

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA FETO Y DEL RECIÉN NACIDO POR INCOMPATIBILIDAD RH

Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn due to Rh Incompatibility

Blanca Herminia Cruz Basantes ^(1,2)
blancahcrz@hotmai.com

Paulina Robalino ⁽¹⁾
p.robalino@esPOCH.edu.ec

Augusto Ernesto Rojas Cruz ⁽²⁾
augusrojasCruz@hotmail.com

Monica Julieth Espinoza Tello ⁽²⁾
mjulieth97@gmail.com

Lino Arturo Rojas Pérez ^(1,2) *
linoarojas@hotmail.com

Lino Arturo Rojas Cruz ⁽²⁾
lino91_rojas001@hotmail.com

Andrés Eduardo Rojas Cruz ⁽²⁾
andresrojasCruz@hotmail.com

Alexander Expósito Lara ⁽¹⁾
expositolaraalexander@yahoo.com

⁽¹⁾ Facultad de Salud Pública, Carrera de Medicina, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1.5, código postal 060106, Riobamba, Ecuador.

⁽²⁾ ProSalud Medical Center, Jacinto González 1951 y Rey Cacha, Código postal 060101, Riobamba, Ecuador.

Autor de correspondencia:

Correo electrónico: linoarojas@hotmail.com, teléfono: 0991898083

RESUMEN

Introducción: La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido por incompatibilidad Rh es un trastorno hemolítico que puede causar anemia grave, por la formación de anticuerpos anti Rh D positivo en una gestante Rh negativo; la administración de inmunoglobulina anti D disminuye el riesgo de aloinmunización. **Objetivo:** determinar el manejo más adecuado en mujeres gestantes Rh negativo para prevenir la aloinmunización materno perinatal. **Metodología:** la pregunta clínica que se utilizó en base al formato PICO, que facilitó la búsqueda de información es: ¿Cuál es el manejo en las gestantes Rh negativo, para prevención de la aloinmunización materno fetal?, La búsqueda de información científica se realizó en las bases biomédicas DynaMed, UpToDate, PubMed y Web of Science. **Resultados:** se encontraron 730 artículos, luego de aplicar los filtros, descartar artículos duplicados y artículos que no están dentro de los criterios de inclusión, se utilizan 33 artículos en esta investigación como fuente de información. **Discusión:** Si una persona Rh negativa se sensibiliza, formará anticuerpos anti Rh D positivo durante toda su vida y pondrá en riesgo a sus hijos si son del grupo sanguíneo Rh D positivo, por lo tanto, es fundamental ante un evento con riesgo de aloinmunización, se debe administrar inmunoglobulinas anti D para prevención de la aloinmunización. **Conclusiones:** La aloinmunización es una complicación grave y se puede prevenir con la administración de inmunoglobulinas anti D en lo posible dentro de las primeras 72 horas de un evento sensibilizante.

Palabras claves: *eritroblastosis fetal, isoimmunización Rh, recién nacido.*

ABSTRACT

Introduction: Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh incompatibility is a hemolytic disease that can cause severe anaemia due to the formation of anti-Rh D-positive antibodies in a Rh-negative pregnant woman. Administration of anti-D immunoglobulin reduces the risk of alloimmunization. **Objective:** To determine the most appropriate management in Rh-negative pregnant women to prevent maternal perinatal alloimmunization. **Methodology:** The clinical question, formulated in accordance with the PICO format, enabled a targeted and efficient information search. What is the recommended course of action for the management of Rh-negative pregnant women to prevent maternal-fetal alloimmunization? The search for scientific information was conducted in the following biomedical databases: DynaMed, UpToDate, PubMed and Web of Science. **Results:** A total of 730 articles were identified. Following the application of filters, the removal of duplicate articles and the exclusion of articles not meeting the inclusion criteria, 33 articles were selected as sources of information for this research project. **Discussion:** It is important to note that if an individual with negative Rh status is sensitized, they will form anti-Rh D positive antibodies throughout their lifetime. This can potentially place their Rh D positive blood group children at risk. It is therefore vital to administer anti-D immunoglobulins in order to prevent alloimmunization during an event where there is a risk of alloimmunization. **Conclusions:** It is important to note that alloimmunization can be a serious complication. However, this can be prevented with the administration of anti-D immunoglobulins, ideally within the first 72 hours of a sensitizing event.

Keywords: *erythroblastosis, fetal, Rh isoimmunization, infant, newborn.*

1. Introducción

La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido por incompatibilidad Rh, es un trastorno hemolítico que puede ocasionar anemia grave, producida por la presencia de anticuerpos maternos de una gestante Rh negativa contra los glóbulos rojos fetales Rh D positivos; estos anticuerpos son principalmente inmunoglobulina (Ig) del tipo G y también Ig M producidas por la madre, pero solamente las Ig G tienen la capacidad de atravesar la placenta y afectar al feto, causando hemólisis, y como consecuencia de la misma se produce anemia que puede ser tan grave que pone en riesgo la salud del feto y del recién nacido (RN), y que incluso puede llevar a la muerte. La Ig M no atraviesa la placenta por su elevado peso molecular(1,2).

El sistema del grupo sanguíneo Rh contiene más de 50 antígenos, de los cuales los más frecuentes son los antígenos D, C, c, E, e que inducen anticuerpos. Las personas que poseen y expresan el gen del antígeno D, se conocen como Rh positivos, y si este gen está ausente o no se expresa fenotípicamente se denominan Rh negativos(1,3).

Los antígenos Rh se localizan en la membrana de los glóbulos rojos y son proteínas transmembrana no glicosiladas(3).

Existen variantes del antígeno D denominado D débil, D parcial o Du, que pueden estimular la formación de anticuerpos contra el antígeno D en personas Rh negativos(1,3).

Las gestantes Rh negativas pueden formar anticuerpos como las Ig G, llamados también anticuerpos anti D, luego de estar expuestos a tan solo 0.1 mL de eritrocitos o eritrocitos fetales del grupo Rh positivo, es decir que tengan o expresen el antígeno D. Estas Ig G tienen la capacidad de atravesar la placenta y llegan a la sangre del RN y se fijan a los glóbulos rojos fetales para posteriormente producir hemólisis que lleva a la anemia y a complicaciones en el feto y en el RN. Se conoce que se forman diferentes tipos de Ig G, como Ig G1 que es de bajo poder hemolítico y que generalmente puede atravesar la placenta a partir de las 18 semanas de gestación, en cambio la Ig G3 puede atravesar la placenta la mayoría de veces a partir de las 28 semanas, la cual tiene un alto poder hemolítico y es la principal responsable de la hemólisis luego del nacimiento(1,2,4,5).

La aloinmunización, conocida también como isoimmunización es la formación de anticuerpos contra el antígeno D (Rh positivo) en una persona Rh negativa, y mientras mayor sea el número de antígenos D que ingresan en el torrente sanguíneo de una persona Rh negativa, mayor será el número de anticuerpos que se producirán; estos anticuerpos generalmente son Ig G(6).

Los eventos que pueden llevar a mayor riesgo de aloinmunización durante el embarazo se conocen como eventos sensibilizantes, en los cuales cierta cantidad de sangre Rh positiva del feto puede llegar al torrente sanguíneo materno y causar la formación de anticuerpos contra los antígenos fetales(1).

Cuando se producen estos anticuerpos maternos pueden atravesar la barrera placentaria e ingresar al torrente sanguíneo fetal y adherirse a los glóbulos rojos para formar un complejo antígeno – anticuerpo que posteriormente será reconocido por el sistema retículo endotelial del feto, principalmente en el bazo, donde se producirá la hemólisis de los glóbulos rojos fetales, causando lo que se conoce como enfermedad hemolítica perinatal, conocida también como enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido(1,6).

La enfermedad hemolítica puede llevar a complicaciones graves en el feto y en el RN como anemia, anasarca, hidrops fetal, hiperbilirrubinemia, kernícterus, por lo tal motivo, es fundamental evitar que se produzca la aloinmunización, porque si ello ocurre la gestante formará los anticuerpos que se producirán durante toda la vida y afectarán en menor o en mayor grado al feto y al RN del grupo sanguíneo Rh positivo(7).

La manera más adecuada de disminuir el riesgo de aloinmunización en una gestante Rh negativo es la administración de Inmunoglobulina anti D en lo posible dentro de los tres primeros días luego de un evento sensibilizante(8,9).

El objetivo de esta revisión fue determinar el manejo más adecuado en mujeres gestantes Rh negativas para que no se produzca la aloinmunización materno perinatal.

La pregunta clínica que facilitó la búsqueda de información científica es ¿Cuál es el manejo más adecuado para la prevención de la aloinmunización en gestantes con grupo sanguíneo Rh negativo?

2. Metodología

En esta investigación no sistemática narrativa la pregunta clínica que se utilizó en base al formato PICO, que facilitó la búsqueda de información es: ¿Cuál es el manejo en las gestantes Rh negativas para prevención de la aloimmunización materno fetal?; la población (P) gestantes con grupo sanguíneo Rh negativo, la intervención (I) manejo adecuado, la comparación (C) manejo inadecuado, y el resultado (O) es la prevención de la aloimmunización.

La búsqueda de información científica se realizó en el mes de febrero y marzo de 2024 en las diferentes bases científicas.

Se realizaron diferentes pasos en este proceso:

1. Bajo el formato PICO elaboración de la pregunta de investigación.
2. Búsqueda de información científica en bases de datos biomédicas como DynaMed, UpToDate, PubMed y Web of Science.
3. Los términos de búsqueda en UpToDate: maternal fetal alloimmunization
4. Los términos de búsqueda en DynaMed: maternal fetal alloimmunization
5. Los términos de búsqueda en PubMed: ("Rh Isoimmunization"[MeSH] OR "Rh Negative"[All Fields]) AND ("Pregnancy"[MeSH] OR "Pregnant"[All Fields]) AND ("management"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "immunoglobulin"[All Fields]).
6. Los términos de búsqueda en Web of Science: ("Rh negative" AND "pregnancy") AND ("management" OR "treatment" OR "antenatal care" OR "immunoglobulin")
7. Selección de estudios utilizando los criterios de inclusión determinados.
8. Revisión de la información científica.
9. Análisis y síntesis de la información.
10. Presentación de los resultados obtenidos

Criterios de inclusión:

1. Publicaciones de los últimos cinco años (desde 2019 hasta la actualidad).
2. En idioma inglés o español.
3. Publicaciones en el texto completo.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Publicaciones anteriores al 2019
2. Información no relevante para la investigación

3. Información sin evidencia científica adecuada.

Las principales fuentes de información revisadas incluyen estudios clínicos aleatorizados, metaanálisis, revisiones sistemáticas.

3. Resultados.

En la base de datos UpToDate se empleó las palabras materno fetal alloimmunization y se utilizaron 8 artículos que tienen relación con el tema

Para la búsqueda en DynaMed se utilizó maternal fetal alloimmunization y se utilizaron 4 documentos que tienen relación directa con el tema

Se realizó una búsqueda avanzada en la base de datos PubMed utilizando los términos MeSH: ("Rh Isoimmunization"[MeSH] OR "Rh Negative"[All Fields]) AND ("Pregnancy"[MeSH] OR "Pregnant"[All Fields]) AND ("management"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "immunoglobulin"[All Fields]). Esta estrategia de búsqueda arrojó un total de 683 resultados. Posteriormente, se aplicaron filtros para restringir los resultados a artículos de acceso abierto publicados en los últimos cinco años y disponibles en idioma inglés o español; esto redujo el número a 17 publicaciones pertinentes, se excluyó un artículo que no era aplicable al tema de estudio, resultando en 16 artículos seleccionados para su uso.

Para la búsqueda en Web of Science se colocó ("Rh negative" AND "pregnancy") AND ("management" OR "treatment" OR "antenatal care" OR "immunoglobulin") y se obtuvo 35 documentos, se colocó filtro 2019 a 2024, tipo de documento artículos de acceso abierto, idioma inglés obtuvo 7 documentos, de los cuales se eliminan uno por no corresponder con el tema y uno por estar duplicado, se utilizan 5 documentos

En la búsqueda total de información se encontraron 730 artículos en las bases de datos consultadas, luego de aplicar los filtros referidos, descartar artículos duplicados y artículos que no están dentro de los criterios de inclusión, se utilizan 33 artículos científicos en esta investigación como fuente de información.

4. Discusión.

Toda mujer gestante Rh negativo, si su feto es Rh positivo tiene riesgo de aloimmunizarse durante

el embarazo, por lo tanto, es fundamental que en su primera consulta prenatal se realice la investigación de anticuerpos maternos contra el grupo sanguíneo Rh positivo (antígeno D), así sea su primer embarazo, debido que una persona puede sensibilizarse (formar anticuerpos contra el antígeno D), no solamente durante el embarazo, sino de otras formas como el haber compartido agujas contaminadas con sangre Rh positiva sobre todo en drogadictos, transfusiones sanguíneas recibidas no valoradas adecuadamente el Rh, trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas no coincidentes con el Rh D. Además se ha evidenciado que cierta cantidad de sangre materna puede ingresar a la circulación fetal sobre todo durante el parto, y si la madre es Rh positivo heterocigoto y el feto es Rh negativo, existe riesgo de que ese RN pueda sensibilizarse y formar anticuerpos anti D; a esta teoría se la conoce como el efecto o teoría de la abuela(1,10,11).

La investigación de los anticuerpos maternos, Ig G contra el Rh positivo se realiza a través de la determinación de la prueba conocida como Coombs indirecto, la cual determina la presencia de los anticuerpos maternos contra el antígeno D disueltos en el plasma sanguíneo materno. Esta prueba se recomienda realizar en la primera consulta prenatal, y si es negativa y no existe ningún factor de riesgo de sensibilización, se debe repetir a las 28 semanas y durante el trabajo de parto o parto(1,12).

Los eventos sensibilizantes, es decir que tienen riesgo de producir el ingreso de sangre fetal Rh positiva a la circulación materna y provocar la aloinmunización (formación de anticuerpos contra el antígeno D de los glóbulos rojos), son principalmente los sangrados obstétricos de la primera mitad del embarazo como abortos, embarazo ectópico, mola hidatiforme; sangrados obstétricos de la segunda mitad del embarazo como placenta previa, desprendimiento normoplacentario, vasa previa y ruptura uterina; además todos los procedimientos invasivos obstétricos como biopsia de las vellosidades coriales, cordocentesis, amniocentesis; también si se produce un óbito fetal, traumatismo abdominal materno, versión cefálica externa, partos y cesáreas(1,13,14).

La hemorragia fetal materna puede producir aloinmunización materna si las células sanguíneas fetales contienen y expresan antígenos diferentes al sistema inmunológico materno, produciendo

formación de anticuerpos contra estos antígenos fetales extraños para la madre(2,15).

La prevalencia del grupo sanguíneo Rh negativo que significa la ausencia del gen D o el gen D que no se expresa fenotípicamente varía de acuerdo a las diferentes poblaciones. La población blanca europea o norteamericana representa el 15 %, negros o afroamericanos el 8 %, indios el 5 %, nativos americanos del 1 al 2 %, japoneses el 0.5 %, chinos memores del 0.3 %. En cuanto al grupo sanguíneo Rh D (positivo) el 40 % son homocigotos (DD) y un 60% con heterocigotos (Dd)(1,16).

El sistema de los grupos sanguíneos CDE incluye cinco antígenos que son proteínas de los eritrocitos C, c, D, E y e. Los genes que codifican el Rh D y el RhCE se localizan en el brazo corto del cromosoma 1, y se heredan sin depender de los otros genes del grupo sanguíneo(1).

A los 38 días post fecundación o a las 7 semanas con 3 días de gestación tomando en cuenta desde el primer día de la fecha de la última menstruación, el antígeno D se expresa como parte de la membrana de los eritrocitos y si existe ingreso de sangre con este antígeno D a la circulación materna Rh negativo, el sistema inmunológico materno puede producir anticuerpos anti D que son Ig G, que podrían atravesar la membrana placentaria e ingresar al torrente sanguíneo fetal y opsonizar los eritrocitos fetales, que posteriormente serán fagocitados por los macrófagos del bazo y producir hemólisis y anemia fetal. Esta formación de anticuerpos anti D se conoce como aloinmunización; y la hemólisis de los eritrocitos fetales a consecuencia de la opsonización de estos eritrocitos por anticuerpos maternos se conoce como enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido o enfermedad hemolítica perinatal(1,4).

La gravedad de la anemia fetal o neonatal está directamente relacionada con la cantidad de anticuerpos maternos Ig G que atravesaron la placenta e ingresaron en el torrente sanguíneo fetal(17).

Cuando se produce la anemia, el hígado fetal que es un órgano que dentro de sus funciones tiene la de formar proteínas como la albúmina, disminuye su producción porque se convierte en un órgano principalmente hematopoyético para compensar la anemia producida. Esta menor producción de albúmina disminuye la presión coloidosmótica a nivel plasmático llevando a causar edema fetal que puede ser tan intenso produciendo anasarca o inclusive hidrops fetal y el mayor riesgo de

muerte fetal intrauterina. A nivel cardiovascular la anemia producida por la hemólisis lleva a hipoxia tisular que puede complicarse con falla cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva y mayor riesgo de compromiso del bienestar fetal y posterior riesgo de muerte fetal(7,18).

Cuando se produce la hemólisis (destrucción de los glóbulos rojos), se fragmenta la hemoglobina que es una proteína conjugada formada por el grupo hemo que es un pigmento y la globina que es una proteína. La globina se degrada y sus aminoácidos pueden ser reutilizados por el feto para formar nuevas proteínas; en cambio sobre el hemo actúa la enzima hemo oxigenasa y la transforma en biliverdina, sobre éste compuesto actúa la enzima biliverdín reductasa y le convierte en bilirrubina indirecta, llamada también no conjugada, que es liposoluble (soluble en lípidos); la bilirrubina indirecta ingresa al hepatocito y luego por acción del sistema de glucoronconjugación es convertido en bilirrubina directa, la cual sale a través de la bilis hacia el duodeno. Cuando se produce hemólisis aumentan las bilirrubinas, principalmente la indirecta o no conjugada. La bilirrubina indirecta circula en el plasma sanguíneo unido a la albúmina, pero cuando sobrepasa la capacidad de unión con la albúmina la bilirrubina indirecta queda libre provocando hiperbilirrubinemia, la cual puede atravesar la barrera hematoencefálica porque es liposoluble y al fijarse en el tejido nervioso causa kernícterus, llevando a lesión y disfunción cerebral que puede dejar lesiones cerebrales muchas veces irreversibles, o inclusive causar la muerte(1,19).

La prevalencia de la aloinmunización en la gestación está entre 0.5 – 0.9 %. Si la gestante Rh negativo no recibe profilaxis con Ig Anti D y si el feto es ABO compatible con la madre, tiene la probabilidad de un 16 % de desarrollar aloinmunización; pero si el feto presenta incompatibilidad ABO con la madre, el riesgo de aloinmunización es de aproximadamente el 2 % cuando no ha recibido profilaxis con Ig anti D(1).

El diagnóstico de aloinmunización se basa en la detección de anticuerpos anti D presentes en sangre materna; y la identificación de estos anticuerpos indican que el feto está en riesgo de presentar una enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido, pero no que se haya presentado al momento o que ocurrirá posteriormente(1,20).

La prueba de Coombs indirecta es el método más utilizado actualmente para determinar la presencia de anticuerpos maternos anti D, y generalmente se reporta como título que es la dilución más alta

en la que ocurre la aglutinación de los glóbulos rojos Rh D con los anticuerpos materno anti D. Un título \leq a 1:4 puede encontrarse en casos en la que una gestante haya recibido Ig anti D como profilaxis ante un evento sensibilizante; pero un título $>$ a 1:4 generalmente es porque ha ocurrido una aloinmunización(1,21).

Un título crítico se lo define como el título relacionado con el mayor riesgo de desarrollar anemia grave e hidrops fetal. Se considera un título de 1:16 a 1:32 como un valor crítico para el desarrollo de estas complicaciones(7,22).

Los títulos evaluados en la madre son pruebas de detección, no de diagnóstico de anemia fetal grave, y deben suspenderse su valoración cuando han llegado al valor crítico \geq 1:16; pero el valor de estos títulos se asocia con complicaciones fetales como la anemia grave que puede ser evaluada mediante la utilización de la velocimetría Doppler de la arteria cerebral media. Esta valoración generalmente se recomienda después de la 20 semanas de gestación en el primer embarazo afectado y se puede realizar según la opinión de expertos cada una a dos semanas para verificar el grado de anemia fetal(3,7).

Es frecuente que cada embarazo posterior al primer embarazo afectado por la aloinmunización, presente una enfermedad del feto y del recién nacido más grave y a una menor edad gestacional(7).

En caso de anemia fetal grave la recomendación es una transfusión sanguínea intrauterina con sangre O Rh negativo, compatible con cualquier anticuerpo presente en el suero de la madre(7,23).

Las personas Rh negativas tienen el riesgo de formar anticuerpos Anti D si están expuestas a eritrocitos Rh D positivos. La administración generalizada de Ig anti D luego de un evento sensibilizante, ha reducido el riesgo de aloinmunización(4,24).

La Ig anti D se elabora a partir de plasma combinado que poseen títulos altos de anticuerpos Ig G contra los glóbulos rojos que tienen un Rh D positivo. Actualmente para su elaboración la mayoría de las veces se utiliza plasma de donantes masculinos Rh negativos, a quienes se les administra eritrocitos D positivos para que generen anticuerpos anti D. Hasta el momento no existe Ig anti D sintética para uso clínico(4,25,26).

La administración de 50 microgramos (mcg) de inmuno globulina anti D, tiene la capacidad de bloquear y suprimir la respuesta inmune de hasta 2.5 mL de glóbulos rojos fetales o 5 mL de sangre total fetal Rh D positiva. Y la administración de 300 mcg, tiene la capacidad de bloquear y suprimir la respuesta inmune de hasta 15 mL de glóbulos rojos fetales o 30 mL de sangre total fetal Rh D positiva. Por lo tanto, si se produce un evento sensibilizante antes de las 7 semanas y 3 días, como hasta esa edad gestacional no se expresa el antígeno D en la membrana de los glóbulos rojos embrionarios, no amerita la administración de Ig anti D, pero si el evento sensibilizante se produce a partir de las 7 semanas y 3 días, hasta las 12 semanas, el paso de sangre es en poca cantidad, por lo que recomiendan como dosis de la Ig anti D solamente 50 mcg por vía intramuscular (IM), pero si no se puede conseguir esa dosis, se puede administrar los 300 mcg IM. Si el evento sensibilizante se produce desde la semana 13 hasta el parto la dosis recomendada de Ig anti D es de 300 mcg IM(4,21,27).

Siempre antes de la administración de la Ig anti D, se recomienda la realización del examen de Coombs indirecto, que determina si esa persona formó o no anticuerpos anti D. Si el Coombs indirecto es negativo, se le debe administrar la profilaxis con Ig anti D en lo posible dentro de las primeras 72 horas luego de un evento sensibilizante; pero si no fue posible en esa etapa se puede administrar la Ig anti D hasta los 28 días post evento, por supuesto con una menor efectividad(4,28).

Si el Coombs indirecto es positivo, no se debe administrar la Ig anti D porque esa persona ya se sensibilizó, es decir ya formó anticuerpos anti D, porque el objetivo de la administración de la Ig anti D es evitar que se formen dichos anticuerpos(4,29).

Como recomendación durante el control prenatal se sugiere que en la primera consulta prenatal, en las pacientes Rh negativo se investigue la formación de anticuerpos anti D, a través del examen de Coombs indirecto; si este examen es negativo y no existe ningún evento sensibilizante, debe repetirse el Coombs indirecto a las 28 semanas de gestación, y si es negativo a esa edad gestacional el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) sugiere la administración de 300 mcg de Ig anti D intramuscular como dosis profiláctica. La vida media de la Ig Anti D es de 24 días. Si se produce un evento sensibilizante durante este tiempo, no se debe administrar ninguna dosis adicional(4,16).

En Reino Unido se recomienda que a las 28 semanas y a las 34 semanas de gestación se realice una prueba de Coombs indirecto y si es negativa se administre 100 mcg de Ig anti D IM como profilaxis; en cambio en Canadá recomiendan a las 28 y a las 34 semanas se realice la prueba de Coombs indirecta, y si el resultado es negativo, se administre de 100 a 120 mcg IM(4).

Cuando una gestante recibió dosis profiláctica con Ig anti D a las 28 semanas, puede presentar títulos anticuerpos anti D en la gestación a término con valores $\leq 1:4$, pero si el valor es $\geq 1:8$ probablemente es porque se produjo aloinmunización(4,27).

Luego del parto se recomienda realizar la determinación de grupo sanguíneo al RN, y si es Rh D positivo; a la madre se le solicita la determinación de Coombs indirecto. Si el resultado es negativo se le debe administrar Ig anti D 300 mcg IM, en lo posible dentro de las primeras 72 horas, caso contrario se puede administrar hasta los 28 días, pero con menor efectividad(4,20).

Si el RN es grupo sanguíneo Rh negativo, se debe investigar la variante del antígeno D denominado D débil y si este es positivo, se debe manejar como si fuera un Rh D positivo, por lo tanto, a la madre se le realiza una prueba de Coombs indirecto y si es negativo, se le debe administrar la Ig anti D 300 mcg IM; pero si el RN es Rh negativo y el antígeno D débil también es negativo, significa que no existe riesgo de aloinmunización, por lo tanto, a la madre no se le debe realizar ninguna investigación, ni tampoco se debe administrar la Ig anti D(2,4).

Cuando el RN es grupo sanguíneo Rh D positivo o D débil positivo y la madre tiene una prueba de Coombs indirecta positiva, no se le debe administrar Ig anti D; en ese caso al RN se le debe realizar la prueba Coombs directa que investiga los anticuerpos maternos que atravesaron la barrera placentaria y se fijaron a los glóbulos rojos fetales o neonatales(4). En ese caso existe riesgo de hiperbilirrubinemia marcada que se produce principalmente dentro de las primeras 24 horas de vida y el manejo de la misma para evitar kernícterus es importante; en este contexto, se puede realizar luminoterapia, administración de inmunoglobulinas o inclusive exanguinotransfusión para evitar esta complicación que pone en alto riesgo la vitalidad del neonato(7,30).

El mecanismo por el cual la Ig anti D evita la aloinmunización no está claro hasta el momento; probablemente macrófagos de glóbulos rojos

recubiertos con anti D y/o una regulación negativa de las células B específicas, eliminan a los glóbulos rojos fetales Rh D positivos que ingresaron al torrente sanguíneo materno luego de un evento sensibilizante antes de que se produzca la respuesta inmune materna y forme anticuerpos anti D(4).

Antes del desarrollo de la Ig anti D una mujer se aloimmunizaba hasta un 16 % luego del parto de dos nacimientos de niños Rh D positivos compatibles ABO; este porcentaje disminuyó del 1 al 2 % si recibe una sola dosis de Ig anti D luego del parto; y disminuye del 0.1 al 0.3 % si además recibe como profilaxis la Ig anti D a las 28 semanas y luego del parto(4,24).

Las gestantes Rh negativo que tienen un feto Rh negativo no deben recibir profilaxis con Ig anti D, por lo tanto desde el punto de vista clínico sería recomendable determinar el Rh del feto. Esto se lo puede realizar a través de la determinación de ADN fetal que circula en sangre materna en la cual se determina el genotipo fetal del Rh D. La prueba se puede realizar luego de las 11 semanas de embarazo(4,31,32).

Cuando se produce un evento sensibilizante durante el primer trimestre la cantidad de glóbulo rojos Rh D positivos fetales que puede ingresar en el torrente sanguíneo materno es pequeño, aproximadamente entre 0.33 a 1.5 mL, por lo tanto se recomienda que la dosis de Ig anti D hasta las 12 semanas sea de 50 mcg IM que tiene la capacidad de impedir que 2.5 mL de glóbulos rojos fetales o 5 mL de sangre total fetal puedan inducir la formación de anticuerpos anti D por parte de la madre; sin embargo se puede administrar 300 mcg sin causar ningún problema si no se dispone de la dosis sugerida(4,33).

Si el evento sensibilizante se produce a partir del segundo trimestre, la dosis recomendada de Ig anti D es de 300 mcg IM, debido que esta dosis tiene la capacidad de impedir que 15 mL de glóbulos rojos fetales o 30 mL de sangre total fetal puedan inducir aloimmunización(4).

Si en el evento sensibilizante se considera que el ingreso de sangre fetal al torrente sanguíneo materno es mayor a los 15 mL de eritrocitos fetales, se debe realizar la prueba conocida como roseta en la cual se mezcla sangre materna con anticuerpos anti Rh; si existen células Rh D positivas provenientes del feto presentes en la sangre de la madre, estos anticuerpos causarán que las células formen agrupaciones en forma de roseta alrededor

de los glóbulos rojos Rh D-positivos; en ese caso se recomienda realizar a continuación la prueba de Kleihauer-Betke o la citometría de flujo, a través de la cual se puede calcular la cantidad de sangre fetal presente en la circulación materna. Estas pruebas se deben realizar antes de las 12 horas del evento sensibilizante ya que los eritrocitos fetales luego de este tiempo ya no se detectan. En estos casos la dosis recomendada de Ig anti D es de 20 mcg por cada mL de eritrocitos Rh D positivos fetales determinados(4,5).

Cuando una paciente Rh negativo es sometida a anticoncepción quirúrgica permanente post parto, el ACOG recomienda administrar Ig anti D por el riesgo de un procedimiento fallido, solicitud posterior de recanalización tubárica o fertilización in vitro que podría realizarse para un futuro embarazo(4).

»» 5. Conclusiones

Las mujeres gestantes con grupo sanguíneo Rh negativo tienen alto riesgo de aloimmunización si el feto es Rh positivo, por lo que es fundamental realizar la determinación de anticuerpos maternos contra el grupo sanguíneo Rh positivo (antígeno D) a través de la prueba de Coombs indirecto, en la primera consulta prenatal, incluso si es su primer embarazo.

Los eventos sensibilizantes como los diferentes sangrados obstétricos de la primera o segunda mitad del embarazo, los procedimientos invasivos obstétricos, óbito fetal, traumatismo abdominal materno, versión cefálica externa, partos y cesáreas, pueden provocar la aloimmunización al permitir el paso de la sangre fetal Rh D positiva a la circulación materna.

La prueba de Coombs indirecta se utiliza para detectar la presencia de anticuerpos maternos Ig G contra el antígeno D presente en el grupo sanguíneo Rh D positivo. Esta prueba se recomienda que se realice en la primera consulta prenatal y debe repetirse a las 28 semanas y durante el parto.

Si el resultado del examen de Coombs indirecto es negativo y si existe un evento de riesgo de aloimmunización, se recomienda la administración de Ig anti D en las primeras 72 horas; y si no fuese posible en ese tiempo, se puede administrar hasta los 28 días, pero con una menor efectividad.

La gravedad de la anemia fetal o neonatal luego de la aloinmunización, está directamente relacionada con la cantidad de anticuerpos maternos IgG que atravesaron la placenta y entraron en la circulación fetal o neonatal, desencadenando la hemólisis de los eritrocitos fetales.

Las principales complicaciones de la aloinmunización en el feto y recién nacido, está directamente relacionada con la cantidad de anticuerpos maternos IgG que atravesaron la placenta y entraron en la circulación fetal o neonatal, desencadenando la hemólisis de los eritrocitos fetales provocando anemia, anasarca, hidrops fetal, hiperbilirrubinemia, kernícterus e inclusive la muerte.

En el manejo de la anemia fetal severa se recomienda la realización de transfusión sanguínea intrauterina con sangre O Rh negativo compatible con los anticuerpos maternos, para evitar complicaciones graves como el hidrops fetal y la muerte fetal intrauterina.

En los neonatos con enfermedad hemolítica del RN se debe vigilar y tratar efectivamente la hiperbilirrubinemia con luminoterapia, administración de inmunoglobulinas e incluso con exanguinotransfusión, para prevenir las secuelas neurológicas asociadas al kernícterus.

6. Agradecimientos

Agradecemos al comité organizador de este magno evento médico científico y al comité editorial de la revista de la Facultad de Salud Pública por permitirnos compartir y difundir este trabajo investigativo sobre la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido por Incompatibilidad Rh que permitirá a través de esta actualización de conocimientos un manejo adecuado y oportuno por parte de los profesionales de la salud para evitar las complicaciones en este tipo de pacientes.

7. Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés en la realización de esta investigación.

8. Limitación de Responsabilidad

Es responsabilidad de los autores, los criterios que se establecen en el artículo.

9. Fuentes de apoyo

Propia.

10. Referencias Bibliográficas

1. Moise K. RhD alloimmunization in pregnancy: Overview [Internet]. UpToDate. 2023 [cited 2024 Apr 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/rhd-alloimmunization-in-pregnancy-overview/print?search=aloinmunización&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. DynaMed. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (HDFN) [Internet]. EBSCO Information Services. 2022 [cited 2024 Apr 24]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/hemolytic-disease-of-the-fetus-and-newborn-hdfn#GUID-BA1285F7-8A92-4A00-900C-B6FF-8FAF0BEF>
3. Uhl L. Red blood cell antigens and antibodies [Internet]. UpToDate. 2023 [cited 2024 Apr 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/red-blood-cell-antigens-and-antibodies/print?search=aloinmunización&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6
4. Moise K. RhD alloimmunization: Prevention in pregnant and postpartum patients [Internet]. UpToDate. 2024 [cited 2024 Apr 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/rhd-alloimmunization-prevention-in-pregnant-and-postpartum-patients/print?search=aloinmunización&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
5. Horvath S, Tsao P, Huang ZY, Zhao L, Du Y, Sammel MD, et al. The concentration of fetal red blood cells in first-trimester pregnant women undergoing uterine aspiration is below the calculated threshold for Rh sensitization. *Contraception* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Apr 29];102(1):1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7272297/>
6. Calhoun D, Bahr T. Alloimmune hemolytic disease of the newborn: Postnatal diagnosis and management [Internet]. UpToDate. 2023 [cited 2024 Apr 18]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/alloimmune-hemolytic-disease-of-the-new>

- born-postnatal-diagnosis-and-management/print?search=aloinmunización&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
7. Moise K. RhD alloimmunization in pregnancy: Management [Internet]. UpToDate. 2024 [cited 2024 Apr 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/rhd-alloimmunization-in-pregnancy-management/print?search=aloinmunización&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
 8. Chen J, Liu F. A case of mild HDFN caused by anti-C, anti-D, and anti-G: Diagnostic strategy and clinical significance of distinguishing anti-G from anti-D and anti-C. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Apr 29];59(1):102602. Available from: <https://www.sciencedirect.com.proxy.esepoch.edu.ec/science/article/abs/pii/S1473050219301338?via%3Dihub>
 9. Souabni SA, Habib B El, Oubahha I, Baqali J El, Aboualfalah A, Soummami A. Allo-immunisation fœto-maternelle sévère: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2021 Jan 20 [cited 2024 Apr 29];38(67):1–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8028367/>
 10. DynaMed. Routine Prenatal Care [Internet]. EBSCO Information Services. 2024 [cited 2024 Apr 24]. Available from: <https://www.dynamed.com/management/routine-prenatal-care-36#GUID-CDE8BBOC-4B44-40FD-B55C-B4F-CABOD23E0>
 11. Yuan S. Platelet transfusion: Indications, ordering, and associated risks [Internet]. UpToDate. 2024 [cited 2024 Apr 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/platelet-transfusion-indications-ordering-and-associated-risks/print?search=aloinmunización&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7
 12. Jin Y, Dong M, Yang SW, Lee KM, Han SW, Seo SH, et al. Evaluation of maternal rhesus blood type as a risk factor in adverse pregnancy outcomes in Korea: a nationwide health insurance database study. *Obstet Gynecol Sci* [Internet]. 2020 [cited 2024 Apr 29];63(4):448. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7393763/>
 13. Mohanty GS, Katoch T, Siwatch S, Lamba DS, Sharma RR. Chronic Abruptio Placentae With Multiple Alloantibodies: An Obstetrician's Challenge. *Cureus* [Internet]. 2023 Oct 27 [cited 2024 Apr 29];15(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10676295/>
 14. Nik-Ahmad-Zuky NL, Seoparjoo A, Husna EIE. Placenta increta presenting with threatened miscarriage during the first trimester in rhesus-negative mother: a case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Apr 29];15(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8424964/>
 15. DynaMed. Fetomaternal Hemorrhage [Internet]. EBSCO Information Services. 2022 [cited 2024 May 13]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/fetomaternal-hemorrhage#GUID-BD-967FE8-7F79-4330-AE3E-8A8D1B2DE8A6>
 16. Ayenew AA. Prevalence of rhesus D-negative blood type and the challenges of rhesus D immunoprophylaxis among obstetric population in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Matern Heal Neonatol Perinatol* [Internet]. 2021 Dec [cited 2024 Apr 24];7(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7852089/>
 17. Baker JM, Campbell DM, Pavenski K, Gnanalingam A, Hollamby K, Jegathesan T, et al. Infants affected by Rh sensitization: A 2-year Canadian National Surveillance Study. *Paediatr Child Health* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Apr 29];26(3):159. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8077204/>
 18. Moise K, Ward D. Management of non-RhD red blood cell alloantibodies during pregnancy [Internet]. UpToDate. 2024 [cited 2024 Apr 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-of-non-rhd-red-blood-cell-alloantibodies-during-pregnancy/print?search=aloinmunización&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
 19. Durrani HM, Zaman Z, Raza IM, Jamali M, Saleem A, Ejaz SM. Neonatal haemolytic disease with co-existing Anti-D and Anti-C antibodies. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Apr 29];72(11):2320–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37013314/>

20. Stensrud M, Bævre MS, Alm IM, Wong HY, Herud I, Jacobsen B, et al. Terminating Routine Cord Blood RhD Typing of the Newborns to Guide Postnatal Anti-D Immunoglobulin Prophylaxis Based on the Results of Fetal RhD Genotyping. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Apr 29];50(4):276. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10614222/>
21. Chan MC, Gill RK, Kim CR. Rhesus isoimmunisation in unsensitised RhD-negative individuals seeking abortion at less than 12 weeks' gestation: a systematic review. *BMJ Sex Reprod Heal* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Apr 26];48(3):163. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9279745/>
22. DynaMed. Hydrops Fetalis [Internet]. EBSCO Information Services. 2022 [cited 2024 May 13]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/hydrops-fetalis>
23. Moise K. Fetal transfusion of red blood cells [Internet]. UpToDate. 2024 [cited 2024 Apr 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/fetal-transfusion-of-red-blood-cells/print?search=aloinmunización&source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=10
24. Hamel C, Esmailisariji L, Thuku M, Michaud A, Sikora L, Fung-Kee-Fung K. Antenatal and postpartum prevention of Rh alloimmunization: A systematic review and GRADE analysis. *PLoS One* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Apr 26];15(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7482964/>
25. Visser GHA, Thommesen T, Di Renzo GC, Nassar AH, Spitalnik SL, Nassar A, et al. FIGO/ICM guidelines for preventing Rhesus disease: A call to action. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Apr 29];152(2):144. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7898700/>
26. Sørensen K, Stjern HE, Karlsen BAG, Tomter G, Ystad I, Herud I, et al. Following targeted routine antenatal anti-D prophylaxis, almost half of the pregnant women had undetectable anti-D prophylaxis at delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Apr 29];101(4):431. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9564431/>
27. Maruta MB, Tesfaye K, Birhanu E, Yigazu N, Yuya M, Debella A, et al. Prevalence and determinants of RH alloimmunization in Rh-negative women in teaching hospitals of Addis Ababa, Ethiopia: a hospital-based cross-sectional study. *Front Glob Women's Heal* [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 29];4:1167736. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10461565/>
28. Healsmith S, Savoia H, Kane SC. How clinically important are non-D Rh antibodies? *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Apr 26];98(7):877–84. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aogs.13555>
29. Riis SST, Joergensen MH, Rasmussen KF, Husby S, Hasselby JP, Borgwardt L, et al. Transient congenital hyperinsulinism and hemolytic disease of a newborn despite rhesus D prophylaxis: a case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Apr 29];15(1):573. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8626963/>
30. Xie XH, Jiang M, Xiong ZA, Huang XQ. Upregulation of miR-181a-5p and miR-125b-2-3p in the Maternal Circulation of Fetuses with Rh-Negative Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn Could Be Related to Dysfunction of Placental Function. *Dis Markers* [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 29];2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9519318/>
31. Ryczek E, White J, Carolan-Rees G. Implementation of high-throughput non-invasive prenatal testing for fetal RhD genotype testing in England: Results of a cross-sectional survey of maternity units and expert interviews. *Transfus Med* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Apr 29];30(4):287. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7496714/>
32. (Quality) OH. Noninvasive Fetal RhD Blood Group Genotyping: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2020 [cited 2024 Apr 26];20(15):1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7670296/>
33. Horvath S, Huang ZY, Koelper NC, Martinez C, Tsao PY, Zhao L, et al. Induced Abortion and the Risk of Rh Sensitization. *JAMA* [Internet]. 2023 Sep 9 [cited 2024 Apr 24];330(12):1167. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10524155/>