Kg peso fetal + fentanilo 10mcg/kg peso fetal)
- Se realizará cordocentesis (ver protocolo de Cordocentesis) intentando acceder a la vena umbilical y, si es factible, en su trayecto intrahepático (menor riesgo de bradicardia y hemorragia). Se tiene que tener en cuenta que, en placentas anteriores, la punción transplacentaria facilita el procedimiento pero agrava el grado de isoinmunización.
- Hemograma fetal en el primer mL de sangre fetal en EDTA, asegurándose de que no esté diluida en líquido amniótico.
- Determinación del grupo fetal y Coombs directo en el segundo mL de sangre fetal.
- Se indica transfusión intrauterina si la Hb fetal se encuentra por debajo de -4 SD para la edad gestacional (anemia moderada) (Tabla 2). Valorar transfusión en anemia leve (Hb < -2 SD o Hto < 30%).
- Se calcula la cantidad de sangre a transfundir a partir de la volemia fetal esperada en función de la edad gestacional multiplicada por un factor determinado por los hematocritos del feto y del donante.



- Transfusión de sangre bajo control ecográfico continuado, en que deberá visualizarse todo el trayecto de la aguja en el plano ecográfico. La entrada de la sangre en el torrente circulatorio

fetal se visualiza como burbujas en la ecografía. Durante los periodos en los que no se infunde sangre se tiene que controlar la FCF, en caso de que no sea visible en el plano ecográfico de infusión.

- En caso de anemia severa (hidrops fetal) se tiene que valorar la conveniencia de transfundir una cantidad inferior a la requerida para evitar una descompensación hemodinámica por hipervolemia y completar la transfusión en una semana.
- Comprobación del hematocrito final, después de infundir 2 mL de suero fisiológico en dirección a la aguja.
- NST post-procedimiento a partir de las 26 semanas.
- Reposo 24h post procedimiento.
- Control ecográfico a las 24h.

5.2.6 Seguimiento del feto transfundido e indicación de nuevas transfusiones

- Valoración semanal por la Unidad de Hematología Fetal
- Control de VS- ACM y ecografía semanal
- Valorar realización de NST a partir de las 28 semanas
- Indicación de nueva cordocentesis (fetos de <36s): en general la caída de Hto fetal es de 1% diaria después de la primera transfusión, pero varía notablemente en las siguientes, por tanto la decisión de nueva transfusión se tomará en base a una combinación de:
 - VS-ACM: después de una primera transfusión se utiliza el mismo cut-off (1.5 MoM)
 - Estimación de caída de Hto fetal en un 0.9% diario después de 2 transfusiones y del 0.6% después de 3 transfusiones.

5.2.7 Finalización de la gestación en gestante isoinmunizada de alto riesgo.

a) Indicación

- **Fetos transfundidos: 36-38 semanas:** el momento exacto de finalización tendrá en cuenta el intervalo de transfusión (en base al comportamiento previo en transfusiones anteriores) y las pruebas de bienestar fetal.

- Fetos no transfundidos:

- En general a las 38 semanas
- Si existe riesgo de anemia moderada o grave (VS-ACM > 1.5 MoM o hidrops) a partir de las 36 semanas (en edades gestacionales previas: cordocentesis y eventual transfusión).

b) Vía del parto

- **Sospecha de anemia moderada o leve (con o sin transfusión previa),** no existe contraindicación para el parto vaginal, pero se tendrán en cuenta:

- condiciones obstétricas
- requiere vigilancia con monitorización continua y control bioquímico fetal.

- **Sospecha de anemia fetal grave** (NST no reactivo persistente o patrón sinusoidal o presencia de hidrops): se considera la cesárea como vía de elección.

SITUACIONES ESPECIALES:

5.2.8. Antecedente de hidrops fetal o muerte fetal antes de las 20 semanas

Son casos de alta complejidad debido a la temprana aparición de la anemia fetal, cuando los procedimientos de transfusión intrauterina son más difíciles y arriesgados. Todos los casos serán individualizados pero se tendrán en cuenta los siguientes aspectos:

- Genotipado fetal.
- Se valorará de forma individualizada la posibilidad de plasmaféresis e inmunoterapia. En semana 10 dos plasmaféresis de 2000 mL a días alternos seguido de gammaglobulinas a dosis de 0,4 gr por kilo de peso/día x 5 días. En caso necesario se repetirá la plasmaféresis y las gammaglobulinas en tres semanas.
- Amniocentesis para espectrofotometría delta DO450 entre las semanas 14 a 18 y proyección en Gráfica de Queenan.
- Seguimiento con VS-ACM desde la semana 16 de gestación
- Cordocentesis y eventual transfusión en caso de VS-ACM alterada (mayor riesgo si es antes de las 20 semanas)

5.2.9. Gestación > 35 semanas con diagnóstico reciente

A partir de las 35 semanas (especialmente en diagnóstico tardío y malos antecedentes) la VS-ACM pierde especificidad. Se puede realizar amniocentesis y espectrofotometría del líquido amniótico a 450nm.

6. ISOINMUNIZACIONES NO ANTI-RhD

El manejo de las isoimmunizaciones anti-Kell (K1) y anti-Rhc es el mismo que en la isoimmunización anti-RhD, sin tener en cuenta la titulación de los anticuerpos y, por lo tanto, todas se consideran de alto riesgo de anemia fetal.

Las isoimmunizaciones anti-RhE tienen un riesgo intermedio de anemia fetal, y por tanto sería recomendable un control mensual de VS-ACM.

Las isoimmunizaciones por otros anticuerpos son, en principio, siempre de bajo riesgo de anemia fetal, aunque es recomendable realizar una consulta con la Unidad de Hematología Fetal para valorar el riesgo.

Responsable guía clínica: A. Borrell

Ultima revisión: febrero 2014