

Data d'elaboració: 20/11/2019

ID: GO28

Títol: PROTOCOLO PARA EL DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD  
HEMOLÍTICA DEL FETO Y DEL RECIÉN NACIDO (EHFRN)

Paraules clau:



Versió núm.: 1

Elaboració

Adaptació

Actualització

COMISSIÓ / COMITÈ / GRUP DE TREBALL (si s'escau):

Autors (marcar el coordinador)	Serveis / Àrea	Directors de Servei/Unitat i signatures
Eduardo Muñoz-Díaz	Laboratori d'Immunoematologia Banc de Sang i Teixits	Dra. Laura Medina Marrero 
Juan Parra Roca Carla Domínguez Gallardo Obdulia Alejos Abad	Ginecologia i Obstetrícia	Dra. Elisa Llurba Olivé 
Gemma Ginovart Galiana M. José García Borau	Pediatría i Neonatologia	Dra. Susana Boronat 
Anna Feliu Ribera	Farmàcia	Dra. M. Antònia Mangués Bafalluy 

Àmbit d'aplicació del Protocol/GPC:

Ambulatori

Hospitalització

Laboratori

Rehabilitació

Urgències

Quirúrgic

Diagnòstic per la Imatge

El protocol/guia conté fàrmacs que afecten a pacients ingressats o de dispensació ambulatoria hospitalària?  Sí  No

Si la resposta és afirmativa, data de revisió pel Servei de Farmàcia: 15/11/2019

Data d'entrada al PQA: 21/11/2019

Data d'institucionalització: 19/12/2019

## **PROTOCOLO:**

# **PARA EL DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL FETO Y DEL RECIÉN NACIDO (EHFRN)**

J Parra<sup>2</sup>; E Muñiz-Díaz<sup>1</sup>

C Dominguez<sup>2</sup>; O Alejos<sup>2</sup>

MJ García<sup>3</sup>; G Ginovart<sup>3</sup>

**1** Laboratorio de Inmunohematología. Banc de Sang i Teixits. Barcelona.

**2** Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

**3** Unidad de Neonatología. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (EHFRN) continúa siendo una complicación vigente de la gestación que, todavía hoy, puede causar morbilidad y mortalidad perinatal si no intervenimos activamente con el programa profiláctico y terapéutico pertinente. A pesar del éxito conseguido con la administración profiláctica antenatal y postnatal de gammaglobulina anti-D a las gestantes RhD negativo, un 2% de estas gestantes acaban produciendo anticuerpos anti-D. La prevalencia de otros anticuerpos distintos al anti-D es de 1 en cada 500 gestantes, si bien el riesgo de afectación fetal grave es, en general, menor.

Entre los anticuerpos distintos a los de especificidad anti-Rh (D) capaces de producir afectación fetal, en ocasiones muy grave, destacan los de especificidad anti-Rh (c) y anti-K.

Los de especificidad anti-Rh (E) también se detectan a menudo, pero raramente producen afectación fetal grave. En los últimos años, la presencia importante de población inmigrante en nuestro país nos ha permitido identificar anticuerpos hasta ahora ausentes en nuestro medio y, en muchos casos, de significado clínico incierto que conviene conocer para ofrecer el programa de prevención y tratamiento más adecuado en cada caso.

La EHFRN es una complicación de la gestación que exige una estrategia multidisciplinaria, diseñada y consensuada entre obstetras, neonatólogos y hematólogos expertos en medicina transfusional. Sólo a través de una estrategia consensuada será posible reducir al mínimo los casos de EHFRN producidos por anticuerpos anti-RhD, así como el diagnóstico precoz de la aloinmunización frente a otros antígenos eritrocitarios, y la aplicación de un programa profiláctico, lo más

racional y avanzado posible, de acuerdo con la especificidad de los anticuerpos identificados y su significado clínico.

## ESTUDIO INMUNOHEMATOLÓGICO DE LA GESTANTE

- **PRUEBAS INMUNOHEMATOLÓGICAS A REALIZAR EN TODAS LAS MUJERES GESTANTES**

En toda gestante, sea de grupo sanguíneo Rh(D) positivo o negativo, se deben realizar las siguientes pruebas analíticas coincidiendo con la primera visita al obstetra dentro del **primer trimestre**, habitualmente entre las 10 y las 16 semanas de gestación (*Figura 1*):

- Grupo sanguíneo ABO y Rh (D)
- Escrutinio de anticuerpos irregulares antieritrocitarios (EAI), también denominado Coombs indirecto en referencia a la técnica empleada (la prueba indirecta de la antiglobulina o prueba de Coombs indirecto).
- Identificación de anticuerpos irregulares cuando el EAI haya resultado positivo.

En el **Anexo 1** se exponen una serie de recomendaciones en torno a las determinaciones analíticas de las gestantes y a las muestras necesarias para la realización de las pruebas.

- **Gestantes Rh (D) negativo**

Cuando el EAI realizado en el primer trimestre ha resultado negativo, debe repetirse la misma prueba **antes de las 28 semanas** de gestación (al final del segundo trimestre o en el inicio del tercero).

El objetivo de la prueba, en esta fase de la gestación, es comprobar si la gestante ha desarrollado, o no, anticuerpos antieritrocitarios de especificidad anti-RhD, y seleccionar a las gestantes candidatas a recibir la dosis profiláctica de gammaglobulina anti-D. Las gestantes candidatas serán las de grupo Rh (D) negativo, no aloimmunizadas, y portadoras de un feto de grupo Rh (D) positivo (**Anexo 2**). Para una correcta selección se recomienda determinar el grupo sanguíneo Rh (D) fetal en plasma materno antes de las 28 semanas de la gestación con el objetivo de restringir la administración de gammaglobulina anti-D a las gestantes Rh (D) negativo portadoras de un feto Rh (D) positivo (**Anexo 3**). Esta prueba, que ya se realiza en algunos centros estatales, debe incorporarse al programa de prevención, de manera que la determinación del grupo sanguíneo Rh (D) fetal sea factible en todas las gestantes Rh (D) negativo. No es razonable seguir administrando gammaglobulina anti-D profiláctica

de forma indiscriminada a todas las gestantes Rh (D) negativo, ya que sólo un 60% aproximadamente de las mismas son portadoras de un feto Rh (D) positivo.

Si no ha sido posible determinar el genotipo Rh (D) fetal y se desconoce el grupo sanguíneo RhD paterno, o no se tiene un resultado inequívoco sobre el mismo, se deberá de administrar la dosis profiláctica de gammaglobulina anti-D (**Anexo 4**).

- **Gestantes Rh (D) positivo**

Las gestantes Rh (D) positivo son tan capaces como las gestantes Rh (D) negativo de producir otros anticuerpos distintos al anti-RhD. Por este motivo, debe repetirse el EAI en el último trimestre (**30-34 semanas**), pues cabe la posibilidad de que se haya producido una aloinmunización en el curso de la gestación, especialmente si han intervenido circunstancias favorecedoras de una hemorragia feto-materna: maniobras obstétricas, traumatismo abdominal o transfusión de componentes sanguíneos. Este segundo control está especialmente recomendado en las mujeres múltiparas.

Algunos anticuerpos se detectan tardíamente y, por tanto, escapan al control del primer trimestre. Aunque el riesgo para el feto es menor, no se puede excluir totalmente la posibilidad de que el anticuerpo pueda producir una afectación fetal grave (**Tabla 1**). Las pruebas funcionales in vitro pueden ayudar a predecir el riesgo fetal verificando la capacidad hemolítica del anticuerpo (**Anexo 5**).

- **PRUEBAS INMUNOHEMATOLÓGICAS A REALIZAR EN LAS GESTANTES ISOINMUNIZADAS**

### **I. GESTANTES Rh(D) NEGATIVO CON ANTICUERPOS DE ESPECIFICIDAD ANTI-RhD**

Las gestantes Rh (D) negativo portadoras de anticuerpos anti-RhD conocidos o desarrollados en el curso de la gestación en curso están excluidas del programa profiláctico con gammaglobulina anti-D.

La determinación de genotipo Rh (D) fetal en plasma materno servirá para verificar que el feto es Rh (D) positivo y que, por tanto, la gestación exige un control y seguimiento especial o, por el contrario, si éste resultara Rh (D) negativo, solo se requerirán los controles realizados de forma estándar en las gestantes no isoinmunizadas.

La identificación de anticuerpos antieritrocitarios (IAI) debe acompañarse de la **titulación del anticuerpo**. La titulación del anticuerpo es una técnica sencilla al alcance de cualquier laboratorio que nos permite valorar la evolución del anticuerpo

materno e, indirectamente, la progresión de la aloinmunización materna y la potencial afectación fetal (**Figura 2**).

▪ **SEGUIMIENTO DE LA GESTANTE Rh (D) NEGATIVO DE BAJO RIESGO**

Con un título <32 (gestante de bajo riesgo), puede realizarse un seguimiento exclusivamente serológico de la gestante repitiendo el EAI y la titulación mensualmente hasta la semana 28 y, posteriormente, de forma quincenal.

Cuando el título es  $\geq 32$  se considerará a la gestante de alto riesgo, y el seguimiento deberá ser realizado por un obstetra. La periodicidad de los controles obstétricos y serológicos (repetición del EAI y del título del anticuerpo) será establecida por el obstetra de referencia de acuerdo con la gravedad potencial estimada en cada caso.

Los incrementos súbitos de título entre 2 determinaciones sucesivas, por ejemplo un incremento equivalente a dos diluciones, puede ser indicativo de una progresión de la aloinmunización materna y de mayor riesgo de afectación fetal.

El título de 32 es considerado como **título crítico** que hace necesaria la intervención del obstetra y el inicio de los controles específicos de las gestantes isoimmunizadas. No obstante, con títulos  $\leq 128$  la afectación fetal es muy improbable, motivo por el que suele considerarse el título de 128 como el **título crítico de gravedad (probable afectación fetal)**.

La técnica de ELAT (Enzyme-Like Antiglobulin Technique), es una técnica alternativa a la titulación que permite cuantificar la cantidad de anticuerpo materno. Un título de 128 es equivalente a 15 U/ml, y por debajo de este valor tampoco suele haber afectación fetal.

▪ **SEGUIMIENTO DE LA GESTANTE Rh(D) NEGATIVO DE ALTO RIESGO**

Se consideran gestantes de alto riesgo:

- Las gestantes con **título de anti-RhD  $\geq 32$**
- Las gestantes en las que, independientemente del título del anticuerpo, se detectan **antecedentes** de:
  - Muerte fetal relacionada con el anticuerpo anti-RhD
  - Hidrops fetal en gestaciones anteriores
  - Anemia fetal/neonatal grave que exigió transfusión intraútero o exanguinotransfusión



Las gestantes de alto riesgo deben controlarse en un servicio de obstetricia especializado en la atención obstétrica y fetal para este tipo de gestaciones.

El principal objetivo del control y seguimiento de la gestante de alto riesgo es identificar lo más precozmente posible la aparición de una anemia fetal moderada o grave. El control obstétrico se fundamenta en el uso de las siguientes técnicas de exploración:

- **Ecografía**

La presencia de polihidramnios (ILA > 25 cm), y/o de un incremento del perímetro abdominal fetal >2 DS (desviaciones estándar), y/o de aumento del grosor placentario (>49 mm a partir del tercer trimestre) pueden ser signos indirectos de anemia.

Cuando el feto tiene una anemia grave, definida como hemoglobina por debajo de -4 DS respecto a la cifra que le correspondería de acuerdo con las semanas de gestación (**Tabla 3**), es casi constante la presencia de alguno de estos signos indirectos.

La presencia de hidrops se relaciona, indudablemente, con una anemia fetal grave (hemoglobina inferior a 5 gr/dl).

- **Estudio Doppler**

Se realizará con una periodicidad de 1-2 semanas (a partir de las 16-18 semanas de gestación), determinando el pico de la velocidad sistólica de la arteria cerebral media (PVS-ACM) (Anexo 6). Valores > 1,5 MoM se asocian de forma frecuente a anemia grave, mientras que valores inferiores a la mediana, la descartan (**Tabla 2**). Estudios iniciales de Mari y cols. reportaron una sensibilidad para una única determinación del 100% (95% IC 86-100) con una tasa de falsos positivos del 12% para la detección de anemia moderada-grave. Más tarde, Pretlove y cols. publicaron un amplio metaanálisis con una sensibilidad del 75,5% y una especificidad del 90,8% para la detección de anemia severa.

La valoración de la tendencia del PVS-ACM en lugar de una medición única, puede reducir la tasa de falsos positivos a menos del 5%. A partir de las 35 semanas pierde especificidad. Por todo ello, es conveniente su valoración conjunta con otros parámetros ecográficos y analíticos.

- **Cordocentesis**

Es el único sistema fiable y exacto para medir el grado de anemia fetal. La técnica tiene un riesgo de pérdida fetal de entre un 1-2%, y hasta en un 40% de casos habrá paso de hematíes fetales a la circulación materna que pueden agravar el grado de aloimmunización materna y de afectación fetal, por lo que su indicación debe individualizarse. La experiencia ha demostrado la buena tolerancia que los fetos demuestran ante situaciones de anemia, incluso severa, por ello sólo se indicará su realización cuando la edad gestacional sea < 35 semanas y se constate:

- PVS-ACM > 1,5 MoM más otros signos indirectos ecográficos de anemia
- PVS-ACM > 1,5 MoM con tendencia creciente

En el caso de que la cordocentesis se lleve a cabo, debe realizarse disponiendo de hematíes compatibles preparados para una eventual transfusión.

El estudio de la actividad lítica de un anticuerpo (**Anexo 5**) puede resultar especialmente útil en aquellas situaciones en las que habiendo alcanzado o superado el título crítico de gravedad no se detectan signos obstétricos indirectos de afectación fetal. El objetivo es disponer de la mayor información posible para valorar la conveniencia, o no, de realizar la cordocentesis.

▪ **Tratamiento de la gestante Rh (D) negativo de alto riesgo**

1. **Transfusión intrauterina (TIU) (Anexo 7).**

Tiene un riesgo de complicaciones por procedimiento del 3,1%, con una mortalidad fetal-neonatal del 1,6% (que se eleva al 5,6% en gestaciones de < 20 semanas). El objetivo será indicar la transfusión en fetos con anemia severa (hemoglobina inferior a -4 DS) no hidrópicos con edad gestacional < 35 s. La mayoría de autores recomiendan trasfundir si la hemoglobina fetal encontrada tras la cordocentesis es < 10 g.

2. **Seguimiento del feto transfundido e indicación de nuevas transfusiones.**

El objetivo será mantener un hematocrito fetal >25%. Para ello:

- a. Se realizará un control del PVS-ACM y una ecografía semanal
- b. Se valorará la realización de NST a partir de las 28 semanas
- c. Se realizará una nueva cordocentesis (fetos de <35s) y se valorará la necesidad de realizar una nueva transfusión de acuerdo con los siguientes criterios:
  - PVS-ACM. Después de una 1ª transfusión se utiliza el corte de 1,69 MoM, aunque su fiabilidad es menor. No se recomienda su utilización después de la 2ª transfusión, cuando del 66% al 100% de la sangre circulante es transfundida.
  - Estimación de la caída de la hemoglobina diaria de 0,4 g/dl/día, 0,3 g/dl/día, y 0,2 g/dl día tras la 1ª, 2ª y 3ª transfusión respectivamente.

▪ **Finalización de la gestación en la gestante Rh (D) negativo de alto riesgo**

El momento de finalizar la gestación en las gestantes de alto riesgo es un tema controvertido y en permanente discusión. La literatura al respecto es muy limitada. Se trata de prolongar la gestación el tiempo necesario hasta que la edad gestacional garantice la supervivencia del recién nacido.

▪ **Fetos transfundidos**

- 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.
- En casos de <35 semanas de gestación, se administrará la medicación necesaria para la maduración pulmonar fetal.

▪ **Fetos no transfundidos**

- En general a las 37-38 semanas
- A partir de las 35+0 semanas en los casos en que existe riesgo de anemia moderada o grave (PVS-ACM > 1,5 MoM o hidrops).
- En gestaciones < 35 semanas se valorará una cordocentesis y la indicación de transfusión.

▪ **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 las condiciones obstétricas, la necesidad de vigilancia con monitorización continua y el 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.

**II. GESTANTES ISOINMUNIZADAS PORTADORES DE OTROS ANTICUERPOS DISTINTOS AL ANTI-RhD**

En general, para los anticuerpos distintos al anti-RhD existe acuerdo en que los títulos inferiores a 32 no suelen conllevar afectación fetal, excepto en el caso de **anti-K** en que con títulos muy bajos puede producirse una afectación fetal grave. Esta diferencia radica en la capacidad de inhibición de la eritropoyesis fetal mostrada por los anticuerpos de esta especificidad. Por esta razón, las gestantes portadoras de anti-K deben considerarse de alto riesgo desde el momento en que se identifica el anticuerpo y, más aún, cuando el título es  $\geq$  a 8.



Después de anti-D y anti-K, los anticuerpos de especificidad anti-Rh (c) y, muy por detrás, los de especificidad anti-Rh (E) también pueden producir afectación fetal grave cuando se rebasa el título crítico de 32. En el caso de otros anticuerpos, si bien el riesgo de afectación fetal es menor y, habitualmente, de carácter leve-moderado, es importante conocer el significado clínico de cada anticuerpo para planificar el programa de control y seguimiento de la gestante más adecuado a cada caso.

El seguimiento obstétrico en las gestantes de alto riesgo con anticuerpos distintos al anti-RhD será superponible al mencionado para las portadoras de anticuerpos anti-RhD.

### **III. ANTECEDENTE DE HIDROPS EN UNA GESTACIÓN PREVIA O HIDROPS DE APARICIÓN PRECOZ**

Son casos de alta complejidad, debido a la temprana aparición de la anemia fetal (antes de las 20 semanas de gestación) que puede dificultar o impedir la realización de una transfusión intravascular intrauterina. Cada caso debe individualizarse, teniendo en cuenta las siguientes exploraciones y controles:

- El control de la gestante y del feto debe realizarse en una Unidad de alto riesgo desde el inicio de la gestación con una periodicidad de 1-2 semanas.
- Determinar el genotipo fetal en los casos en que sea factible, además del escrutinio de anticuerpos irregulares, la identificación y titulación del anticuerpo.
- Seguimiento con PVS-ACM desde la semana 16 de gestación.
- Se valorará, de forma individualizada, la posibilidad de realizar una plasmaféresis junto a la administración de inmunoglobulinas IgG ev a dosis altas, con el objetivo de alcanzar una semana gestacional en la que la transfusión sea de menor riesgo. En la semana 10 se realizarán dos procedimientos de plasmaféresis de 2000 ml con un intervalo de 48 h (días 1 y 3), seguido de la administración de gammaglobulinas a dosis de 0,4 g/Kg peso/día x 5 días (días 4 a 8). En caso necesario, y transcurridas tres semanas, se repetirá la plasmaféresis y la administración de inmunoglobulinas.
- Cordocentesis y posible transfusión si se observa la aparición de anemia fetal grave (mayor riesgo de muerte fetal si se realiza antes de las 20 semanas). Si técnicamente no es posible la transfusión intravascular, se debe contemplar como recurso la opción de una transfusión intraperitoneal.

En la **Figura 2** se muestra, a modo de resumen, el algoritmo de estudio de la gestante isoimmunizada.

## ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO

---

La gravedad de la EHFRN por isoimmunización Rh es variable, el 40% de los recién nacidos, no precisan tratamiento, el 10% necesita transfusiones intrauterinas, otro 10% transfusiones intrauterinas y adelantar el momento del parto, un 10% adelantar el parto y exanguinotransfusiones y el 30% llegan al final de la gestación pero necesitarán tratamiento postnatal.

### ANTECEDENTES PERINATALES

---

- Grupo sanguíneo materno y del RN. Títulos o concentración de anticuerpos anti-D maternos.
- Número de gestaciones previas y gravedad de la enfermedad por Rh.
- Hidropesía fetal previa y necesidad de exanguinotransfusión.
- Valoración prenatal de la gestación actual: hemoglobina fetal, transfusiones intrauterinas, ecografías, velocidades de flujo Doppler, edad gestacional, maduración pulmonar.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

- Palidez, ictericia, púrpura, petequias.
- Taquipnea, quejido, aleteo nasal, tiraje intercostal, tiraje subcostal, retracción esternal.
- Taquicardia, soplo cardíaco.
- Hídrops fetal: hepatoesplenomegalia, ascitis, edemas periféricos, derrame pleural, derrame pericárdico.
- Succión y dificultad con la alimentación, letargia, fiebre.
- Encefalopatía aguda bilirrubina: por inicialmente hipotonía, letargia, llanto agudo y problemas de succión. Posteriormente irritabilidad, hipertonía, fiebre y finalmente opistótonos y convulsiones.
- Encefalopatía crónica por bilirrubina (kernicterus): déficit intelectual, sordera neurosensorial, alteración de la mirada vertical, parálisis cerebral coreoatetósica, alteraciones dentales.
- Hiperbilirrubinemia neonatal grave: niveles >25 mg/dl (427,5 µmol/l), asociado a mayor riesgo de desarrollar disfunción neurológica porque atraviesa la barrera hematoencefálica, se une al tejido cerebral y causa neurotoxicidad.

## EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

---

- **En sangre de cordón:** Grupo sanguíneo y Rh. Test de Coombs Directo. Bilirrubina. Hemoglobina.
- **Al ingreso:** Hemograma. Bioquímica. Equilibrio ácido-base. Reticulocitos. Morfología eritrocitaria.
- **Radiografías:** Tórax y abdomen.
- **Controles de hemoglobina y bilirrubina:** cada 4-6 horas.

Podemos encontrar: anemia, reticulocitosis, macrocitosis, hiperbilirrubinemia, Test de Coombs Directo positivo.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

---

Con otras causas de ictericia neonatal y anemia hemolítica (tendrán Test de Coombs directo negativo), pero pueden coexistir:

- **Defectos de la membrana eritrocitaria:** esferocitosis hereditaria, eliptocitosis.
- **Defectos de enzimas eritrocíticas:** déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), déficit de piruvato quinasa.
- Síndrome de Gilbert.

## TRATAMIENTO

---

- **RN ESTABLE:**
  - Ingreso en la Unidad de Neonatología si títulos  $\geq 1/32$ .
  - Alimentación: lactancia materna.
  - Si se prevé exanguinotransfusión en un plazo inmediato, se dejará en dieta absoluta.
- **RN HIDRÓPICO:**
  - Estabilización inicial en Sala de Partos:
    - Intubación orotraqueal, ventilación y oxigenoterapia.
    - Acceso vascular (vena umbilical).
    - Corrección de la anemia (transfusión concentrado de hematíes).
    - Evacuación del líquido peritoneal o pleural.
  - Tratamiento de problemas concomitantes: hipoglucemia, trombocitopenia, CID, déficit de surfactante.

- Prevención y tratamiento de factores de riesgo de lesión cerebral (kernicterus).
  - o Prematuridad, anoxia, hipercapnia, acidosis, hiperosmolaridad, sepsis, hipotermia, evitar la administración de lípidos por vía endovenosa y medicamentos que desplacen la bilirrubina de los sitios de unión a la albúmina (diazepam...).

## **FOTOTERAPIA**

---

Las radiaciones lumínicas producen fotoisomerización de la bilirrubina con formación de fotobilirrubina o lumibilirrubina más hidrosoluble.

El máximo efecto se produce durante las primeras 24-48 horas y cuanto mayores son las cifras de partida. La piel oscura no altera su eficacia.

La fototerapia aumenta las pérdidas insensibles de la piel, se ha de mantener una hidratación adecuada oral o endovenosa, según tolerancia digestiva.

### **Indicaciones de fototerapia inmediata al ingreso:**

- Bilirrubina en sangre de cordón > 4 mg/dl (68,4  $\mu$ mol/l).
- RN hidrópico.
- Tratamiento prenatal (transfusiones intraútero).
- Hermano previo que requirió exanguinotransfusión.

### **Indicaciones para iniciar fototerapia en las primeras 24 horas de vida:**

- Incremento de bilirrubina  $\geq$  0.5 mg/dl/h (8.5  $\mu$ mol/l).
- Entre las 12 y 24 horas de vida:
  - o < 28 sem: si BT > 5 mg/dl (86 mcmol/l).
  - o 28-29 sem: BT 6-8 mg/dl (103-137 mcmol/l).
  - o 30-31 sem: BT 8-10 mg/dl (137-171 mcmol/l).
  - o 32-33 sem: BT 10-12 mg/dl (171-205 mcmol/l).
  - o  $\geq$  34 sem: BT 12-14 mg/dl (205-239 mcmol/l).
- A partir de las 24 horas de vida, según curvas de evolución de la bilirrubina en pretérmino o a término sumando 2 mg/dl (34.2  $\mu$ mol/L) a la bilirrubina obtenida.

### **Complicaciones de la fototerapia:**

- Deposiciones blandas, aumento de pérdidas insensibles, deshidratación, erupciones eritematosas, hipertermia, lesión retiniana.

## **TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES**

---

- Anemia grave (hematocrito < 25%) e hiperbilirrubinemia grave la exanguinotransfusión es preferible a la transfusión simple de hematíes.
- Anemia moderada a grave (hematocrito 25-35%) e hiperbilirrubinemia no severa, transfusión simple de hematíes, Rh negativo. Volumen: 15 ml/Kg.
- También se puede realizar transfusión de hematíes si se retrasa la realización de la exanguinotransfusión.

## **EXANGUINOTRANSFUSIÓN**

---

Si los niveles de bilirrubina persisten elevados por encima del umbral de exanguinotransfusión, a pesar de fototerapia, inmunoglobulinas e hidratación endovenosa.

### **Indicaciones de exanguinotransfusión inmediata al ingreso:**

- Criterios clínicos: mal estado general, palidez intensa, petequias, edemas, hepatoesplenomegalia importante, hídrops.
- Hemoglobina de cordón < 7,5 g/dl o hematocrito <25%.
- Bilirrubina de cordón > 4,5 mg/dl (77 µmol/l).
- Incremento de bilirrubina ≥ 0.5 mg/dl/h (8.5 µmol/l/h).

### **Indicaciones de exanguinotransfusión entre las 12 y 24 horas de vida:**

- < 28 sem: 11-14 mg/dl (188-239 mcmol/l).
- 28-29 sem: 12-14 mg/dl (205-239 mcmol/l).
- 30-31 sem: 13-16 mg/dl (222-274 mcmol/l).
- 32-33 sem: 15-18 mg/dl (257-308 mcmol/l).
- ≥ 34 sem: 17-19 mg/dl (291-325 mcmol/l).

### **Indicaciones de exanguinotransfusión a partir de las 24 horas de vida:**

- Según curvas de evolución de la bilirrubina en pretérmino o a término sumando 2 mg/dl (34.2 µmol/l) a la bilirrubina total obtenida.

### **Técnica de la exanguinotransfusión**

En la enfermedad hemolítica del RN se usará sangre RH negativo del mismo grupo que los hematíes del niño y compatible con el suero materno, consiste en sangre total reconstituida (hematíes + plasma fresco congelado), anticoagulada, irradiada y fresca, con hematocrito en rango de 50-60%).

Volumen de sangre: 170 ml/Kg (doble de la volemia: 2 x 85 ml por Kg).

- **Complicaciones de la exanguinotransfusión**

- Vasculares: embolización de aire o coágulos, trombosis.
- Cardíacas y circulatorias: arritmias, bradicardias, paro cardíaco, infarto de miocardio, sobrecarga de volumen.
- Respiratorias: apneas.
- Trastornos electrolíticos y metabólicos: hiperpotasemia, hipoglucemia, hiper/hiponatremia, hiper/hipocalcemia, hipomagnesemia, acidosis, alcalosis.
- Infecciosas: bacteriemia, otras infecciones, onfalitis.
- Trastornos de temperatura: hipotermia, hipertermia.
- Intolerancia digestiva, enterocolitis necrotizante.
- Alteraciones hematológicas: anemia, poliglobulia hipervolémica, trombocitopenia, neutropenia.
- Alteraciones inmunológicas: depresión inmunitaria, hemólisis por incompatibilidad sanguínea, reacción injerto contra huésped.
- Otras: introducción del catéter en cavidad abdominal por maniobras forzadas. Hemorragia digestiva por cambios hemodinámicos obstructivos, perforación del colon por necrosis local por microembolia retrógrada.

### **GAMMAGLOBULINA ENDOVENOSA**

---

Produce un bloqueo de los receptores Fc del sistema reticuloendotelial del RN y disminuye la hemólisis.

La primera administración debe ser tan pronto como sea posible después del nacimiento, una vez que se diagnostica hemólisis. Si se prevé exanguinotransfusión administrar la gammaglobulina al finalizarla.

Si los niveles de bilirrubina están aumentando a pesar de fototerapia intensiva o está a 2-3 mg/dl (34,2-51,3  $\mu\text{mol/l}$ ) del umbral de exanguinotransfusión.



Dosis de gammaglobulina EV: 1g/kg (en infusión continua duración 6 horas). Puede repetirse en 12 horas.

Efectos secundarios: fiebre, reacciones alérgicas, sobrecarga de líquidos.

## **FENOBARBITAL**

---

Valorar su administración en casos de hiperbilirrubinemia prolongada. El fenobarbital acelera la depuración de la bilirrubina al aumentar su captación por el hígado, su conjugación con la UDP-glucuroniltransferasa y la excreción de bilirrubina conjugada al incrementar el flujo de bilis, evitando el síndrome de bilis espesa.

La dosis de fenobarbital EV u oral: 5 mg/Kg/12 horas durante 3 días.

## **TRATAMIENTO DE LA ANEMIA TARDÍA**

---

La anemia tardía (hacia las 3-6 semanas) es una complicación frecuente de la enfermedad RH.

Es posible que las medidas que disminuyen la necesidad de exanguinotransfusión (fototerapia, gammaglobulinas) incrementen la incidencia de anemia tardía porque los anticuerpos y los eritrocitos sensibilizados permanecen más tiempo en la circulación.

Puede acompañarse de reticulocitosis.

Puede haber también anemia hiporregenerativa tardía con concentraciones bajas o nulas de reticulocitos circulantes, de 2 a 6 semanas tras el nacimiento, más frecuentes cuando han recibido transfusiones intrauterinas, por supresión de la eritropoyesis, a pesar de la persistencia de anticuerpos maternos y hemólisis activa.

Anemia tardía grave (hemoglobina < 7 g/dl) valorar transfusión sanguínea. Con cifras > 7 g/dl, solamente si está letárgico, dificultad con la alimentación, no aumento de peso adecuado.

El recuento de reticulocitos debe usarse junto con el estado clínico del niño y la cifra de hemoglobina para decidir si se requiere transfusión.

Si existe anemia tardía hiporregenerativa grave se puede realizar tratamiento con eritropoyetina recombinante humana:

- Dosis: 250 U/kg/dosis por vía subcutánea, 3 veces por semana, durante 3-5 semanas.
- Suplementos de sulfato ferroso: 2-4 mg/Kg/día vía oral a iniciar según patrón metabólico de hierro.

## **ANEXOS**

---

### **Anexo 1. Determinaciones analíticas**

#### ***La solicitud de pruebas inmunohematológicas y la identificación de las muestras***

Las solicitudes para la realización de determinaciones analíticas deben estar bien cumplimentadas y contener toda la información necesaria (antecedentes clínicos, transfusionales y obstétricos de la gestante) para que el laboratorio pueda interpretar correctamente los resultados analíticos.

Las solicitudes y las muestras necesarias deben estar correctamente identificadas, incluyendo los requisitos siguientes: apellidos y nombre, fecha de nacimiento y número unívoco de identificación. Los datos identificativos de las muestras y de la solicitud deben ser concordantes.

#### ***Tipaje Rh (D)***

Se recomienda emplear un reactivo monoclonal (IgM) que no reaccione con las variantes DVI, de manera que las gestantes portadoras de esta variante sean catalogadas como Rh (D) negativo.

Las muestras deben examinarse por duplicado, a menos que se emplee un equipo automatizado con transferencia electrónica de los resultados.

El test directo de la antiglobulina no debe utilizarse en las muestras de gestantes que son o aparentan ser Rh (D) negativo.

Si la intensidad de la aglutinación obtenida no se corresponde con la esperada para muestras RhD positivo (3+, 4+) con el reactivo de tipaje empleado habitualmente, o se observan discordancias en los resultados cuando se emplea más de un reactivo anti-RhD, se recomienda catalogar la muestra de forma provisional como Rh (D) negativo, hasta que un laboratorio de referencia determine de forma inequívoca el carácter Rh (D) positivo o negativo de la misma.

Los profesionales implicados en el programa profiláctico antenatal deben de informar a la gestante de que es portadora de un grupo Rh(D) negativo y, como tal, potencial candidata a recibir la profilaxis con gammaglobulina anti-D de acuerdo con el calendario previsto. También se recomienda que estos profesionales dispongan de "Guías de indicación de la gammaglobulina anti-D" en las que se establezcan de forma clara las diferentes indicaciones, las dosis y las vías de administración de la misma. Finalmente, es aconsejable que se provea a las candidatas a recibir profilaxis de un carnet o ficha en el que se indique de modo evidente su grupo sanguíneo Rh (D) negativo.

### ***Escrutinio e identificación de anticuerpos irregulares***

El objetivo debe ser detectar los anticuerpos (Acs) clínicamente significativos que pueden afectar al feto o que pueden exigir la selección de hematíes de fenotipo compatible en el caso de que una transfusión fuera necesaria para la madre y/o el feto o recién nacido.

Los anticuerpos de clase IgM no pueden producir afectación fetal, solo los de clase IgG pueden atravesar la placenta y reaccionar con los hematíes fetales favoreciendo su destrucción.

La técnica de la antiglobulina indirecta (Coombs indirecto) con incubación a 37°C es la técnica de elección para el escrutinio e investigación de Acs irregulares antieritrocitarios.

El escrutinio de Acs irregulares con hematíes tratados enzimáticamente no aporta ningún valor adicional.

La titulación anti-A y/o anti-B no es necesaria porque no permite predecir el riesgo de EHFRN por incompatibilidad ABO materno-fetal.

En los hematíes empleados para el escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) deben estar representados los siguientes antígenos: C, c, D, E, e, K, k, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>, S, s, M, N, Le<sup>a</sup>.

Es recomendable que una célula de escrutinio sea R<sub>1</sub>R<sub>1</sub> y otra R<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, y que los antígenos Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>, S y s estén presentes en forma homocigota en una de las células.

No deben efectuarse mezclas de diferentes hematíes para su empleo en el EAI.

No es imprescindible que los antígenos Cw, Kp<sup>a</sup> y Lu<sup>a</sup> estén presentes en las células de escrutinio, si bien los dos primeros son capaces de producir, ocasionalmente, afectación fetal grave, por lo que es deseable que como mínimo estén representados en alguna de las células del panel de identificación.

### ***Titulación del anticuerpo***

La titulación se realizará en diluciones dobles (1 en 2, 1 en 4, etc) del plasma en PBS con la técnica indirecta de la antiglobulina.

La titulación de los anticuerpos de especificidad anti-RhD se debe realizar, preferentemente, con células R<sub>2</sub>R<sub>2</sub>. Por el contrario, las restantes especificidades deben titularse con hematíes en los que el antígeno se exprese en forma heterocigota.

El título del anticuerpo es el valor absoluto que corresponde a la última dilución con la que se ha obtenido un resultado positivo (1+). Por ejemplo, un título 32 indica que en la dilución 1 en 32 se ha obtenido un resultado positivo de 1+.

Se deben intentar minimizar las diversas variables que pueden afectar a la determinación del título del anticuerpo, empleando siempre la misma técnica, con el mismo soporte (tarjeta, tubo, microplaca), las células del mismo fenotipo y, si es posible, realizada por la misma persona.

### ***Anti-D pasivo versus anti-D inmune***

Cuando se administra la gammaglobulina anti-D, el anti-D pasivo va a ser detectado en el EAI. En estos casos no es posible diferenciar entre un anti-D pasivo y un anti-D inmune. La vida media del anti-D pasivo es de aproximadamente 3 semanas, pero su presencia puede ser detectada, dependiendo de la sensibilidad de la técnica, hasta 3 o más meses después.

Si se demuestra que la gestante ha recibido gammaglobulina anti-D en las 8 semanas precedentes, y el anticuerpo es débil, probablemente se trata de un anticuerpo pasivo.

Si no hay evidencia de administración de gammaglobulina anti-D en las semanas previas, se aconseja monitorizar el anticuerpo cada 4 semanas hasta la semana 28, y cada 15 días después de la semana 28:

- Si el anticuerpo se va debilitando progresivamente e, incluso, desaparece, cabe pensar que se trata de un anticuerpo pasivo.
- Por el contrario, si el título se mantiene o incrementa, hay que pensar en un anticuerpo de origen inmune.
- Si siguen existiendo dudas respecto a la naturaleza del anticuerpo, se recomienda mantener el programa profiláctico antenatal.

### ***Anti-D+C versus anti-G***

El antígeno RhG está presente en la mayoría de los hematíes Rh (D) positivo o Rh (C) positivo, por lo que un anticuerpo de especificidad anti-RhG muestra un patrón de reactividad propio de una especificidad anti-D+C. En las gestantes en las que se detecta una reactividad anti-D+C debe asegurarse que la especificidad anti-D está realmente presente para decidir si procede o no la administración profiláctica con gammaglobulina anti-D. Un resultado anti-D+C puede en realidad corresponder a 5 posibilidades: D+C, D+G, D+C+G, C+G o solo G. En los tres primeros casos no será necesaria la administración de gammaglobulina anti-D y, por el contrario habrá que administrarla en los dos últimos.

Estos casos deben ser remitidos a un laboratorio de referencia que pueda discriminar la verdadera especificidad presente en el plasma de la gestante.

## **Anexo 2. Profilaxis de la isoimmunización RhD**

Está indicada la administración de gammaglobulina anti-D en las **gestantes Rh (D) negativo**, no aloimmunizadas, portadoras de un feto RhD positivo, en las siguientes situaciones:

1. 300 µcgrs dentro de las 72 horas siguientes al parto de un feto Rh (D) positivo.
2. 300 µcgrs a las 28 semanas de gestación si se ha comprobado que el feto es Rh (D) positivo o en su defecto si se tiene la certeza de que el padre es Rh (D) positivo, o bien se desconoce el grupo Rh (D) del padre.
3. Una dosis de 300 µcgrs durante la primera mitad del embarazo en todas las mujeres que sufren un aborto espontáneo o inducido, embarazo ectópico o hemorragia vaginal de probable origen uterino.

Durante el primer trimestre una dosis de 50 µcgrs podría ser suficiente.

En algunos países no se realiza esta administración si se trata de un aborto no complicado o en caso de hemorragia vaginal leve y no dolorosa.

4. Dosis de 300 µcgrs en todas las exploraciones que comporten riesgo de hemorragia transplacentaria (HTP): biopsia de corion, amniocentesis, funiculocentesis, versión cefálica externa, traumatismo abdominal, etc.

Durante el primer trimestre una dosis de 50 µcgrs. sería suficiente.

5. Se recomienda realizar un test de Kleihauer o una técnica equivalente siempre que exista sospecha de una HTP durante la gestación o el postparto (por ejemplo, placenta previa o abruptio placentae) para ajustar la dosis de gammaglobulina anti-D, que deberá aumentarse si se detectan más de 30 ml de sangre fetal.

### **Anexo 3. Análisis del genotipo Rh (D) fetal y de otros genotipos**

El genotipo Rh (D) fetal puede determinarse en el ADN obtenido a partir de amniocitos, vellosidades coriónicas y plasma materno. Sin embargo, las dos primeras fuentes de obtención de ADN exigen realizar técnicas invasivas que conllevan un riesgo de interrupción del embarazo y de reinmunización materna. Por el contrario, el análisis a partir del plasma materno elude estas complicaciones manteniendo un nivel de sensibilidad y de fiabilidad próximo al 100%.

Este análisis puede realizarse a partir de las 12 semanas de gestación, pero es más habitual que se lleve a cabo al final del segundo trimestre o al inicio del tercero, siempre antes de las 28 semanas, cuando los niveles de ADN fetal son superiores. El resultado de la prueba permite seleccionar a las gestantes candidatas a recibir la dosis profiláctica de gammaglobulina anti-D (gestantes Rh (D) negativo no isoimmunizadas y portadoras de un feto Rh (D) positivo) que representan aproximadamente el 60% de todas las gestantes Rh (D) negativo.

En la gestante isoimmunizada, el análisis del genotipo RhD fetal permite confirmar o desmentir la incompatibilidad materno-fetal y planificar el seguimiento de la gestación que corresponda a cada caso.

La tecnología empleada más habitualmente es la PCR cuantitativa a tiempo real, con sondas específicas para una o varias regiones del gen *RHD*. El patrón de amplificación detectado mediante esta técnica cuantitativa permite distinguir fácilmente la amplificación del ADN de origen fetal respecto a una posible amplificación de un gen *RHD* silente materno, una circunstancia que se da en población caucásica con una frecuencia relativamente baja (2-3%), pero que aumenta significativamente si se analiza población multiétnica. Este hecho obliga a implementar una estrategia de genotipaje en la que el diseño de las regiones del gen *RHD* que se analicen en el ADN del plasma materno permita distinguir los alelos *RHD* silentes mayoritarios en población de raza negra.

Actualmente también es posible realizar la determinación de los genotipos fetales Rh (c), Rh (E) y Kell en los fetos de madres portadoras de los correspondientes anticuerpos. En estos casos es preferible que la determinación se realice a partir de las 16 semanas de gestación cuando la ratio de falsos negativos se estima en menos de un 1%.



#### **Anexo 4. Determinaciones analíticas en el padre**

El estudio del fenotipo paterno puede ser útil para predecir la probabilidad de que el feto herede el antígeno incompatible con la madre en los casos de gestantes portadoras de anticuerpos clínicamente significativos.

La posibilidad de conocer el genotipo Rh (D) fetal en plasma materno hace innecesario el estudio paterno, al igual que con las especificidades anti-c, anti-E y anti-K para las que cabe la posibilidad de determinar el correspondiente genotipo fetal Rh (c), Rh (E) y Kell en plasma materno.

En el caso de otras especificidades, sí que puede estar indicado el estudio del fenotipo paterno para predecir la probabilidad de que el feto herede el correspondiente antígeno. Si el padre es heterocigoto, habrá un 50% de posibilidades de que cada hijo herede el antígeno incompatible con la madre.

En parejas con incompatibilidad RhD que solicitan consejo genético antes de abordar una nueva gestación es factible el estudio de la zigosidad del alelo *RHD* en un laboratorio de referencia para deducir si el padre es homocigoto o heterocigoto para el antígeno RhD.

### **Anexo 5. Pruebas funcionales para predecir el grado de afectación fetal**

Algunos de los factores que inciden en la gravedad de la EHRN, más allá de la concentración o del título del anticuerpo materno, pueden ser evaluados utilizando ensayos celulares que miden la capacidad de estos anticuerpos para promover las interacciones entre los hematíes y los monocitos, o entre los hematíes y los linfocitos K.

- La adherencia y fagocitosis de los hematíes por los monocitos son medidas con la técnica conocida como **MMA (monocyte monolayer assay)** o actividad fagocítica mononuclear. La fiabilidad de los resultados parece depender en gran manera de la subclase de inmunoglobulina implicada, y se han descrito falsos positivos asociados a la presencia de anticuerpos que contienen mayoritariamente IgG3.
- La lisis de los hematíes inducida por monocitos o linfocitos K es evaluada con las técnicas de **M-ADCC o K-ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity assays with monocytes or K lymphocytes) o Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo**. Con la técnica de M-ADCC se valora la interacción de los hematíes sensibilizados con anti-D IgG y el receptor Fc $\gamma$ I; y con la técnica de K-ADCC se valora la interacción con el receptor Fc $\gamma$ III. Asimismo, con la primera técnica se detectan preferentemente anticuerpos IgG3, y con la técnica de K-ADCC es posible detectar diferencias funcionales entre diferentes anticuerpos monoclonales humanos anti-D IgG1 que son indistinguibles en los ensayos que utilizan monocitos. En Holanda se emplea de manera habitual la técnica de M-ADCC para predecir el grado de afectación fetal.
- La respuesta metabólica de los monocitos en presencia de hematíes sensibilizados se mide con la técnica de CLT (Chemiluminescence) o de **Quimioluminiscencia**. Esta técnica se ha venido empleando ordinariamente en el Reino Unido con la ventaja, respecto a las técnicas descritas anteriormente, de no requerir isótopos radiactivos.

En general, los ensayos funcionales pueden ayudarnos a predecir el riesgo de afectación fetal ante especificidades poco comunes o de significado clínico incierto, y en el caso de los anticuerpos anti-D pueden estar indicados en los casos en los que habiendo alcanzado el título crítico de 128 no existen signos indirectos de afectación fetal. Un resultado que muestre ausencia de capacidad lítica en el anticuerpo materno puede servir de apoyo al obstetra para mantener una actitud conservadora y evitar exploraciones invasivas innecesarias en ese momento.

### **Anexo 6. Metodología de la medición del PVS-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 más alto.
- Evitar comprimir el cráneo fetal puesto que se pueden afectar las velocidades.
- La velocidad de la ACM se expresa en centímetros por segundo (cm/s) y se traduce a múltiplos de la mediana (MoM) de acuerdo a la tabla de Mari (**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 del PVS- ACM > 1.5 MoM se recomienda confirmarlo a las 24 horas.

## **Anexo 7. Metodología de la transfusión intrauterina intravascular**

- Debe solicitarse el consentimiento informado a la gestante.
- La sangre a transfundir tiene que ser del grupo 0 negativo, compatible con cualquier anticuerpo presente en el suero de la madre, procedente de un donante seronegativo para CMV o leucorreducida por filtración, irradiada y concentrada a un hematocrito situado entre el 75- 85%.
- Maduración pulmonar fetal si la gestación es de > 24 semanas (betametasona: 12 mg/24 h 2 dosis).
- Ecografía previa con valoración del trayecto intrahepático de la vena umbilical e inserción placentaria del cordón, estimación del peso fetal y de la longitud cervical.
- Monitorización fetal continua.
- Nifedipino (Adalat, 20 mg) via oral o sublingual si cérvix < 15 mm.
- Aunque no hay datos sobre su valor, algunos clínicos administran antibiótico de rutina (Cefazolina 2 g ev en suero de 100 mL) en vía periférica 1 hora antes del procedimiento.
- En caso de que la gestante presente ansiedad puede administrarse 1-2 mg de Midazolam ev.
- Previamente a la cordocentesis se prepara la vía de infusión de la sangre. Una jeringa de 50 ml cargada con sangre y montada en un perfusor. Se conecta distalmente a una llave de 3 pasos, con un alargue que se conecta a la aguja de punción.
- Inmovilización fetal mediante instilación de Besilato de atracurio (0,4 mg/kg de peso fetal estimado). Se puede mezclar en la misma jeringa fentanilo (2 µg/kg peso fetal estimado para sedación), especialmente si se realiza punción intrahepática. Producen inmovilización durante 1-2 horas.
- La cordocentesis puede realizarse en la vena umbilical en su trayecto intrahepático (menor riesgo de bradicardia y hemorragia) o en asa libre. Se tiene que tener en cuenta que, en placentas anteriores, la punción transplacentaria facilita el procedimiento, pero agrava el grado de aloinmunización.
- Hemograma fetal en el primer ml de sangre fetal en EDTA, asegurándose de que no esté diluida en líquido amniótico.
- Determinación del grupo ABO/Rh (D) fetal y Coombs directo en el segundo ml de sangre fetal.
- Se considera indicada la transfusión intrauterina si la Hb fetal encontrada está por debajo 10 gr/dl.

- Se calcula la cantidad de sangre a transfundir en función del hematocrito que se desea alcanzar, del hematocrito encontrado, del hematocrito transfundido y del volumen fetoplacentario estimado según las siguientes fórmulas:

$$\text{Vol. transfundido (mL)} = \text{Vol. Fetoplacentario}^* (\text{mL}) \times (\text{Hto deseado} - \text{Hto encontrado})$$

---

*Hto de la sangre transfundida*

$$*\text{Volumen fetoplacentario (mL)} = 1.046 + \text{PFE (en gr)} \times 0,14$$

- Debido a que la corrección de la anemia grave se asocia a profundos cambios hemodinámicos, en fetos de <24 semanas de gestación, el objetivo del hematocrito es alcanzar tras la primera TIU un valor por debajo del 25%, repitiéndose en pocos días (2-3) una segunda TIU para alcanzar un hematocrito en rangos normales. En fetos hidrópicos también será conveniente una TIU inicial de menor volumen, que se repetirá en unos días, para reducir el riesgo de descompensación. Después de las 24 semanas, el objetivo de hematocrito post-transfusional será del 40-50%.
- La transfusión se realiza bajo control ecográfico continuado, en el que deberá visualizarse el trayecto de la aguja y la entrada de la sangre en el torrente circulatorio fetal en forma de turbulencia. 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.
- Comprobación del hematocrito final, después de infundir 2 ml de suero fisiológico en dirección a la aguja.
- TNS post-procedimiento a partir de las 24 semanas.
- Reposo 24 h post procedimiento.
- Control ecográfico a las 24 h.

### **Anexo 8. Metodología de la transfusión intrauterina intraperitoneal**

Permite un acceso indirecto a la circulación fetal, al producirse la absorción de líquidos y células a través de los linfáticos subdiafragmáticos y conducto torácico. Es probable que esta absorción sea menor en casos de fetos hidrópicos. Debe considerarse como una alternativa a la transfusión intravascular en los casos en que no sea posible realizar ésta por la posición fetal desfavorable o la precoz edad gestacional.

El volumen transfusional (en ml) se calcula restando 20 a la edad gestacional en semanas y multiplicando por 10. Se ha de evitar un exceso de presión intra-abdominal que pueda comprometer la circulación de la vena umbilical. La sangre se absorberá en un período de 7-10 días.

El procedimiento se realiza con control ecográfico continuo. Algunas de las complicaciones descritas son infusiones accidentales en colon o espacio retroperitoneal y hematomas de pared abdominal.



**Tabla 1. Riesgo de EHFRN según la especificidad del anticuerpo y grado de afectación fetal previsible.** El riesgo se considera Alto cuando la probabilidad es superior a un 50%; Medio, cuando la probabilidad está comprendida entre el 10% y el 50%; Bajo, cuando la probabilidad está comprendida entre el 1% y el 10%; Muy bajo, cuando la probabilidad es inferior al 1%. Se considera afectación leve cuando sólo se requiere fototerapia, y afectación moderada-grave cuando es necesaria la transfusión (intraútero, exsanguinotransfusión, neonatal). (Tabla adaptada de la publicada por de Haas M et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn. Vox Sanguinis 2015; 109: 99-113).

<b>ABO</b>	Bajo riesgo, en general afectación moderada, ocasionalmente grave en el recién nacido!
<b>Rh</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>D</b></li> <li>• <b>c</b></li> <li>• E</li> <li>• Otros antígenos Rh</li> </ul>	<p><b>Alto riesgo</b>, de moderada a grave</p> <p><b>Alto riesgo</b>, de moderada a grave</p> <p>Riesgo medio, moderada, puede ser grave</p> <p>No es frecuente, riesgo medio, moderada y, ocasionalmente, grave</p>
<b>Kell</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>K</b></li> <li>• Otros antígenos Kell</li> </ul>	<p><b>Alto riesgo</b>, de moderada a muy grave</p> <p>No es frecuente, riesgo medio, moderada y, ocasionalmente, grave</p>
<b>Duffy</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>Fy^a / Fy^b</math></li> </ul>	Riesgo medio, afectación moderada
<b>Kidd</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>Jk^a / Jk^b</math></li> </ul>	Bajo riesgo, rara afectación
<b>MNS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• M,N,S,s</li> <li>• Otros antígenos MNS</li> </ul>	<p>Bajo riesgo, muy excepcionalmente grave</p> <p>Bajo riesgo, muy excepcionalmente grave</p>
<b>Otros antígenos de otros sistemas</b>	Riesgo muy bajo, muy excepcionalmente, grave
<b>I, Le, P<sub>1</sub>, Lu, Yt</b>	No riesgo, porque la expresión de los antígenos es muy débil

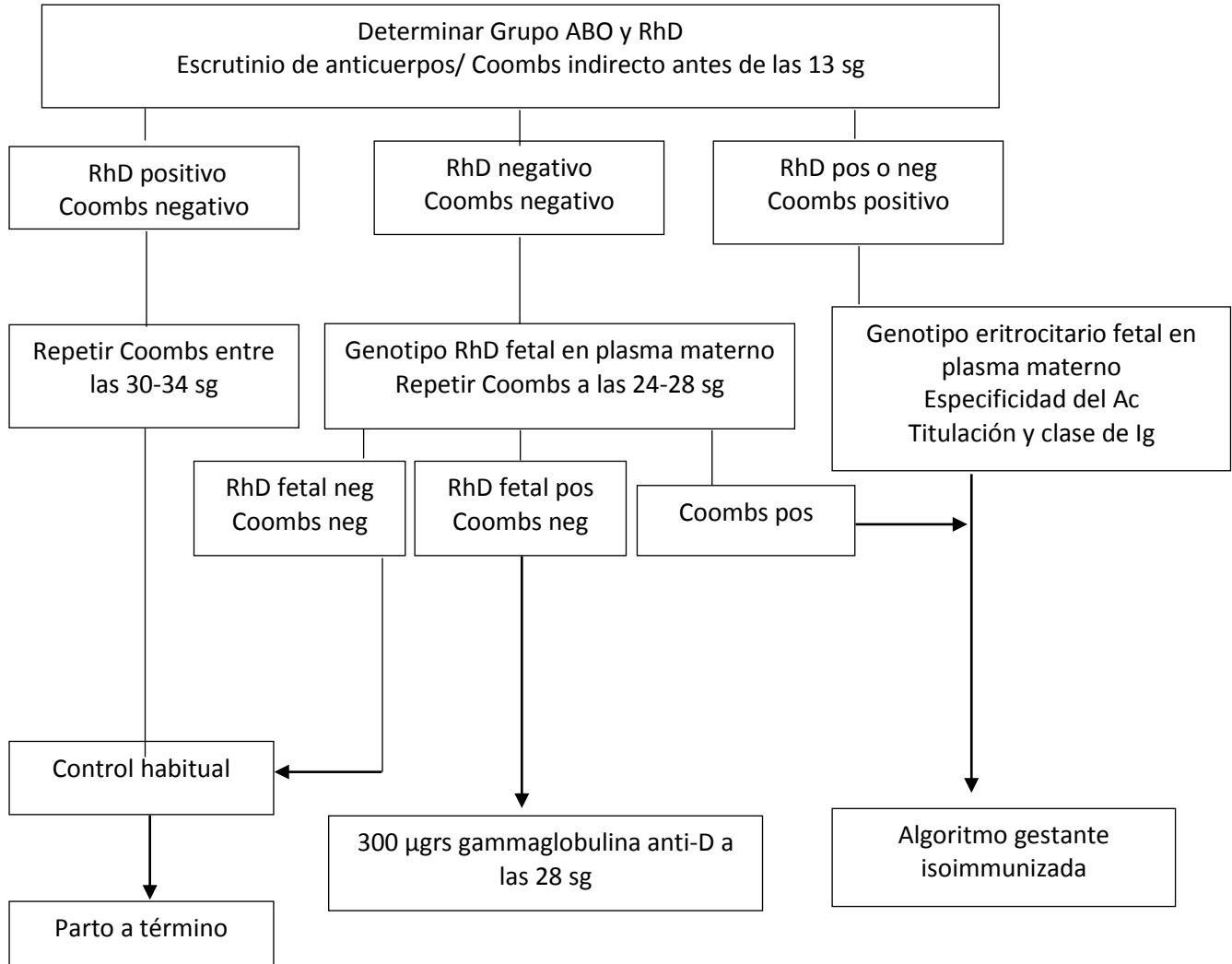
**Tabla 2. Valores de la VS-ACM correspondientes a 1.5 MoM para cada semana gestacional en el diagnóstico no invasivo de la anemia fetal (Mari G. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25: 323-330).**

<u>SG</u>	<u>Mediana</u>	<u>1,5 MoM</u>
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

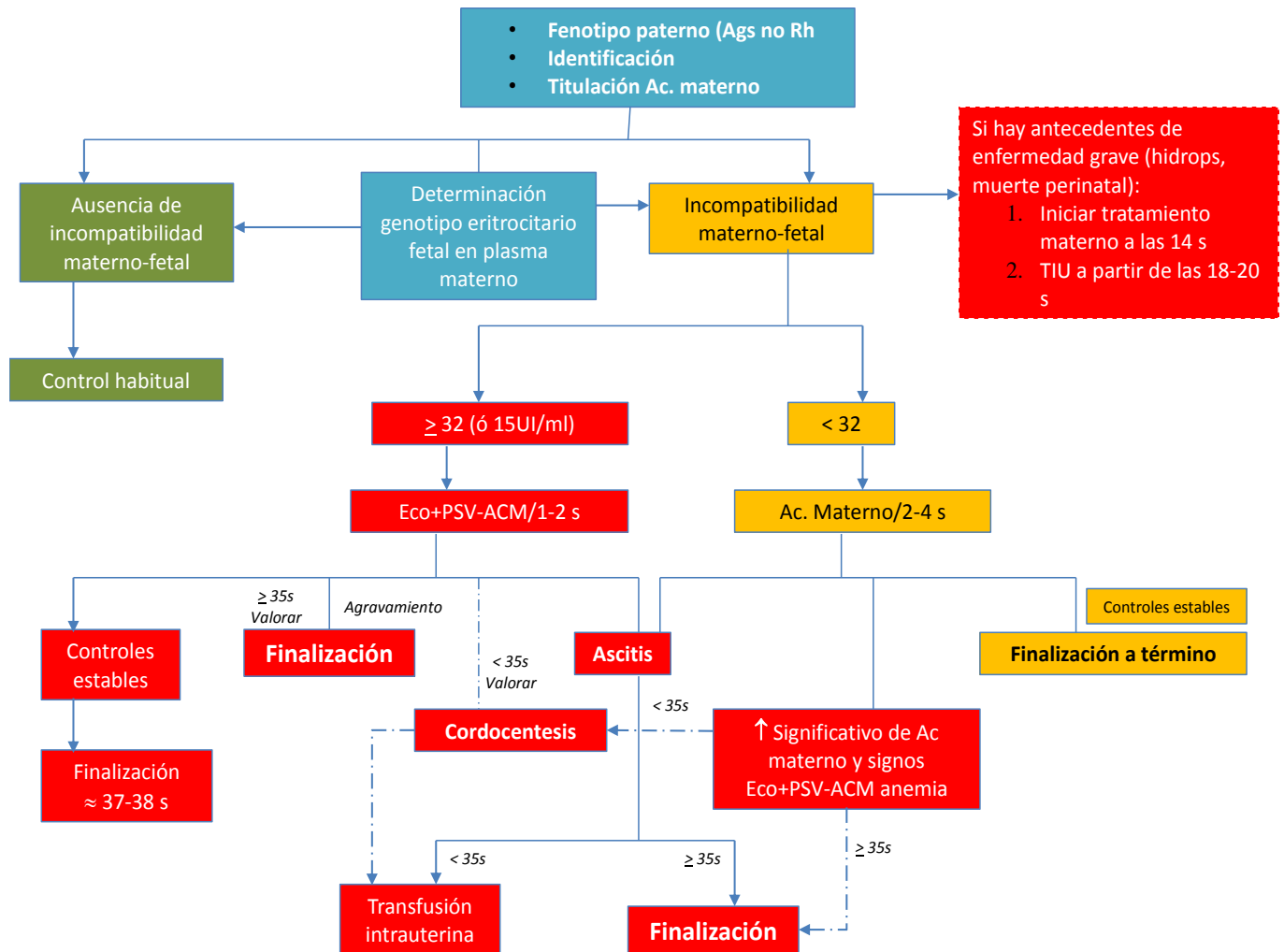
**Tabla 3. Concentración de Hb fetal correspondiente a la media para cada semana gestacional y a -2SD, -4SD, y -6SD, valores límite para definir la anemia fetal leve, moderada y severa. (Scheier M et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 432-436).**

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

Figura 1. Algoritmo de estudio en todas las gestantes



**Figura 2. Algoritmo de estudio en la gestante isoimmunizada**



## **REFERENCIAS**

Moise KJ, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2012; 120(5): 1132-9.

De Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE. Hemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sanguinis* 2015; 109: 99-113.

Dajak S, Stefanovic V, Capkun V. Severe hemolytic disease of fetus and newborn caused by red blood cell antibodies undetected at first trimester screening (CME). *Transfusion* 2011; 25: 111-24.

De Haas M, Finning K, Massey E, Roberts DJ. Anti-D prophylaxis: past, present and future. *Transfus Med* 2014; 24: 1-17.

White J, Qureshi H, Massey E, Needs M, Byrne G, Daniels G et al. Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy. *Transfus Med* 2016; 26(4): 246-63.

Webb J, Delaney M. Red Blood Cell Alloimmunization in the Pregnant Patient. *Transfusion Medicine Reviews* 2018; 32: 213–9.

Daniels G, Poole J, de Silva M, Callaghan T, Maclennan S, Smith N. The clinical significance of blood group antibodies. *Transfus Med* 2002; 12: 287-95.

Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R et al. Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D- pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. *Transfusion* 2012; 52: 752-8.

Daniels G, Finning K, Martin P. Noninvasive fetal blood grouping: present and future. *Clinics Lab Med* 2010; 30: 431-42.

Minon JM, Gerard CH, Chantraline F, Nisolle M. Anti-D prophylaxis reviewed in the era of foetal RHD genotyping. *J Blood Disord Transfus* 6: 302. Doi:10.4172/2155-9864.1000302: 1-6.

Mari G, Deter RL, et al. Non invasive diagnosis diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses (Level II-1) *N Engl J Med* 2000;342: 9-14.

Pretlove SJ, Fox CE, Khan KS, Kilby MD. Noninvasive methods of detecting fetal anemia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2009;116:1558-67.

Zimmerman R, Carpenter RJ Jr, Durig P, Durig P, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunization: a prospective multicenter trial with intention- to- treat (level II-2) *BJOG* 2002;109:746-52.



Linderburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM et al. Long -term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of fetus/newborn: the LOTUS study (Level II-2) Am J Obstet Gynecol 2012;206:141.e1-8.

Scheier M, Hernández-Andrade E, Carmo A, Dezerega V, Nicolaidis KH. Prediction of fetal anemia in Rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23: 432-36.

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

National Institute for health and care excellence (NICE). High-throughput non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype. 2016. nice.org.uk/guidance/dg25.

Moise KJ. Overview of Rhesus D alloimmunization in pregnancy. In: MHMC (Ed). Up to date. Retrieved October 2018. From <https://www.uptodate.com / contents / overview-of-rhesus-d-alloimmunization-in-pregnancy-search-overview>.

Management of alloimmunization during pregnancy. Practice Bulletin. No. 192. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2018; vol 131.

Sperling JD; Dahlke JD, Sutton D, et al, Prevention of RhD Alloimmunization: A Comparison of Four National Guidelines. Am J Perinatol 2018; 35:110.

Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka, C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, Trudinger B. ISUOG practice guidelines: Use of Doppler ultrasonography in obstetrics. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2012; 41(2): 233–9.

Darlene A Calhoun. Postnatal diagnosis and management of hemolytic disease of the fetus and newborn. UpToDate. Dec 2018.

Ronald J Wong. Vinod K Bhutani. Clinical manifestations of unconjugated hyperbilirubinemia in term and late preterm infants. UpToDate. Jan 2019.

Ronald J Wong. Vinod K Bhutani. Treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in term and late preterm infants. UpToDate. Dec 2018.

Vinod K Bhutani. Ronald J Wong. Hyperbilirubinemia in the preterm infant (less than 35 weeks gestation). UpToDate. Dec 2018.

Clinical Guideline 98.1 (Neonatal jaundice). NICE 2016.



**Responsable del protocolo:** J Parra<sup>2</sup>; E Muñiz-Diaz<sup>1</sup>

J Parra<sup>2</sup>, C Dominguez<sup>2</sup>, O Alejos<sup>2</sup>

MJ García<sup>3</sup>, G Ginovart<sup>3</sup>

**1** Laboratorio de Inmunohematología. Banc de Sang i Teixits. Barcelona.

**2** Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

**3** Unidad de Neonatología. Hospital de Sant Pau. Barcelona.