

ISOINMUNIZACIÓN EN LA GESTACIÓN

AUTORES	REVISORES	Fecha elaboración
Manuel Jesús Sánchez González Inmaculada Medina Buzón Rosa Serrano Romero	Marta Blasco Alonso Francisca Molina	21/06/2023
		Fecha revisión 08/07/2023

INTRODUCCIÓN

La **Isoinmunización** en gestantes consiste en la producción por el sistema inmune materno de anticuerpos contra un antígeno de superficie de los hematíes fetales no presentes en la madre, en respuesta a una sensibilización previa. Una vez que los anticuerpos IgG están presentes en la circulación de la mujer, éstos pueden atravesar la placenta y actuar sobre los hematíes fetales. La consecuencia para el feto es la destrucción de los hematíes portadores de esos antígenos y, por tanto, la anemia fetal.

Existen numerosos antígenos de superficie en los glóbulos rojos. El grupo Rhesus (Rh) es el más conocido, ya que es el más relevante clínicamente. Sin embargo, los grupos no Rh, como Kell, han alcanzado mayor importancia a medida que la incidencia de sensibilización Rh-D ha disminuido (Tabla 1). A pesar de ello, la sensibilización Rh continúa siendo responsable de la mayoría de los casos de ENFERMEDAD HEMOLÍTICA PERINATAL (EHP). El sistema Rh integra más de 40 antígenos, siendo los más importantes: D, Cc, Ee. El anticuerpo implicado en la mayoría de casos de isoinmunización es el anti-RhD, seguido del anti-Rhc y el anti-Kell.

La nomenclatura obstétrica estándar y abreviada para designar el tipo de sangre de una mujer embarazada es el tipo ABO y Rh positivo/negativo. Este último se utiliza comúnmente para describir a una persona que tiene o no el antígeno D en sus hematíes. Definimos a una persona Rh POSITIVO cuando posee el antígeno D, y NEGATIVO en el caso contrario. El manejo a seguir en pacientes sensibilizadas con Rh-D negativo y en pacientes con anticuerpos atípicos no difieren de manera importante.

Asociados a afectación fetal Severa			
Rh	D, c		
Kell	K ₁		
Raramente provocan afectación fetal severa		Pueden asociar Anemia Fetal Moderada	
Rh	E, e, C, G, C ^w	Dombrock	Doa, Gya, Hy, Joa
Kell	Kp ^a , k, Js ^b , Js ^a	Gerbich	Ge2, Ge3, Ge4, Lsa
Duffy	Fy ^a	Scianna	Sc2
MNS	M, S, s, N.	Otros	Vel, Lan, Ata, Jra
Kidd	JK ^a		

Tabla 1: Antígenos asociados a desarrollo de EHRN.

ETIOLOGÍA

CAUSAS POSIBLES DE ISOINMUNIZACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

- Técnica invasiva prenatal: biopsia corial, amniocentesis, cordocentesis y/o fetoscopia.
- Aborto o amenaza de aborto (metrorragia).
- Gestación ectópica.
- Evacuación de gestación molar.
- Interrupción terapéutica del embarazo.
- Metrorragia durante la gestación.
- Trauma abdominal.
- Muerte fetal intraútero.
- Versión cefálica externa (VCE).
- Parto o cesárea.
- Transfusión de sangre o hemoderivados (sin tipaje), trasplante de órganos, uso de agujas contaminadas por sangre.
- Alumbramiento placentario manual.
- Hemorragia fetomaterna.
- DPPNI.

ISOINMUNIZACIÓN Rh-D

El antígeno Rh-D se expresa en la membrana del hematíe sobre el día 38 de gestación. La prevalencia de personas con Rh-D negativo varía en función de la raza. En caucásicos europeos es del 15%. La probabilidad de que una mujer blanca Rh negativa que se empareje con un hombre, este sea Rh positivo es aproximadamente del 85%, siendo de estos el 60% heterocigoto y el 40% homocigoto en el locus D.

CONSECUENCIAS DE ISOINMUNIZACIÓN:

- Enfermedad Hemolítica del feto (EHF) y del recién nacido (EHRN). La gravedad de la anemia depende principalmente de la concentración de anticuerpos.
- Hidrops Fetal. Ocurre normalmente cuando la hemoglobina fetal es menor a 5 g/dL.

DIAGNÓSTICO

DESPISTAJE:

En la primera visita del embarazo se solicita el estudio del grupo sanguíneo, Rh y anticuerpos irregulares (Coombs indirecto). En analítica del segundo trimestre (en torno a las 24-26 semanas), repetir Coombs, lo que permite, si son negativos, administrar anti-D en semana 28.

En caso de gestante Rh negativo, se recomienda la determinación trimestral de anticuerpos irregulares. En caso positivo, se determina el anticuerpo y se realiza la titulación si es Rh-D.

PROFILAXIS: CON INMUNOGLOBULINA ANTI-D

Las mujeres Rh-D negativas que no poseen anticuerpos anti-D, y que se desconoce el Rh fetal o este es Rh-D positivo, deben recibir **300 microgramos de inmunoglobulina anti-D** en los siguientes casos:

- En la semana 28 de gestación.
- Tras el parto de un recién nacido Rh-D positivo, en las primeras 72 horas. Si se omite esta dosis, se recomienda su administración hasta 14 días tras el parto.
- Tras evento de riesgo. (Si antes de las 12 semanas: 150 microgramos de Inmunoglobulina D según SEGO)

Se puede omitir la administración de inmunoglobulina si se sabe con certeza que el Rh paterno es negativo. Sin embargo, este punto es cuestionable, ya que se ha demostrado una incidencia del 3% de no paternidad en aquel que se pensaba que era el padre biológico.

El estudio del **ADN fetal en sangre materna** para seleccionar candidatos para profilaxis anti-D, es un método posible, aunque no generalizado. Algunos estudios argumentan a favor del análisis en sangre materna que, de no realizarse, se somete a la mujer a profilaxis innecesarias, con las consecuencias de un tratamiento farmacológico sin ningún beneficio sobre el feto D-negativo. La prueba es viable según confirman diferentes estudios, y se debe realizar **sobre la semana 11 de gestación**. (Tiene una **sensibilidad del 99.3%** y una especificidad del 98.4%). En varios países europeos se realiza de rutina el estudio de ADN fetal en suero materno para evitar profilaxis anti-D en madres D-negativas con fetos D-negativos. A pesar de ello, se sigue recomendando el estudio de sangre neonatal tras el parto, para detectar los casos que resultaron falsos Rh-D negativos. Si el resultado de ADN libre en sangre materna sugiere que el feto es varón y Rh-D negativo, se puede omitir la gammaglobulina anti-D con seguridad. Si el feto es femenino y Rh-D negativo, existe alguna posibilidad de que el Rh sea materno y no fetal (aunque la sensibilidad es del 99.3% como hemos indicado anteriormente).

SEGUIMIENTO

- En un embarazo isoinmunizado, se repite la prueba de Coombs indirecto cada mes. Si los títulos de anti-D aumentan, se reevaluará cada 2 semanas.
- Se considera un valor ALTO o GRAVE de anti-D aquel mayor de 16 ($\geq 1:16$).
- Si se alcanza un valor ALTO y el feto es Rh POSITIVO, se deberá valorar la presencia de anemia fetal.
- Si se alcanza un valor alto y el feto es Rh positivo, se debe evaluar la velocidad sistólica pico en la arteria cerebral media (VSP-ACM), que aumenta a medida que disminuye la hemoglobina fetal. Se evalúa cada 2 semanas, y a partir de la semana 20.

Semanas de gestación	Múltiplo de la mediana (MoM), cm/s			
	1.0	1.29	1.50	1.55
18	23.2	29.9	34.8	36.0
20	25.5	32.8	38.2	39.5
22	27.9	36.0	41.9	43.3
24	30.7	39.5	46.0	47.5
26	33.6	43.3	50.4	52.1
28	36.9	46.6	55.4	57.2
30	40.5	52.2	60.7	62.8
32	44.4	57.3	66.6	68.9
34	48.7	62.9	73.1	75.6
36	53.3	69.0	80.2	82.9
38	58.7	75.7	88.0	91.0
40	64.4	83.0	96.6	99.8

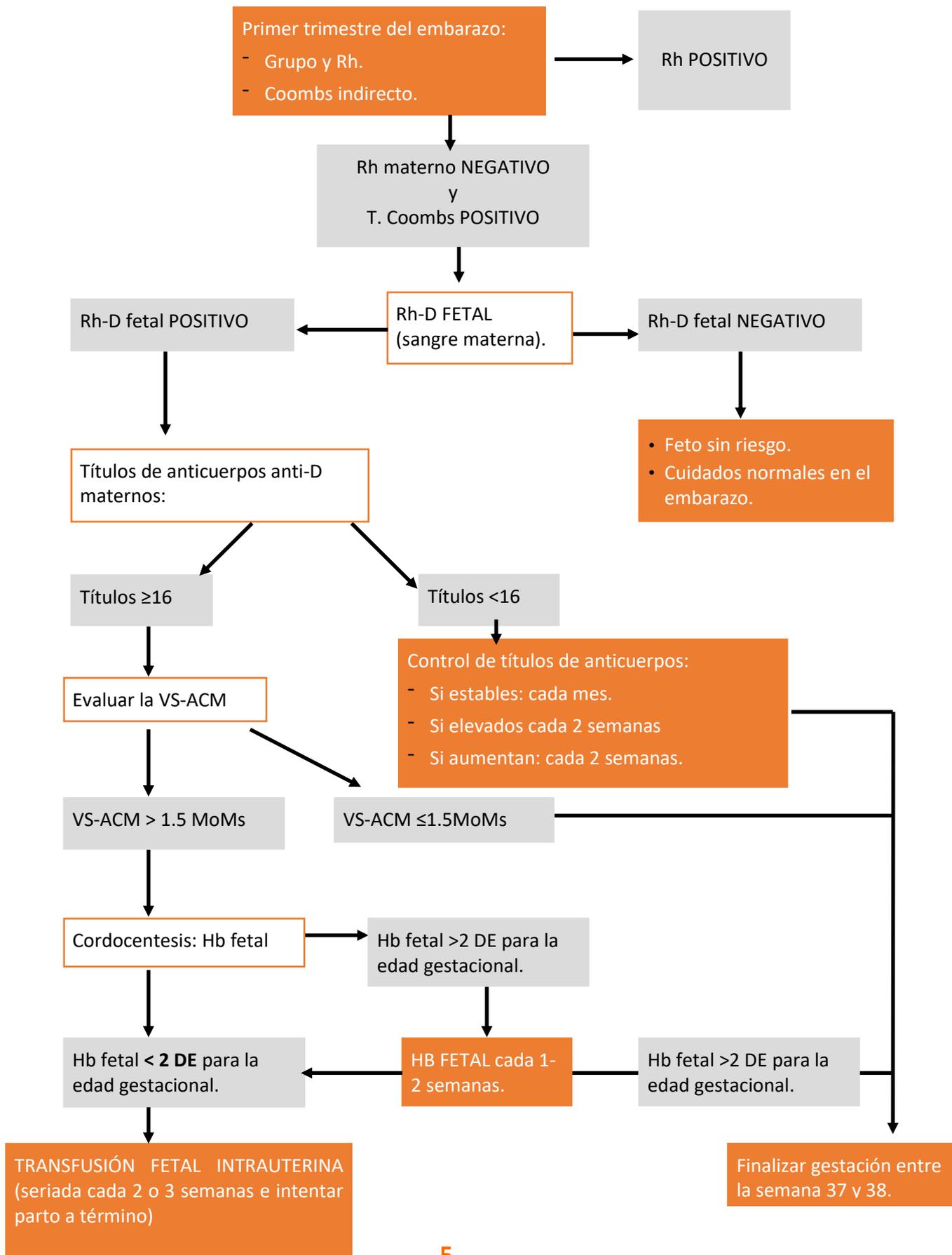
Tabla 2: velocidad pico del flujo sanguíneo sistólico en la ACM en función de la edad gestacional (Mari G, et al.)

- Si el múltiplo de la Mediana (MoM) de la VSP-ACM es menor a 1.5, valorar finalizar gestación entre la semana 37 y 38.
- Si el MoM de la VSP-ACM es mayor o igual a 1.5 para la edad gestacional se deberá realizar una cordocentesis diagnóstico-terapéutica para determinar la hemoglobina (Hb) fetal y realizar una transfusión si la Hb fetal está por debajo de 2 desviaciones estándar (-2DE) del valor medio para la edad gestacional, se realizará una transfusión fetal intrauterina.
- Si la Hb fetal está por encima de ese umbral, se obtendrá otra muestra de sangre fetal en 1-2 semanas.
- La transfusión se realizará entre las 18 y 35 semanas de gestación. A partir de las 35-37 semanas induciríamos el parto si MoM mayor a 1.5.

PASOS PARA LA CORRECTA MEDICIÓN DE MCA-PSV:

1. Sección axial de la cabeza fetal a nivel de los huesos esfenoides durante periodo de reposo fetal.
2. Imagen del polígono de Willis con Doppler color.
3. Seleccionar el área de la ACM cerca del transductor.
4. Se debe visualizar la longitud de la ACM.
5. Ampliar el área de la VS-ACM de manera que la ACM ocupe más del 50% de la imagen.
6. La VS-ACM debe tomarse cerca de su origen de la arteria carótida interna.
7. El ángulo entre la dirección del flujo sanguíneo y el haz de ultrasonido debe ser lo más cercano a cero posible y paralelo a la arteria sin necesidad de corrección de ángulo.
8. Se debe medir el pico asistólico más alto.
9. La velocidad de ACM se expresa en cm/s y se traduce a múltiplos de la mediana (MoM).

MANEJO DE LA ISOINMUNIZACIÓN RH (CON ESTUDIO DEL Rh FETAL EN SANGRE MATERNA).



Semana Gestacional	Hb media (g/dL)	Anemia leve – 2 SD (g/dL)
18	11.0	9.1
19		9.3
20	11.3	9.4
21		9.6
22	11.6	9.7
23		9.9
24	11.9	10.0
25		10.2
26	12.2	10.3
27		10.5
28	12.5	10.6
29		10.8
30	12.8	10.9
31		11.1
32	13.1	11.2
33		11.4
34	13.5	11.6
35		11.8
36	13.8	11.9
37		12.1
38	14.1	12.2
39		12.4
40	14.4	12.5

Tabla 3: concentración media de Hb según edad gestacional y -2DE.

MUJERES ISOINMUNIZADAS EN EMBARAZOS ANTERIORES:

La enfermedad hemolítica fetal y del recién nacido (**EHFRN**) se produce más temprano en el embarazo subsiguiente, y cada vez es más grave debido al paso de hematíes fetales a la circulación materna en cada gestación/parto. Se debe realizar determinación del genotipo RhD fetal entre la semana 16-18 de gestación. Si el feto es RhD +, se iniciará la monitorización del ACM-PSV semanalmente desde semana 18.

SITUACIÓN ESPECIAL: ANTES DE LAS 20 SEMANAS:

En el caso de pacientes con antecedentes de embarazo previamente afectado que desarrollan isoimmunización antes de las 20 semanas y de manera grave, se valorarán de manera individual.

- Se realizará determinación del genotipo RhD fetal en semana 16, y si es +, comenzar VSP-ACM.
- Cordocentesis y transfusión si fuera necesario, teniendo en cuenta el mayor riesgo si se realiza antes de las 20 semanas.
- Valorar posibilidad de plasmaféresis y/o inmunoterapia con IgG intravenosa. Estas dos opciones pueden permitir mantener el hematocrito fetal hasta alcanzar una edad gestacional que permita la transfusión intrauterina.

ISOINMUNIZACIÓN NO ANTI Rh-D:

Existe aproximadamente un 2% de embarazos en los que se encuentran anticuerpos contra antígenos de hematíes que no son Rh-D, tales como el Kell, Rh-c y Rh-E.

Como ocurre en los casos de isoinmunización anti-D, la presencia de estos anticuerpos no conllevan obligatoriamente a la presencia de enfermedad hemolítica del feto y RN.

En algunos casos el nivel de los títulos de anticuerpos no se correlaciona con la gravedad de la EHFRN. Títulos de anticuerpos por encima de 1/8 para Kell se consideran valores elevados, siendo necesario el inicio de la monitorización de VS-ACM, comenzando a las 18 semanas de gestación (Kell). El resto de los casos se tratarán como en los anti-D.

BIBLIOGRAFIA

American Association of Blood Banks. Abstract Presentations from the AABB Annual Meeting and CTTXPO. Wiley. 2010.

Karant L, Jaafar SH, Kanagasabai S, Nair NS, Barua A. Anti-D administration after spontaneous miscarriage for preventing Rhesus alloimmunisation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;3.

Hughes R, Aitken E, Anderson J, Barry C, Benton M. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. National Institute for Health and Care Excellence. 2008.

de Haas M, Thurik FF, van der Ploeg CP, Veldhuisen B, Hirschberg H, Soussan AA, et al. Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. 2016;355:i5789.

Peterec SM. Management of neonatal Rh disease. Clinics in perinatology. 1995; 22(3):561-592.

Isoinmunización eritrocitaria. Protocolo actualizado en 2008. Protocolo de obstetricia y ginecología (SEGO). 2008.

Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, Tate D, 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;212:697-710.

Lindenburg IT, van Kamp IL, Oepkes D: Intrauterine blood transfusion: current indications and associated risks. Fetal Diagn Ther. 2014;36:263-271.

Moise KJ Jr, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. Obstet Gynecol 2012; 120:1132.

Moise KJ. Management of pregnancy complicated by Rhesus (D) alloimmunization. Uptodate. 2018.

Lappen JR, Stark S, Gibson KS, et al. Intravenous drug use is associated with alloimmunization in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2016; 215:344.e1.

Servicio de Medicina Maternofetal del Hospital Clínic de Barcelona. Guía clínica: Isoinmunización. 2014. [Acceso internet en mayo 2023: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/isoimmunizacion-y-transfusion-intrauterina.html>].

Crowther CA, Middleton P, McBain RD. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;(2):CD000020.