

Ministerio de Salud Pública

Montevideo, 15 FEB. 2011

VISTO: la necesidad de actualizar las pautas nacionales referentes al control inmunohematológico e inmunoprofilaxis anti D en el embarazo;

RESULTANDO: I) que la enfermedad hemolítica feto-neonatal (EHFN), continua siendo un problema que compromete la salud feto-neonatal en nuestro país;

II) que la incidencia de la enfermedad en los países desarrollados ha disminuido en mérito a dos factores fundamentales: el control de embarazo y el uso de inmunoprofilaxis anti D;

III) que en nuestro país la incidencia de EHFN por anti D, continúa encabezando la lista de especificidades de anticuerpos que pueden ocasionar la patología mencionada;

CONSIDERANDO: I) que el informe elaborado por el equipo de expertos integrado por delegados de la Facultad de Medicina, la Escuela Universitaria de Tecnología Médica, el Área de Salud del Banco de Previsión Social, el Servicio Nacional de Sangre y el Departamento Obstétrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell, dependiente de la Administración de los Servicios de Salud del Estado, con el cometido de promover la actualización de las pautas de control inmunohematológico e inmunoprofilaxis anti D, con el objetivo de disminuir la incidencia de esta patología en nuestro país, han elevado un proyecto para la actualización de las “Normas de Control inmunohemartológico e inmunoprofilaxis anti D”, titulado “RECOMENDACIÓN PARA LA 1- PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA FETO NEONATAL EN LA GESTACIÓN” y 2- “INMUNOPROFILAXIS ANTI D”;

II) que resulta oportuno y conveniente la aplicación de dicha Recomendación en nuestro país, de acuerdo a la infraestructura que posea cada servicio para los diagnósticos correspondientes;

III) que la Dirección General de la Salud y el Departamento de Programación Estratégica en Salud, no formulan objeciones al respecto;

ATENCIÓN: a lo dispuesto por el Artículo 44 de la Constitución de la República y 2º y concordantes de la Ley N° 9.202 “Orgánica de Salud Pública” de 12 de enero de 1934;

EL MINISTRO DE SALUD PÚBLICA
RESUELVE:

- 1º) Apruébase la **“RECOMENDACIÓN PARA LA 1- PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA FETO NEONATAL EN LA GESTACIÓN”,** y 2- **“INMUNOPROFILAXIS ANTI D”,** con carácter obligatorio en todo el territorio nacional, contenida en el Anexo, que se adjunta y forma parte integral de la presente Ordenanza.
- 2º) Comuníquese. Publíquese en la página web de esta Secretaría de Estado. Tome nota la Dirección General de la Salud y el Departamento de Programación Estratégica en Salud. Cumplido archívese.

Ord. N° 99.

Ref. N° 001-3-2504/2010

NM

SE


Ee. DANIEL OLESKER
Ministro de Salud Pública



**“RECOMENDACIÓN PARA LA
1- PREVENCIÓN, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
ENFERMEDAD HEMOLITICA
FETO NEONATAL EN LA GESTACION”
2- INMUNOPROFILAXIS ANTI D”**

ACTUALIZACION 2010

Facultad de Medicina

Clínica Ginecotocológica A

Ex Prof. Dr. J. E. Pons

Prof. Agdo. W.Lauría

Clínica Ginecotocológica C

Prof. Dr. J. Alonso

Dr. P.Putti

Clínica Ginecotocológica B

Prof. Dr. R. Medina

Prof. Agda. E. Conselo

Cátedra y Departamento de Medicina Transfusional

Ex Prof. Dr. Jorge Decaro

Prof. Agdo. Dr. I. Rodriguez

Ex Prof. Dr. A. Arago

Escuela Universitaria de Tecnología Médica

Carrera de Técnicos en Hemoterapia

Director Dr. N. Bentancor

MSP - Servicio Nacional de Sangre

Dr. A. Miller

Dra. A. Pereira

T.T. M. Gularte

Área de la Salud del B.P.S. – Servicio de Hemoterapia

Dr. J. Decaro

Jefe del Servicio de Medicina Prenatal de la

Unidad de Perinatología de B.P.S.

Dr. Pablo Putti

**MSP - Departamento Obstétrico
Centro Hospitalario Pereira Rossell**

Obstetra Rosario Ceriani

Coordinadoras:

Dra. E. Citrin

Dra. A. Tiscornia

I- INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Hemolítica Feto-neonatal (EHFN) continúa siendo un problema de salud en nuestra población y es por tanto una necesidad y obligación abordar este tema con el fin de disminuir su incidencia y optimizar su diagnóstico y tratamiento.

Las conclusiones del Taller Nacional para el Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad

Hemolítica Perinatal por conflicto Rh (D) realizado en 1982 fueron adoptadas como Normas Nacionales por el Ministerio de Salud Pública. En octubre de 2004 se realizó un Taller Multidisciplinario para la revisión de dichas normas estableciéndose la formación de un comité de expertos que ha redactado la siguiente recomendación para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Hemolítica Feto-Neonatal producida por aloinmunización materna.

Dicho documento fue elaborado como recomendación, con el objetivo de uniformizar criterios, en forma flexible, de manera tal que puedan adaptarse a la mayoría de los centros de asistencia a embarazadas, tendiendo a disminuir la incidencia y la morbimortalidad de la EHFN, siendo ahora adoptadas como normas oficiales por el MSP

II- DIAGNÓSTICO DE ALOINMUNIZACIÓN MATERNA

El diagnóstico de aloinmunización por antígenos eritrocitarios requiere conocer antecedentes de exposición a los mismos y estudios inmunohematológicos que deben evaluarse desde el primer control obstétrico.

La **historia clínica** debe investigar antecedentes de exposición a eritrocitos alogénicos por diferentes vías:

1- Antecedentes obstétricos y de exposición a eritrocitos alogénicos

- Cuantos embarazos tuvo y si son del mismo progenitor
- Tolerancia de cada embarazo (especificar motivos)
- Maniobras invasivas
- En caso de ser Rh negativo, si recibió inmunoprofilaxis antenatal y en puerperio
- Finalización de embarazos (término o pretérmino)
- Evolución de los recién nacidos: peso al nacer, ictericia, necesidad de fototerapia, transfusiones neonatales o exsanguinotransfusión.
- Abortos embarazos ectópicos y enfermedades trofoblásticas gestacionales, y si recibió inmunoprofilaxis en estas ocasiones
- Transfusiones de hemocomponentes
- Transplantes o injertos de órganos o tejidos
- Drogadicción endovenosa compartiendo jeringas

2- En el embarazo actual

Determinar los eventos inmunizantes como genitorragia, maniobras invasivas o traumatismos.

Explorar si ha recibido inmunoprofilaxis antenatal

La evaluación **paraclínica inmunohematológica**, de toda paciente embarazada en el primer control de embarazo debe incluir, independientemente de estudios realizados en embarazos previos:

1- Grupo sanguíneo en sistema ABO y Rh (D) según técnicas de aglutinación habituales (lámina, tubo, microplaca, inmunoprecipitación en gel (gel) y realizadas por técnicos en

hemoterapia de acuerdo al decreto 385/00. Cada paciente debe tener al menos 2 estudios concordantes en grupo ABO y Rh (D).

2- Investigación de anticuerpos irregulares. Este estudio debe ser realizado por personal técnico en hemoterapia, de acuerdo a protocolos estandarizados. Puede realizarse en tubo (menor sensibilidad), o en gel de acuerdo al manual de procedimiento operativo de cada servicio. Se recomienda utilizar eritrocitos fenotipados que representan los antígenos más frecuentes de la población. La alternativa de utilizar un pool de eritrocitos del grupo 0 (en sistema ABO) no asegura una completa representatividad de los antígenos eritrocitarios, pudiendo dar falsos negativos.

En caso de detectar anticuerpos irregulares positivos, se debe proseguir con la identificación de él o los mismos enfrentando el suero materno a un panel celular tipificado que permita definir la especificidad del/los anticuerpos presentes. Se recomienda el envío de la muestra al laboratorio de referencia, Laboratorio de Inmunoematología del Servicio Nacional de Sangre. Teniendo en cuenta la especificidad identificada y la historia clínica referida, el médico hemoterapeuta deberá hacer diagnóstico de aloinmunización.

En caso de que la embarazada sea Du deberá informarse como Rh positivo y si es DVI debe considerarse como Rh negativo para su control y seguimiento durante la gestación.

El diagnóstico de aloinmunización materna, incluye efectuar controles para descartar presencia de autoanticuerpos (autocontrol y/o test de Coombs directo). En caso de resultado positivo de estos controles habrá que valorar posibilidad de patologías autoinmunes o anticuerpos antifosfolípidicos antes de definir aloinmunización materna.

III- DIAGNÓSTICO DE PROBABILIDAD DE EHFN

El diagnóstico de probabilidad de EHFN depende de:

- **Especificidad del aloanticuerpo** detectado ya que la posibilidad de desarrollar enfermedad hemolítica feto neonatal (EHFN) no es la misma para todos los sistemas eritrocitarios y dentro de ellos para los diferentes antígenos. Esta probabilidad debe ser informada por médico hemoterapeuta.

- **La expresión del antígeno eritrocitario en el feto Grupo Sanguíneo Fetal**

Se recomienda determinar el antígeno D fetal en los casos de aloinmunización anti D.

Las alternativas para esta determinación son:

- a- en plasma materno por Real Time PCR, entre las 12 a 15 semanas de gestación
- b- en muestra de líquido amniótico a partir de semana 16 de amenorrea (5 ml).
- c- en caso que se realice punción de vellosidad corial motivado por investigación de otras patologías, esta muestra también es válida para diagnóstico de Rh fetal.

En los casos b y c, se utilizan técnicas de biología molecular (PCR). Hasta la fecha en nuestro país se realiza sólo la determinación del Rh (D) y el resultado puede ofrecerse a las 48 horas. Esto limita la indicación de este estudio sólo a las pacientes aloinmunizadas por anti D.

IV- MONITOREO INMUNOHEMATOLÓGICO DE LA GESTANTE.

En el caso de **gestantes con Anticuerpos irregulares negativos** en el primer control si es:

- **Rh positivo**

-no debe repetir investigación de Anticuerpos irregulares, en esta gestación.

- **Rh negativo**

La frecuencia de repetición de la investigación de Anticuerpos irregulares dependerá de las técnicas disponibles

-Si se realiza técnica en tubo, debe repetir la investigación de Anticuerpos irregulares y grupo sanguíneo Rh a las 20, 24, 28, 32 semanas de amenorrea, siempre que mantenga resultados negativos y/o hasta recibir inmunoprofilaxis antenatal según pauta. Luego de recibir inmunoprofilaxis antenatal no debe repetirse el estudio hasta 8 semanas después de realizada.

Si se realiza técnica en gel o microplaca debe repetirse sólo una vez la investigación de Anticuerpos irregulares y grupo sanguíneo Rh entre las 25 a 28 semanas

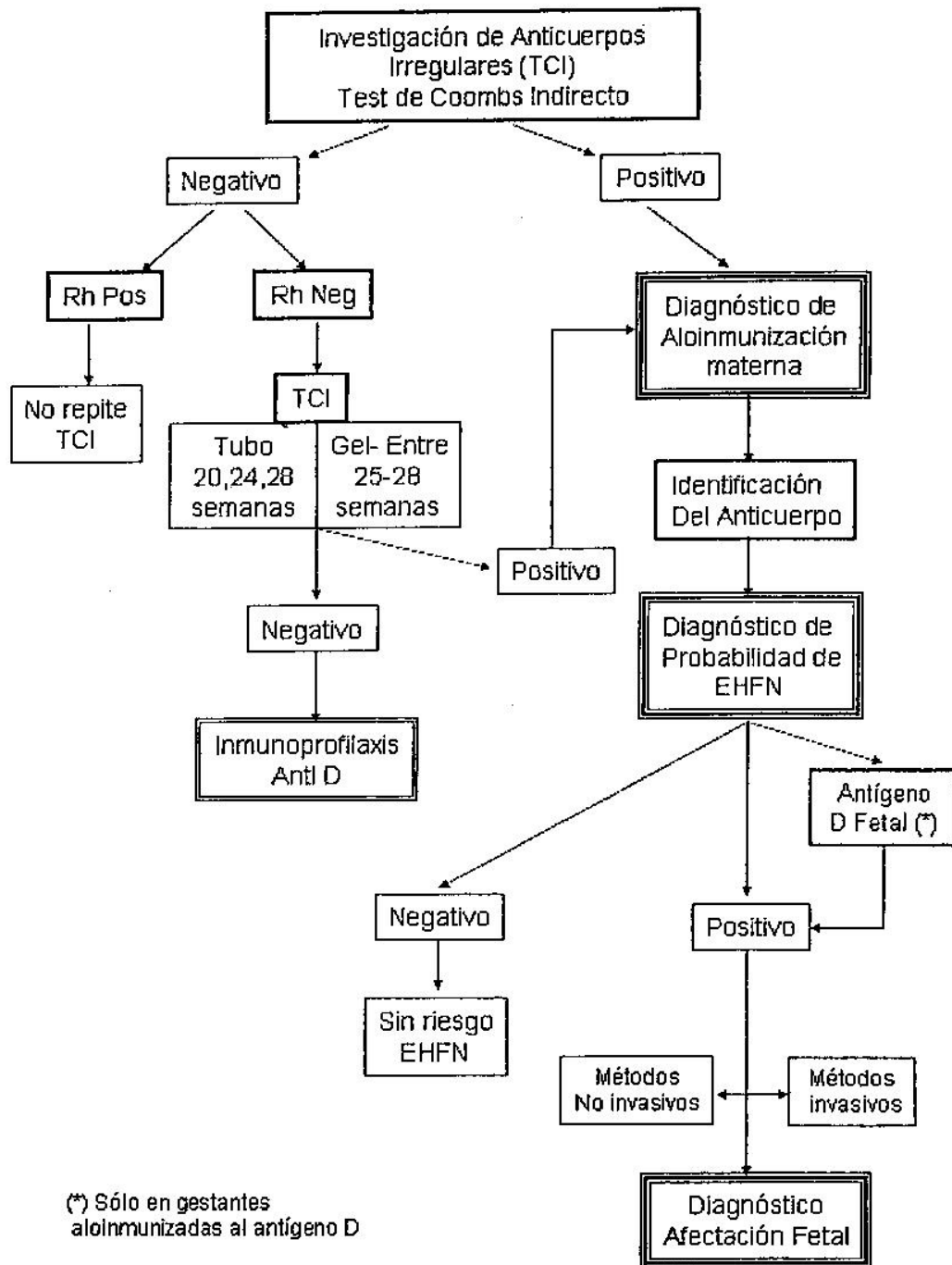
En el caso de **gestantes con Anticuerpos irregulares positivos (aloimmunizada) con diagnóstico de probabilidad de EHFN** debe evaluarse la afectación fetal con estudios no invasivos y si estos no están disponibles, con estudios invasivos.

Desde el punto de vista inmunohematológico, si no existen eventos inmunizantes en el embarazo actual, no se requieren nuevos estudios de identificación de anticuerpos.

Respecto a la utilidad de la titulación de anticuerpos, existe consenso en que no tienen correlación directa con la afectación fetal. Sin embargo, se discute su utilidad para recomendar maniobras invasivas.

Algunos opinan que siempre debe realizarse la titulación de los anticuerpos siendo de utilidad para definir la edad gestacional de la primer amniocentesis. En este caso se sugiere realizar la técnica en tubo comparando en paralelo la muestra fresca con una muestra anterior de la misma paciente, conservada a menos 20°C. Otros en cambio, opinan que la indicación de la amniocentesis no depende de la titulación de anticuerpos.

ALGORITMO DIAGNOSTICO DE EHFN EN EL EMBARAZO



(*) Sólo en gestantes aloimmunizadas al antígeno D

V- FLUJOGRAMA DE DIAGNOSTICO DE AFECTACION FETAL Y DE TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA PRENATAL POR ALOINMUNIZACIÓN MATERNA.

Métodos no invasivos

Ecografía

Las ecografías se realizarán en forma seriada, la primera al inicio de la gestación y luego de acuerdo al criterio médico. Los signos más precoces de afectación fetal aparecen en general entre las 18 y 20 semanas de embarazo, aunque pueden observarse a edades gestacionales más tempranas.

Doppler

Trabajos recientes, validan la medición de la velocidad pico flujo sanguíneo sistólico de la arteria cerebral media fetal (middle cerebral artery peak systolic velocity), como técnica no invasiva de referencia para la valoración de anemia fetal. De acuerdo al resultado de este estudio:

- a- si hay evidencia de anemia fetal, coordinar la realización de la cordocentesis para medir hematocrito y eventual transfusión intrauterina.
- b- Si no hay evidencia de anemia fetal, se valorará repetir estudio, de acuerdo a la situación clínica. Como referencia se sugiere repetir cada 15 días

Este estudio tiene valor hasta la primer Transfusión Intrauterina (TIU). Una vez que se comienza a realizar TIU, la determinación de la velocidad pico flujo sanguíneo sistólico, pierde valor para determinar anemia fetal y no corresponde su repetición.

Cardiotocograma Basal

El CTB se utiliza como método de evaluación complementario de la salud fetal, a partir de las 32 semanas de embarazo, aunque se recomienda realizar registros más tempranamente a los efectos de documentar la vitalidad fetal.

Metodos invasivos

Amniocentesis

Cuando no sea posible realizar medición de pico flujo sanguíneo de la arteria cerebral media por Doppler fetal, la alternativa es la realización de amniocentesis con fines diagnósticos de afectación fetal.

La decisión de la oportunidad de la primer amniocentesis se realiza de forma individual. Con informe de aloinmunización materna con probabilidad de EHFN, la primer amniocentesis puede ser realizada, ya a partir de las 16 semanas de gestación; así como cuando existe por ejemplo el antecedente de un hijo anterior hidrópico, un óbito fetal anterior, o signos ecográficos de hidropesía actual.

La obtención de LA por esta técnica, brinda información útil para realizar diferentes diagnósticos de utilidad en el tratamiento de la EHFN: el grupo Rh (D) fetal, si no fue posible realizarlo previamente en plasma materno, y sobre todo permite evaluar la gravedad de la afectación fetal por aloinmunización. El análisis espectrofotométrico del líquido amniótico (DO 450 nm) determina los niveles de bilirrubina. Además a partir de la 28 semanas y de acuerdo al grado de afectación fetal se puede solicitar la determinación del índice lecitina/esfingomielina y la presencia de fosfatidilglicerol con el fin de valorar la madurez pulmonar fetal.

Para la interpretación de los resultados de DO 450 nm se utilizan las gráficas de Queenan de acuerdo a la edad gestacional:

- a) Zonas bajas (no afectado o indeterminado) repetir en 15 días
- b) Pendiente horizontal o descendente repetir en 1 mes con controles mediante técnicas no invasivas.
- c) Pendiente ascendente o si en la 1° amniocentesis la determinación cae en zona Rh positivo (afectado) o riesgo de muerte debemos pasar a la realización de la cordocentesis.

Cordocentesis

Es un procedimiento invasivo fetal, teniendo morbimortalidad materno-fetal. Previo a este procedimiento, brindar una completa información sobre esta técnica a los padres, así como sus riesgos y beneficios, que conductas serán adoptadas luego de ésta y como un requisito esencial, su consentimiento escrito.

Permite obtención de sangre fetal para diversos diagnósticos: grupo sanguíneo fetal y Coombs directo, confirmando el diagnóstico de EHFN intrauterina, determinación de hemoglobina y hematocrito para valorar la gravedad del proceso hemolítico posibilitando, en el mismo acto, si es necesario la realización de terapéutica fetal.

Los parámetros diagnósticos más prácticos para el manejo de esta patología fueron fundamentalmente los relacionados al hematocrito. Por lo cual fueron considerados esencialmente 3 parámetros, los mismos son:

- Valor de hematocrito en la primera cordocentesis
- Cociente hematocrito/edad gestacional
- Cálculo de la caída semanal del hematocrito
- Otros parámetros que podemos evaluar con la cordocentesis son el recuento de reticulocitos, las características de los glóbulos rojos, la bilirrubina en sangre fetal y los gases en sangre.

Según resultado de hematocrito fetal:

a) Hto menor a 30% (anemia fetal severa), es indicación de transfusión intrauterina de glóbulos rojos carentes del antígeno que produce EHFN, colectados en bolsas con anticoagulante CPD-A (no SAGMA), leucorreducidos (log 4) e irradiados, con pruebas cruzadas con suero materno negativas. El objetivo del tratamiento transfusional intrauterino es alcanzar un Hematocrito fetal de 40%.

Se recomienda administrar gammaglobulina polivalente intravenosa humana a altas dosis. De acuerdo a la edad gestacional y peso fetal estimado se calculará la dosis (500 mg/Kg de peso fetal estimado).

El seguimiento de la anemia fetal luego de la primer TIU es con determinación de hematocrito por cordocentesis. Se sugiere su repetición a los 7 días para calcular la caída semanal del Hto. y definir la necesidad de nuevas TIU. Se sugiere que la última cordocentesis sea a las 32 semanas de gestación.

Llegados a las 35 semanas de edad gestacional o con evidencia de madurez pulmonar fetal, se interrumpirá el embarazo.

b) Hto entre 30 y 40% se administrará sólo gammaglobulina polivalente intravenosa humana.

Se continuará con seguimiento de salud fetal mediante técnicas no invasivas y se realizará nueva cordocentesis en 3 semanas aproximadamente.

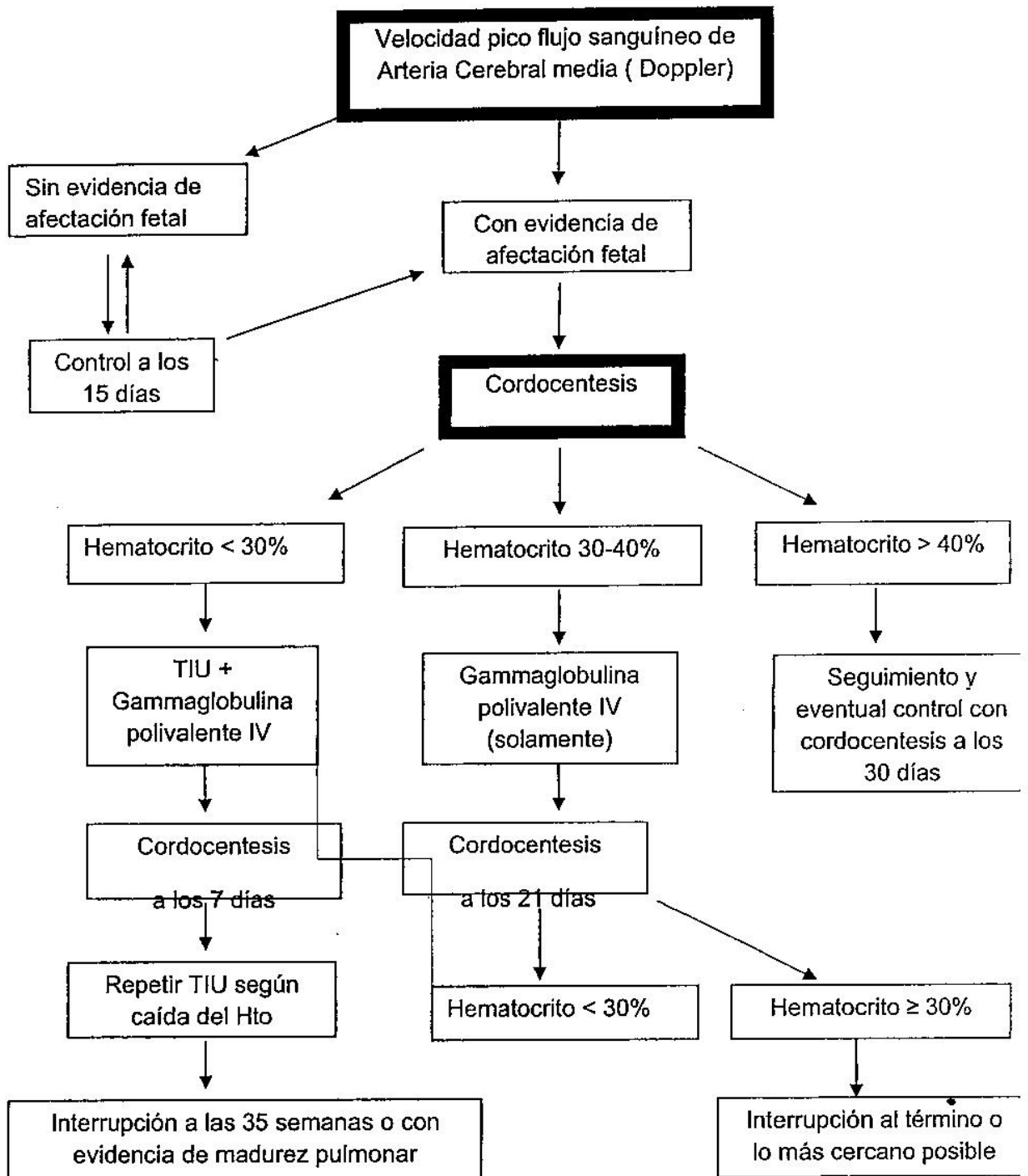
Si en esta nueva determinación encontramos un Hto. inferior a 30% continuamos con el esquema arriba mencionado.

Si por el contrario encontramos un Hto. igual o superior a 30% una vez comprobada la madurez pulmonar fetal, se procederá a interrumpir la gestación, lo más cercano al término posible.

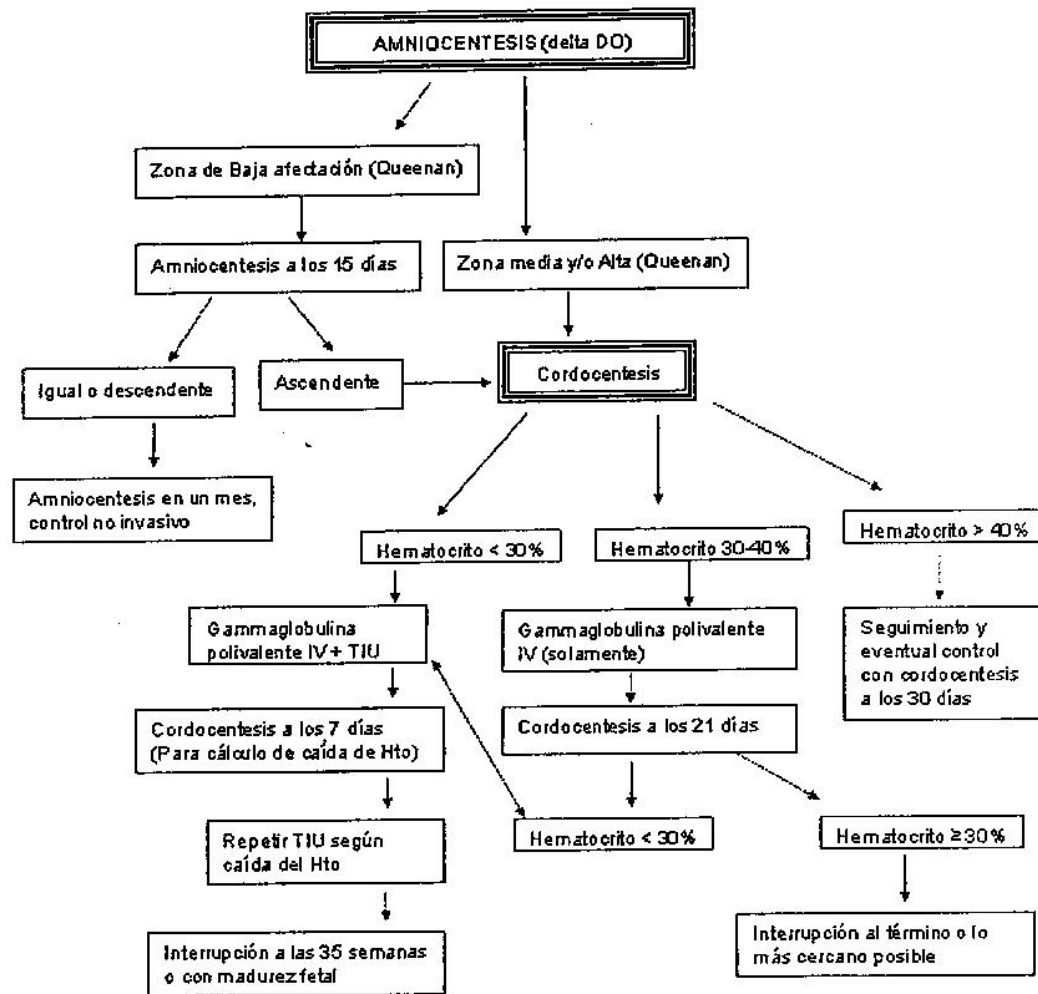
c) Hto mayor 40% Se plantea que estamos frente a un feto con enfermedad hemolítica leve, y no se realiza tratamiento intrauterino. Se debe realizar seguimiento estricto de la salud fetal y dependiendo de la edad gestacional, eventualmente una nueva cordocentesis a los 30 días para revalorar la situación fetal.

Cuando llegue al término de la gravidez se procederá a la interrupción del embarazo.

FLUJOGRAMA RECOMENDADO PARA CONTROL Y TRATAMIENTO EN GESTANTE CON DIAGNOSTICO DE PROBABILIDAD DE EHFN



FLUJOGRAMA ALTERNATIVO DE CONTROL Y TRATAMIENTO- (SOLO SI NO SE DISPONE DE DOPPLER PARA MEDIR VELOCIDAD PICO FLUJO SANGUÍNEO DE ARTERIA CEREBRAL MEDIA)



VI- INMUNOPROFILAXIS ANTI D EN LA GESTANTE Y/O PUERPERA Rh (D) NEGATIVO

Se ha determinado en 2 estudios clínicos de la colaboración Cochrane que la administración de gamma globulina anti D disminuye la inmunización contra el antígeno D de 13% a 1-2% cuando se administra en el puerperio únicamente. Este riesgo desciende a 0,1% si además se realiza profilaxis prenatal entre las 28 y 32 semanas de embarazo. Para la administración intramuscular se recomienda la inyección de la gamma globulina anti D en la zona deltoidea.

La gamma globulina anti D previene sólo la inmunización por el antígeno D del sistema Rh, no previene la inmunización por otros antígenos. Para realizar la profilaxis de la aloinmunización a otros antígenos, se sugiere disminuir y/o evitar las transfusiones de hemocomponentes en el sexo femenino.

A - INMUNOPROFILAXIS ANTENATAL EN PACIENTES RH(D) NEGATIVO SIN ANTICUERPOS ANTI D

(1) Esquema sugerido de administración de gamma globulina anti D en el primer trimestre
En el primer trimestre (hasta las 13 semanas), la dosis a administrar en caso de genitorragia del primer trimestre o maniobras invasivas, está en el rango de los 50 (250 UI) a 120 (600 UI) mcg por vía IM o IV para evitar la aloinmunización materna anti D.

(2) Esquema sugerido de administración de gamma globulina anti D en el embarazo no complicado

Una dosis de 300 mcg i/m o 120 mcg i/v entre las 28 y 32 semanas. Se recomienda dosis única a las 30 semanas.

(3) Esquema sugerido de administración de gamma globulina anti D en las complicaciones del embarazo o luego de maniobras invasivas
Hasta las 13 semanas de embarazo la recomendación es la misma que en el punto (1), 50 mcg (250 UI) a 120 mcg (600 UI) de IgG anti D IM o IV.
Después de las 13 semanas la dosis se sugiere administrar en caso de maniobras invasivas o genitorragia una dosis de entre 240 mcg (1200 UI) a 300 mcg (1500 UI) IM o 100 mcg (500 UI) a 120 mcg (600 UI) IV.

B- INMUNOPROFILAXIS POSPARTO

(4) Esquema sugerido de administración de gamma globulina anti D en el puerperio cuando el recién nacido es Rh (D) positivo y la madre no tiene anticuerpos anti D
Se sugieren varios esquemas de administración de gamma globulina anti D en el puerperio. La dosis varía de acuerdo a la vía de administración.
Se sugiere una dosis de 100 mcg (500 UI) a 120 mcg (600 UI) IV
O

Una dosis de entre 240 mcg (1200 UI) a 300 mcg (1500 UI) IM

Puede ser necesaria una dosis mayor de anti D en algunas situaciones clínicas con HFM importante y/o en pacientes obesas, cuando se administra por vía IM.

La dosis de gamma globulina anti D debe administrarse lo antes posible después del nacimiento o evento inmunizante (genitorragia o maniobra invasiva), en todos los casos antes de las 72 horas para asegurar la máxima eficacia. Si se ha omitido la administración de gamma globulina anti D dentro del plazo óptimo de 72 horas, igualmente debe suministrarse, aunque después de las 72 horas el grado de protección es menor.