

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA PERINATAL

1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Hemolítica Perinatal (EHP) es el desarrollo de anemia fetal o neonatal secundaria a un fenómeno de hemólisis de origen inmunológico. Es consecuencia de una isoimmunización materna (desarrollo de anticuerpos hacia un antígeno presente en otros individuos de la misma especie pero ausente en el individuo) contra antígenos de membrana de los hematíes fetales, en respuesta a un contacto previo con el antígeno.

1.1 Grupos sanguíneos implicados

El grupo antigénico principalmente implicado en la generación de anticuerpos maternos es el Rh, que comprende Dd, Cc y Ee. Otros grupos potencialmente generadores de isoimmunización materna son Kell, Duffy, Kidd, MNSs, lutheran y Diego. Sin embargo, sólo algunos de estos grupos se asocian a EHP grave.

El principal anticuerpo implicado en la mayoría de casos de EHP es el **anti D**. Otros grupos que pueden estar asociados a EHP, aunque con menor frecuencia, son el C y el Kell. El resto de grupos son causa muy infrecuente de isoimmunización, y sólo de forma muy excepcional pueden asociarse a EHP.

1.2 Causas de isoimmunización

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

- Hemorragia feto materna
- Transfusiones de sangre y hemoderivados
- Intercambio de agujas o productos contaminados por sangre (Drogadictos)
- Transplantes de órganos

2. PREVENCIÓN DE ISOINMUNIZACION MATERNA ANTI-D

2.1 Prevención ante un evento sensibilizante.

Se consideran eventos sensibilizantes:

- Parto o Cesárea (En presencia de un Neonato Rh (D) +)
- Aborto
- Embarazo Molar
- Muerte de un gemelo en el curso de una gestación
- Procedimientos invasivos (Biopsia Corial, Amniocentesis, Cordocentesis, Fetoscopia, etc)
- Embarazo ectópico
- Versión cefálica externa
- Trauma abdominal
- Hemorragia ante parto

En gestantes embarazadas Rh (D)– no sensibilizadas, debe administrarse una dosis intramuscular de **300 microgramos de Gammaglobulina anti D en las primeras 72 horas del proceso sensibilizante.**

* En episodios de hemorragias feto-maternas graves (Gestaciones múltiples, DPPNI, extracción manual de placenta, traumas maternos), se puede ajustar la dosis de acuerdo a la estimación de la hemorragia feto materna mediante citometría de flujo, si el laboratorio lo permite. De acuerdo a estos resultados se administraran 20 microgramos de gammaglobulina anti D por mililitro de hemorragia feto- materna.

2.2. Prevención rutinaria en el embarazo

En la semana 28 de gestación se aplicara una dosis de 300 microgramos de Gammaglobulina anti D a todas las madres Rh(D) -, y su pareja sea Rh(D) +.

3. SEGUIMIENTO DE LA GESTANTE NO ISOINMUNIZADA

- A todas las pacientes embarazadas se les determinara GS y Coombs indirecto en la primera visita.
- Si RhD negativas:
 - solicitar GS del padre
 - Coombs indirecto en 1ª visita, semana 28 (Previo a Gammaglobulina), semana 36 y postparto.

4. ISOINMUNIZACION MATERNA

El protocolo descrito se refiere y ha sido validado en isoimmunización anti-D. En general, para el resto de grupos, y en casos de isoimmunización comprobada, las definiciones y actitud son las mismas, con la excepción del grupo Kell en lo referido a los títulos de anticuerpos (ver más adelante).

4.1 Diagnostico y clasificación de riesgo

La paciente que presente titulaciones positivas de Coombs indirecto, sin importar la titulación, será considerada como isoimmunizada y requiere control en una unidad especializada.

Son considerados **antecedentes de alto riesgo**:

- Muerte fetal inexplicada o debido a isoimmunización.
- Hidrops fetal en embarazos anteriores.
- Antecedente de Anemia fetal/ neonatal grave (Transfusión in útero o Exanguinotransfusión).

4.2 Paciente de bajo riesgo:

Títulos bajos (<1:32) de Coombs indirecto: no asociados con enfermedad fetal o neonatal.

4.3 Paciente de alto riesgo:

- Títulos altos (1:32 o superior) de Coombs indirecto
- Presencia de 1 o más antecedentes de alto riesgo, independientemente de Coombs.
- isoimmunización a grupo Kell (cualquier título de anticuerpos se considerará de alto riesgo)

5. SEGUIMIENTO DE LA GESTANTE ISOINMUNIZADA

5.1 Bajo riesgo:

- Coombs cada mes y en el tercer trimestre cada dos semanas (si >1:32 pasar a alto riesgo).
- En caso de amniocentesis genética, valorar genotipo sanguíneo fetal
- Valorar finalización entre las 37 -40 semanas de gestación.
- Conducta Obstétrica habitual

5.2 **Alto riesgo:**

El principal objetivo del control es identificar lo más precozmente el desarrollo de anemia fetal.

5.2.1. Estudios de genotipo fetal: si el feto es Rh (-) no tiene sentido continuar control estricto, por lo que se propondrá estudio del genotipo fetal mediante amniocentesis (evitando el paso transplacentario) en los siguientes casos:

- Antecedente de Isoinmunización Grave por debajo de las 20 semanas
- Amniocentesis por otros motivos en paciente con antecedentes de isoinmunización.

* No se realiza cuando existe certeza de que el padre del feto es Homocigoto.

5.2.2. **Títulos de anticuerpos:**

Tienen una función fundamentalmente diagnóstica. Una vez han superado el nivel crítico (1:32), los títulos siguientes no se utilizarán para las decisiones clínicas.

5.2.3. **Ecografía y Doppler:**

Es el método principal de control y seguimiento fetal en la gestante isoinmunizada catalogada como de “ Alto riesgo” según este protocolo.

Periodicidad de **realización semanal** (a partir de las 18 semanas) , determinando:

- Medición de la Velocidad máxima en la arteria cerebral media (ACM)
- Presencia de cualquier signo hidropico o Hidrops establecido.
- Volumen de Líquido Amniótico (ILA)

Una vez el feto presente elevación de la velocidad máxima en la Arteria Cerebral Media (Vmax-ACM) o presente signos hidrópicos, se considera que el feto presenta anemia moderada o grave. El ILA es un signo orientativo (puede utilizarse para extremar control) pero no condiciona la conducta.

Metodología de la medición de la velocidad de ACM:

- Feto en reposo y madre en apnea durante la medición de la Vmax.
- Visualización del polígono de Willis con Doppler color.
- Es necesario aumentar la imagen, de forma que la ACM más cercana al transductor ocupe mas del 50% de la pantalla. La ACM debe ser visualizada en toda su longitud.
- El cursor es localizado cercano al 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 ángulo.
- Las ondas (Aproximadamente 5-15) deben ser similares en morfología y se debe medir el pico sistólico mas alto.
- La medición debe realizarse al menos en 2 ocasiones y tener resultados similares.
- La velocidad de la ACM se expresa en centímetros por segundo (cm/seg) y se traspone a múltiplos de la mediana (MoM) de acuerdo a la tabla de **Mari et al. (Ver Referencia 1)**

5.2.4. Amniocentesis (Densidad óptica en líquido amniótico 450):

En la actualidad no indicada en el control rutinario. Puede utilizarse en situaciones concretas:

- Antecedente de alto riesgo pero velocidad de ACM normal: amniocentesis en la misma semana que hizo aparición el Hidrops o se realizó la cordocentesis en el embarazo anterior.
- Gestación > 35 semanas con diagnóstico reciente (especialmente si diagnóstico tardío y malos antecedentes) cuando la ACM pierde especificidad.

Metodología: Se realiza análisis espectral del LA a 450nm y se grafica en la **Curva de Queenan (Referencia 2)**.

5.2.5. Cordocentesis:

Indicada hasta las 35 semanas, si sospecha de anemia fetal grave:

- Vmax-ACM MoM > 1.5
- Feto Hidropico.
- Densidad óptica en LA en "Zona de riesgo de muerte intrauterina" entre las 18-35 semanas.

a) Indicación de transfusión intrauterina: hematocrito fetal < 30% (o dos desviaciones Estándar para edad gestacional, si se dispone de curvas – **Mari et al**)

(Ver protocolo de Cordocentesis y transfusión intrauterina).

b) Seguimiento del feto transfundido e indicación de nuevas transfusiones

- Valoración semanal por Unidad especializada en Medicina Fetal
- Control de Vmax- ACM y Ecografía semanal
- Realización de NST 2 veces por semana (Por encima de las 28 semanas)
- Indicación de nueva cordocentesis (fetos de <35s*): en general la caída de Hto fetal es de 1% diario después de la 1ª transfusión, pero varía notablemente en las siguientes, por tanto la decisión de nueva transfusión se tomará en base a una combinación de:
 - estimación de caída de Hto fetal
 - ACM: valor crítico 1.5 MoM

*(si >34.6 semanas finalización gestación)

5.2.6 Finalización de la gestación en gestante isoimmunizada de alto riesgo.

a) Indicación

-Fetos Transfundidos: 35-37 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. Idealmente los más cercano posible a las 37 semanas.

-Fetos no transfundidos:

- En general se considera a las 37 semanas de edad gestacional.
- Si Hidrops o amniocentesis en "Zona de riesgo de muerte intrauterina": a partir de las 35 semanas (antes 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 tendrá 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.

SITUACIÓN ESPECIAL: ANTECEDENTE DE HIDROPS FETAL O MUERTE FETAL POR DEBAJO DE LA SEMANA 20

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

- Tipificación de Grupo sanguíneo fetal (si padre heterocigoto)
- Se puede valorar de forma individualizada la posibilidad de Plasmaferesis e Inmunoterapia. En semana 10 dos plasmaferesis 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 plasmaferesis y las gammaglobulinas en tres semanas.
- Amniocentesis para delta DO450 Semana 14 a 18 **Grafica de Queenan**
- Seguimiento con Velocidad de ACM desde la semana 18 de gestación
- Cordocentesis y posible transfusión en caso de ACM alterada (Mayor riesgo si es por debajo de las 20 semanas)

REFERENCIAS:

1. **Queenan** JT, Tomai TP, Ural SH, King J. Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in Rh-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks gestation. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1370-6.
2. **Mari** G, for the collaborative group for Doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red cell alloimmunization. NEJM 2000;342:9-14.

Ultima revisión

Julio de 2003