

ARTÍCULO CLÍNICO (GUÍA)

Directrices de FIGO/ICM para prevenir la enfermedad de Rhesus: Una llamada a la acción

Gerard H. A. Visser^{1,2,*}, Trude Thommesen^{2,3}, Gian Carlo Di Renzo², Anwar H.

Nassar¹, Steven L. Spitalnik², FIGO Comité para una Maternidad Segura y la Salud del Recién Nacido

Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, Londres, UK

² Iniciativa Mundial para la Erradicación de la Enfermedad Rh, New York, USA

³ Confederación Internacional de Parteras, La Haya, Países Bajos

***Correspondencia**

Gerard H. A. Visser, Department of Obstetrics, University Medical Center, Lundlaan 6, Utrecht, The Netherlands

Email: g.h.a.visser@umcutrecht.nl

Palabras Clave

Inmunoglobulina Anti-D; FIGO; Directrices; Confederación Internacional de Parteras; Profilaxis; Enfermedad de Rhesus; Iniciativa Mundial para la Erradicación de la Enfermedad de Rhesus

Sinopsis

Las presentes directrices FIGO/ICM revisan las evidencias de la utilidad de la inmunoglobulina anti-Rh (D), priorizando su administración por indicación.

Translated into Spanish by:

Graciela León de González, M.D.: A specialist in Hematology, originally from Venezuela and now residing in Spain, former president of GCIAMT, the Latin American Cooperative Group in Transfusion Medicine. Email: gracieleon@gmail.com

Armando Cortés, M.D.: A specialist in Clinical Pathology affiliated with Universidad del Valle in Cali, Colombia. Email: acortes59@gmail.com

RESUMEN

La introducción de inmunoglobulina anti-Rh(D) hace más de 50 años ha dado lugar a una disminución de solo el 50% en la enfermedad de Rhesus a nivel mundial debido a una baja aceptación de este enfoque profiláctico. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, la Confederación Internacional de Parteras, y la Iniciativa Mundial para la Erradicación de la Enfermedad de Rhesus han revisado la evidencia actual sobre la utilidad de la inmunoglobulina anti-Rh(D). Teniendo en cuenta la eficacia anti-Rh(D), las nuevas directrices proponen ajustar la dosis para diferentes indicaciones y priorizar su administración por indicación.

1 INTRODUCCIÓN

En 1968, hace más de 50 años, la inmunoglobulina anti-Rh(D) fue aprobada para su uso entre las mujeres Rhesus (Rh)-negativo para prevenir la sensibilización al antígeno del grupo sanguíneo Rh(D) después del parto [1,2]. Posteriormente, este enfoque se amplió para dar profilaxis anti-Rh(D) durante el embarazo para prevenir la sensibilización en el tercer trimestre, así como profilaxis anti-D en caso de aborto espontáneo, embarazo ectópico, amniocentesis, sangrado o trauma abdominal durante el embarazo, y/o versión cefálica externa para la presentación pélvica. Recientemente en algunos países, la determinación fetal del Rh en la sangre materna se ha introducido al principio del embarazo para evitar la administración innecesaria de inmunoglobulina cuando el feto parece ser Rh(D)-negativo [3].

Este enfoque es altamente eficaz y la enfermedad de Rh ha sido más o menos erradicada en la mayoría de los países de altos ingresos. Sin embargo, datos recientes han demostrado que, en aproximadamente 50% de los casos elegibles en todo el mundo, no se administra la inmunoglobulina anti-Rh(D) [4, 5]. Las razones varían pero incluyen la carencia de suministros, consideraciones de costos, ignorancia (por ejemplo, simplemente olvido de administrar anti-Rh[D]), falta de acceso, y uso de productos que no han sido probados en su eficacia terapéutica [6]. Se ha estimado que la enfermedad de Rh sigue produciendo más de 160 000 muertes perinatales y 100 000 casos de discapacidad al año, lo que representa sólo una reducción del 50% en relación con la era anterior a la administración de inmunoglobulinas [4]. Una carga tan elevada de una enfermedad prevenible debe considerarse completamente inaceptable.

El objetivo del presente estudio fue resumir los datos sobre la prevención de la enfermedad de Rh mediante inmunoprofilaxis y proporcionar directrices que consideren el rendimiento de los diferentes regímenes de dosis y prioricen la administración de anti-Rh(D) por indicación. Las directrices se resumen en el Cuadro 1.

2 GRUPO SANGUÍNEO Y TIPIFICACIÓN RH(D)

Un requisito previo para la prevención de la sensibilización Rh(D) es el conocimiento a priori del estado Rh materno. Aunque esto está ampliamente acordado, no es el caso en muchos entornos de bajos recursos. El factor Rh(D) se puede determinar colectando muestras de sangre venosa o capilar en los centros de salud locales y utilizando métodos serológicos clásicos o de punto de atención. El tipo Rh(D) debe determinarse preferentemente en el primer trimestre, ya que pueden surgir indicaciones para la inmunoprofilaxis anti-Rh(D) al principio del embarazo; por ejemplo, después de un aborto espontáneo o un embarazo ectópico.

3 ADMINISTRACIÓN DE INMUNOGLOBULINA ANTI-RH(D) POSPARTO

La sensibilización Rh(D) ocurre en aproximadamente el 16% de los embarazos entre mujeres Rh(D)-negativo. La administración posparto de inmunoglobulina anti-Rh(D) reduce este riesgo a aproximadamente el 1.5% [3], y es la intervención más eficaz para prevenir la enfermedad de Rh en embarazos subsiguientes. Por lo tanto, este enfoque debe tener la máxima prioridad en países y/o regiones donde actualmente no se proporciona profilaxis, o es inadecuada. Cuando un neonato Rh(D)-positivo nace de una mujer Rh(D)-negativo, deben administrarse 1500 UI (equivalente a 300 μ g) de anti-Rh(D) por vía intramuscular dentro de las 72 horas

posteriores al parto. Esto es suficiente para neutralizar 30 ml de sangre entera fetal Rh(D)-positivo [7]. Según un estudio, la mediana de la transfusión fetal–materna al momento del parto es de aproximadamente 0.7 ml, con una transfusión que excede a 10 ml en sólo aproximadamente el 1% de los casos [8]. Por lo tanto, se ha sugerido que una dosis anti-Rh(D) de 500 UI (100 µg) sería suficiente. No obstante, no se ha establecido la eficacia de administrar una dosis estándar más alta [9,10], aunque un meta-análisis reciente sugiere que el régimen de 1500 UI tiene una eficacia ligeramente mejor [11].

En algunos países, existe la política de administrar una dosis doble de anti-Rh(D) después de un parto por cesárea. Sin embargo, esto no parece ser necesario porque los datos de un estudio muy grande en la República Checa no mostraron un mayor volumen de transfusión fetal–materna después del parto por cesárea [8]. En caso de incertidumbre, se puede realizar una prueba de Kleihauer–Betke para estimar el volumen real de transfusión fetal–materna. Se ha calculado que un vial de 1500 UI evitará la sensibilización de 30 ml de sangre entera fetal. Esta prueba también es razonable en otros entornos donde hay incertidumbre con respecto al tamaño de una hemorragia feto–materna (por ejemplo, muerte fetal intrauterina). En la prueba de Kleihauer–Betke, el porcentaje de células fetales en la circulación materna se calcula contando el número de glóbulos rojos fetales en un frotis de sangre materna de la siguiente manera: % de glóbulos rojos fetales en relación con los glóbulos rojos maternos $\times 50 =$ cantidad de sangre entera fetal en la circulación materna (en ml).

4 ADMINISTRACIÓN DE INMUNOGLOBULINA ANTI-RH(D) EN EL EMBARAZO

La mayoría de los casos de sensibilización Rh(D) ocurre como resultado del trabajo de parto. La administración prenatal rutinaria de inmunoglobulina anti-Rh(D) para prevenir la sensibilización resultante de la hemorragia fetal–materna durante el embarazo ha sido estudiada en un meta-análisis de dos ensayos controlados aleatorios. 12 [Estos mostraron una reducción del 42% en sensibilización, aunque esta reducción no fue significativa (intervalo de confianza del 95% [CI], 0.15–1.62) [12]. Sin embargo, un meta-análisis ‘ajustado por sesgo’ de los datos de 10 estudios estimó una relación de probabilidades agrupadas para una reducción de la sensibilización de 0.31 (IC del 95%, 0.17–0.56), lo que fue muy significativo [13]. Por lo tanto, la administración prenatal parece reducir aún más la sensibilización, de aproximadamente el 1.5%, lograda por la administración de inmunoglobulina anti-Rh(D) postparto, a aproximadamente 0.5%.

La inmunoglobulina prenatal anti-Rh(D) se puede administrar por vía intramuscular o intravenosa, sin diferencias claras de efectividad [14]. Se puede administrar una vez a las 28–34 semanas de gestación (1500 UI), o dos veces a las 28 y 32-34 semanas (625 UI o 1500 UI en cada edad gestacional). Dos meta-análisis recientes y un ensayo controlado aleatorio adicional mostraron que una sola administración de 1500 UI dio lugar a la menor proporción de mujeres con anti-Rh(D) circulante detectable en el momento del parto, lo que sugiere que esta es la dosis óptima contra la sensibilización durante el embarazo [11,13,15].

5 ABORTO ESPONTÁNEO

El riesgo de sensibilización es probablemente extremadamente bajo para abortos espontáneos antes de las 10 semanas gestacionales [16]; sin embargo, los datos

son escasos. Basados en la experiencia clínica del comité de guías del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud del Reino Unido (NICE), se sugiere que la profilaxis se debe administrar únicamente a las mujeres que están teniendo un aborto espontáneo o manejo médico del aborto espontáneo después de 10^{0/7} semanas gestacionales. Además, para las mujeres que tienen tratamiento quirúrgico, la profilaxis también se puede considerar antes de las 10 semanas gestacionales [16]. Dado el bajo volumen sanguíneo fetal durante la gestación temprana, se puede utilizar una dosis de inmunoglobulina anti-Rh(D) de 500 UI, aunque no hay datos que respalden esta política.

En un embarazo molar completo, la organogénesis no ocurre; por lo tanto, la sensibilización a Rh(D) no debe ocurrir. Sin embargo, la situación es diferente en un embarazo molar parcial. Debido a que la diferenciación entre las formas de embarazo molar puede ser difícil, generalmente se recomienda administrar inmunoglobulina anti-Rh(D) en este entorno [3].

6 EMBARAZO ECTÓPICO

Una ruptura tubárica en el embarazo se ha asociado con una incidencia del 24% de aloinmunización a Rh(D) entre las mujeres Rh(D)-negativo [17]. Por lo tanto, la administración de inmunoglobulina anti-Rh(D) se recomienda estrictamente para el embarazo ectópico. Debido a que el volumen sanguíneo fetal es bajo en la gestación temprana, la dosis requerida de anti-Rh(D) puede ser baja.

7 MUESTREO DE VELLOSIDADES CORIÓNICAS O AMNIOCENTESIS

La mayoría de los países abogan por administrar inmunoglobulina anti-Rh(D) a mujeres embarazadas Rh(D)-negativo después del muestreo de vellosidades coriónicas o amniocentesis, aunque esta recomendación se basa en evidencia científica limitada [3]. En Dinamarca, en contraste, no se proporciona inmunoprofilaxis en este entorno porque no se encontraron diferencias en la aloinmunización a las 29 semanas entre las mujeres con pruebas invasivas y sin ellas (900 casos serían necesarios para prevenir un caso de inmunización) [18].

8 SANGRADO Y TRAUMATISMO ABDOMINAL DURANTE EL EMBARAZO

El traumatismo abdominal puede causar transfusión fetal-materna, lo que podría provocar la aloinmunización Rh(D). Aunque se desconocen los riesgos exactos, se recomienda administrar inmunoglobulina anti-Rh(D) como profilaxis. Esto mismo ocurre con la hemorragia prenatal en el segundo y tercer trimestre [3]. Se desconoce la dosis óptima de inmunoglobulina anti-Rh(D) (se utilizan 1500 UI con mayor frecuencia).

9 MUERTE FETAL INTRAUTERINA

Debido a que una muerte fetal intrauterina puede haber sido causada por una gran hemorragia fetal-materna, puede ser útil realizar una prueba de Kleihauer–Betke, tanto como parte del trabajo de la muerte fetal como, — entre las mujeres Rh(D)-negativo — para determinar la cantidad de hemorragia fetal–materna y poder calcular la dosis necesaria de inmunoglobulina anti-Rh(D).

10 VERSIÓN CEFÁLICA EXTERNA EN PRESENTACIÓN PODÁLICA

El riesgo de transfusión fetal–materna durante la versión cefálica externa oscila entre el 2% y el 6% [19,20]; por lo tanto, se recomienda la administración de inmunoglobulina anti-Rh(D) [3]. Sin embargo, la cantidad de transfusión es generalmente baja. Basado en un gran estudio canadiense [19], se ha concluido que la administración rutinaria de inmunoglobulina prenatal anti-Rh(D) aproximadamente a las 32 semanas gestacionales debe ser suficiente para prevenir la sensibilización durante una versión cefálica externa posterior.

11 TIPIFICACIÓN NO INVASIVA DEL RH(D) FETAL EN EL PRIMER TRIMESTRE

Las pruebas prenatales no-invasivas de ADN libre de células en el primer trimestre del embarazo se pueden utilizar para determinar el estado fetal de Rh(D). Esta política se ha introducido recientemente en la práctica clínica en países como Dinamarca, los Países Bajos, y el Reino Unido. Un meta-análisis reciente de 60 000 participantes mostró que tiene una sensibilidad muy alta (99.9%; 95% CI, 99.5%–100%) y especificidad (99.2%; 95% CI, 89.5%–99.5%) en comparación con la prueba de sangre del recién nacido [21]. Por lo tanto, la tipificación Rh(D) no-invasiva durante el primer trimestre se puede utilizar para prevenir la administración innecesaria de inmunoglobulina anti-Rh(D) durante el curso del embarazo (rutinariamente o después de la amniocentesis, etc). Aunque el ADN libre de células basado en la población utilizado como método para determinar el estado de Rh, puede que actualmente no sea rentable en todos los entornos [3], los responsables de la formulación de políticas sanitarias deben incluir esta prueba no-invasiva como opción futura para combatir la enfermedad de Rh.

12 DOSIS DE INMUNOGLOBULINA ANTI-RH(D)

Sorprendentemente poco se conoce sobre la dosis óptima de inmunoglobulina anti-Rh(D). Después del parto, una dosis de 1500 UI puede ser ligeramente mejor que 500 UI, pero las restricciones financieras pueden provocar el uso de dosis más baja. Al principio del embarazo, la cantidad de hemorragia fetal–materna está destinada a ser baja; por lo tanto, una dosis de 500 UI generalmente debería ser suficiente. La profilaxis en el tercer trimestre óptimamente debe consistir en una dosis de 1500 UI administrada una vez entre las semanas 28 y 34. No se dispone de información sobre la dosis de inmunoglobulina que se debe administrar después del sangrado vaginal, traumatismo abdominal, o muerte fetal. Sin embargo, la prueba de Kleihauer–Betke es muy útil y proporciona orientación de dosificación para traumatismo abdominal o muerte fetal.

13 MEDIDAS PARA PREVENIR LA SENSIBILIZACIÓN ANTI-RH(D)

En el cuadro 1 se resumen las medidas para prevenir la sensibilización anti-Rh(D), teniendo en cuenta el rendimiento de los diferentes regímenes de dosis y priorizando la administración de anti-Rh(D) por indicación. Al estudiar las diferencias entre las dosis anuales de anti-Rh(D) dadas y las dosis anuales requeridas, se puede concluir que la más alta priorización se cumple sólo en los países de ingresos elevados y países como Brasil, República Checa, Croacia, Grecia, Hungría, Irán, Lituania, Malasia, Arabia Saudita, Sri Lanka, Corea del Sur, Tailandia, Turquía, y Uruguay [5]. Queda aún un largo camino por recorrer.

Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés

Contribuciones de autor

GHAV escribió el manuscrito, el cual fue modificado/enmendado por TT, GC DR, AN, y SLS y aprobado por el comité FIGO de Maternidad Segura y Salud del Recién Nacido.

Miembros del Comité

Anwar Nassar (Presidente), Gerard H. A. Visser (Ex presidente), Eytan Barnea, Maria Fernanda Escobar, Yoon Ha Kim, Wanda Kay Nicholson, R. Pacagnella, Diana Ramasaukaite, Gerhard Theron, Alison Wright

Referencias

1. Freda, V.J., J.G. Gorman, and W. Pollack, *Suppression of the primary Rh immune response with passive Rh IgG immunoglobulin*. N Engl J Med, 1967. **277**(19): p. 1022-3.
2. Clarke, C.A., *Prevention of Rh-haemolytic disease*. Br Med J, 1967. **4**(5570): p. 7-12.
3. *Practice Bulletin No. 181: Prevention of Rh D Alloimmunization*. Obstet Gynecol, 2017. **130**(2): p. e57-e70.
4. Bhutani, V.K., Zipursky A, Blencowe H et al., *Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels*. Pediatr Res, 2013. **74 Suppl 1**(Suppl 1): p. 86-100.
5. Pegoraro V , Urbinati D , Visser GHA , Di Renzo GC , Zipursky A , Spitalnik SL. Hemolytic disease of the fetus due to Rh(D) incompatibility: a preventive disease that still produces significant morbidity and mortality in children. Plos One (in press)
6. Visser, G.H.A., G.C. Di Renzo, and S.L. Spitalnik, *The continuing burden of Rh disease 50 years after the introduction of anti-Rh(D) immunoglobulin prophylaxis: call to action*. Am J Obstet Gynecol, 2019. **221**(3): p. 227.e1-227.e4.
7. Crowther C, M.P., *Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation*. Cochrane Database Syst Rev 1999;(2):CD000020. (updated January 2009).
8. Lubusky, M., Simetka O, Studnickova M, Prochazka M, Ordeltova M, Vomackova K., *Fetomaternal hemorrhage in normal vaginal delivery and in delivery by cesarean section*. Transfusion, 2012. **52**(9): p. 1977-82.

9. Crowther, C. and P. Middleton, *Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation*. Cochrane Database Syst Rev, 2000. **1997**(2): p. Cd000021.
10. Moise, K.J., Jr. and P.S. Argoti, *Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review*. Obstet Gynecol, 2012. **120**(5): p. 1132-9.
11. Xie, X., Fu Q, Bao Z, Zhang Y, Zhou D, *Clinical value of different anti-D immunoglobulin strategies for preventing Rh hemolytic disease of the fetus and newborn: A network meta-analysis*. PLoS One, 2020. **15**(3): p. e0230073.
12. McBain, R.D., Crowther CA, and Middleton P, *Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(9): p. Cd000020.
13. Turner, R.M., Lloyd-Jones M, Anumba DO et al., *Routine antenatal anti-D prophylaxis in women who are Rh(D) negative: meta-analyses adjusted for differences in study design and quality*. PLoS One, 2012. **7**(2): p. e30711.
14. Okwundu, C.I. and B.B. Afolabi, *Intramuscular versus intravenous anti-D for preventing Rhesus alloimmunization during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(1): p. Cd007885.
15. White, S.W., Cheng JC, Penova-Veselinovic B et al., *Single dose v two-dose antenatal anti-D prophylaxis: a randomised controlled trial*. Med J Aust, 2019. **211**(6): p. 261-265.
16. Schmidt-Hansen, M., Lord J, Hawkins J et al., *Anti-D prophylaxis for rhesus D (RhD)-negative women having an abortion of a pregnancy up to 13(+6) weeks' gestation: a systematic review and new NICE consensus guidelines*. BMJ Sex Reprod Health, 2020.

17. Katz, J. and R.G. Marcus, *The risk of Rh isoimmunization in ruptured tubal pregnancy*. Br Med J, 1972. **3**(5828): p. 667-9.
18. Kristensen, S.S., Nørgaard LN, Tabor A et al., *Do chorionic villus samplings (CVS) or amniocenteses (AC) induce RhD immunisation? An evaluation of a large Danish cohort with no routine administration of anti-D after invasive prenatal testing*. Bjog, 2019. **126**(12): p. 1476-1480.
19. Boucher, M., Marquette GP, Varin J, Champagne J, Bujold E, *Fetomaternal hemorrhage during external cephalic version*. Obstet Gynecol, 2008. **112**(1): p. 79-84.
20. Marcus, R.G., Crewe-Brown H, Krawitz S, Katz J, *Feto-maternal haemorrhage following successful and unsuccessful attempts at external cephalic version*. Br J Obstet Gynaecol, 1975. **82**(7): p. 578-80.
21. Runkel, B., Bein G, Sieben W, Sow D, Polus S, Fleer D, *Targeted antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative pregnant women: a systematic review*. BMC Pregnancy Childbirth, 2020. **20**(1): p. 83.

Cuadro 1 Medidas para prevenir la sensibilización a Rh(D)

Alta prioridad

Determinar el factor Rh materno, preferiblemente en el embarazo temprano

Para las mujeres Rh(D)-negativas, determinar el factor Rh del recién nacido a partir de sangre del cordón umbilical

Administrar inmunoglobulina anti-Rh(D) dentro de las 72 horas posteriores al parto a mujeres con un recién nacido Rh(D)-positivo, a menos que ya estén sensibilizadas

Utilizar una dosis de 500 UI (100 µg) de inmunoglobulina anti-Rh(D); si es asequible y con suministro suficiente, se pueden dar 1500 UI (300 µg), como es común en los países de ingresos altos. La vía intramuscular es tan eficaz como la vía intravenosa

Mediana prioridad

Profilaxis anti-Rh(D) de rutina durante el embarazo: 1500 UI (300 µg) a las 28–34 semanas

Profilaxis de inmunoglobulina anti-Rh(D) (500 UI; 100 µg) después de un aborto quirúrgico o embarazo ectópico (todas las edades gestacionales), o después de un aborto espontáneo o médico después de 10 semanas

Profilaxis anti-Rh(D) después de un sangrado, traumatismo abdominal en el embarazo, y/o muerte fetal (500 or 1500 UI; 100 or 300 µg) durante el segundo o tercer trimestre. La prueba de Kleihauer–Betke se puede utilizar para estimar la dosis óptima

Baja prioridad

Profilaxis anti-Rh(D) después de la amniocentesis, muestreo de vellosidades coriónicas, o la versión cefálica externa (500 UI; 100 µg)