

Incompatibilidad Rh e isoimmunización en la gestante

Rh Incompatibility and Isoimmunization in Pregnant Women

Lina Marcela Zapata-Cardona^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1302-9286>

Lina María Martínez Sanchez² <https://orcid.org/0000-0002-9555-0843>

Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo³ <https://orcid.org/0000-0002-2123-0847>

¹Universidad Pontificia Bolivariana. Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín, Colombia.

²Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

³Universidad Pontificia Bolivariana. Hospital San Juan de Dios, Santa Fe de Antioquia. Medellín, Colombia.

* Autor para la correspondencia: zapata.linamarcela@gmail.com

RESUMEN

La isoimmunización es una condición que se presenta cuando hay incompatibilidad Rh entre la madre y el feto, esta es una entidad con una epidemiología variable y dependiente de la etnia. La importancia de esta radica en el riesgo que supone principalmente para el feto y el recién nacido, ya que puede desencadenar una anemia fetal grave e *hidrops fetalis* que lo lleve a la muerte. En el presente artículo se realiza una revisión bibliográfica concisa que va desde los aspectos básicos como son la epidemiología y la fisiopatología, hasta la conducta a seguir con una gestante en la que se identifique esta condición, o el riesgo de desarrollarla. Es nuestro objetivo ofrecer a los profesionales de la salud una visión concisa de la incompatibilidad Rh e isoimmunización y de los detalles más complejos del diagnóstico y su actuación médica.

Palabras clave: isoimmunización Rh; antígenos de grupos sanguíneos; isoanticuerpos; obstetricia.

ABSTRACT

Isoimmunization is a condition that occurs when there is Rh incompatibility between mothers and their fetus; epidemiology and ethnicity are relevant variables in this entity. The risk that it poses mainly to the fetus and the newborn is important, since it can trigger severe fetal anemia and hydrops fetalis leading to death. This article is a concise bibliographic review ranging from the basic aspects such as epidemiology and pathophysiology, to the behavior to follow with a pregnant woman diagnosed with this condition, or the risk of developing it. Our objective is to offer healthcare professionals a concise overview of Rh incompatibility and isoimmunization and the more complex details of diagnosis and its medical performance.

Keywords: Rh isoimmunization; blood group antigens; isoantibodies; obstetrics.

Recibido: 10/05/2019

Aceptado: 07/10/2019

Introducción

La isoimmunización o aloimmunización Rh se presenta cuando una mujer Rh negativa entra en contacto con un antígeno de la superficie de los eritrocitos Rh positivos del producto de la gestación, hasta ahora desconocidos. Es decir presenta incompatibilidad al factor Rh.⁽¹⁾

La epidemiología de esta condición está pobremente descrita, sobre todo en Colombia y demás países de América Latina. Se estima que aproximadamente 15 % de las personas de piel blanca y 5 – 8 % de los afroamericanos son Rh negativo, dejando un pequeño porcentaje de entre 1 – 2 % para los asiáticos y nativos americanos.^(2,3)

La importancia de la isoimmunización radica en el riesgo que supone principalmente para el feto y recién nacido, pudiendo desencadenar una anemia fetal grave y un *hidrops fetalis* que lo lleve a la muerte, o en el período neonatal, a una enfermedad hemolítica que es grave e influye notablemente en la morbimortalidad perinatal.⁽⁴⁾ Hoy en día, se cuenta con el método profiláctico, con el uso profiláctico de la inmunoglobulina anti-D que ha impactado notablemente en la incidencia de la isoimmunización y sus complicaciones.

Esta resulta una estrategia factible, de bajo costo y que puede llegar al 100 % de la población que la necesite.⁽⁵⁾

En el presente artículo se realizará una revisión bibliográfica concisa, que va desde los aspectos básicos como son la epidemiología y la fisiopatología, hasta la conducta a seguir con una gestante en la que se identifique esta condición, o el riesgo de desarrollarla, con el fin de educar a los profesionales de la salud sobre el abordaje certero de esta condición y su actuación médica.

Análisis de la información

Epidemiología

Establecer la incidencia de la incompatibilidad Rh depende del color de la piel y etnia de la población, pero se estima que aproximadamente el 15 % y entre 5 – 8 % de las personas de raza blanca y afroamericanos respectivamente, son Rh negativo, lo cual deja un pequeño porcentaje de <1 – 2 % para las razas asiáticas y nativas americanas.^(2,3)

De igual manera, describir la incidencia de la aloinmunización resulta un tema complejo, dado la escasa existencia de estudios descriptivos que caractericen este tipo de datos en dicha condición. Se ha establecido que alrededor de 1 a 1,5 % de todos los embarazos se ven afectados, no obstante, en la literatura se ha descrito que en algunos países de América del Sur se alcanzan tasas de hasta 10 %.^(5,6,7) De igual forma, la tasa de incidencia de la aloinmunización se ve afectada por la existencia de incompatibilidad del grupo sanguíneo, por el mecanismo fisiopatológico explicado en la sección de fisiología del grupo sanguíneo y Rh (D), cuando la incompatibilidad Rh se acompaña por la de grupo la tasa baja de 16 % a 1,5 – 2 % aproximadamente.⁽⁵⁾ Se ha descrito que en los abortos espontáneos y médicos la isoimmunización llega a ser de 5 a 25 % respectivamente.⁽⁵⁾

Es importante resaltar que la introducción de la profilaxis con inmunoglobulina anti D llevó de 10 – 15 % a 0,8 -1,5 % el riesgo de aloinmunización, lo cual demuestra el impacto positivo de esta intervención. No obstante, llama la atención lo reportado en la literatura donde en algunos países el porcentaje es aún similar al que se tenía previo a la profilaxis, lo que supone la existencia de otros antígenos, aspecto que sería importante identificar.⁽²⁾

Existen otros isotipos de anticuerpos no anti-D que pueden representar un papel importante en el desarrollo de la aloinmunización. Se ha establecido que alrededor del uno por ciento de las gestantes pueden tener un anticuerpo no anti-D (*Cc*, *Ee* y otros grupos potenciales generadores de isoinmunización materna como *Kell*, *Duffy*, *Kidd*) clínicamente significativos, es decir, con la capacidad de generar un impacto en la gestación en curso.⁽⁸⁾

Definición de términos

Incompatibilidad eritrocitaria: Este término corresponde a la presencia de antígenos en el glóbulo rojo fetal, que no están presentes en el eritrocito materno. Esto supone un estado de susceptibilidad en el cual se puede desencadenar una respuesta inmune en el sistema hematológico materno.⁽⁷⁾

Incompatibilidad Rh: Gestante Rh negativo, con el producto de su gestación Rh positivo.⁽⁹⁾

Isoinmunización o aloinmunización: Presencia de anticuerpos maternos generados como respuesta frente a antígenos presentes en los hematíes fetales.⁽⁷⁾

Evento sensibilizante: Todo suceso que puede favorecer el paso de eritrocitos del producto de la gestación a la circulación materna, como es en:^(1,10,11,12)

- Parto
- Cesárea
- Pérdida gestacional (por encima del día 42 posterior a la concepción)
- Evacuación de un embarazo molar
- Aborto médico
- Embarazo ectópico
- Procedimientos invasivos (biopsia corial, amniocentesis, cordocentesis, cerclaje, fetoscopia y la contraindicada maniobra de Kristeller entre otros)
- Muerte fetal intraútero
- Versión externa
- Traumatismo abdominal materno
- Hemorragia ante-parto

Fisiología del grupo sanguíneo y Rh (D)

Los hematíes tienen en la superficie extracelular una serie de glicoproteínas conocidas como antígenos, los cuales tienen la capacidad de generar una respuesta inmune bajo ciertas condiciones, como el ingreso de los mismos en la circulación materna. En este caso, si un eritrocito fetal tiene antígenos en su superficie que corresponden al Rh (D) positivo, al entrar en contacto con el sistema inmune materno de una mujer Rh (D) negativo, este será identificado como extraño y desencadenará una serie de procesos que finalmente llevarán a la formación de anticuerpos contra este antígeno, que reciben el nombre de anti-D.⁽⁷⁾ Dicho proceso puede producirse muy tempranamente dado que desde la cuarta semana del embarazo aparece el antígeno Rh (D).⁽⁵⁾

Existen muchos tipos de antígenos diferentes en la superficie del hematíe. Para efectos prácticos estos podrían dividirse en tres grandes grupos:⁽⁵⁾

- ABO
- *Rhesus* (D, d, E, e, C, c)
- Anticuerpos irregulares o no clásicos: *Kell*, *Duffy*, *MNSS*, *Lewis* y *Kidd*

El antígeno D es la causa más frecuente de isoimmunización, debido a que posee una inmunogenicidad hasta 50 veces mayor frente a los otros antígenos. No obstante, son varios los antígenos y se han descrito alrededor de 43 tipos capaces de producir anemia hemolítica.^(4,13)

Fisiopatología de la isoimmunización

El proceso de la isoimmunización comienza por el fenómeno de transfusión feto materna, en el cual los hematíes fetales portadores del antígeno viajan al torrente sanguíneo materno desencadenando una serie de procesos inmunológicos que llevarán a la producción de anticuerpos contra todos los eritrocitos fetales.⁽⁵⁾

Está establecido que, en el tercer trimestre de la gestación, se producen interrupciones de la barrera placentaria, que llevan a los eritrocitos fetales a entrar en contacto con el sistema inmune materno, no obstante, se requiere un inóculo suficiente para desencadenar la respuesta inmune.⁽⁵⁾ El porcentaje aumenta exponencialmente, pasando de solo 3 % en el primer trimestre hasta 46 % en el tercero.⁽⁵⁾ El volumen necesario para desencadenar una respuesta varía entre las gestantes, debido a la capacidad inmunogénica del eritrocito y de la respuesta inmune propia de la madre.⁽¹⁴⁾

La respuesta inmune de la que se habla consiste en que posterior al paso de los hematíes al torrente materno, un linfocito B identifica el antígeno en la superficie de este, y desencadena la producción de inmunoglobulina M (IgM). Esta molécula, por su tamaño, no tiene la capacidad de atravesar la barrera placentaria y tiene una vida media corta.⁽⁵⁾ Después de este proceso inicial, se produce la IgG que es de menor tamaño y si tiene la capacidad de atravesar la barrera placentaria, pasa al torrente sanguíneo fetal y destruye los eritrocitos.⁽⁵⁾

El proceso de destrucción de los eritrocitos inicia con la fijación del anticuerpo (IgG) al antígeno en su superficie. Posteriormente, la vía más común es la que no está mediada por el complemento, en la cual se produce una quimiotaxis que genera atracción de macrófagos que atacan la membrana celular del eritrocito, lo deforman, lo convierten en rígido, con una mayor fragilidad osmótica, que finalmente lo llevará a su destrucción.⁽⁵⁾

La vía dependiente del complemento se evidencia más comúnmente ante la presencia de anti-A y anti-B, en los casos de incompatibilidad de grupo, donde se produce un rápido daño a la membrana del eritrocito y subsiguiente hemólisis. Es por este mecanismo que se reduce la incidencia de aloinmunización en el binomio materno fetal con incompatibilidad de grupo. Este rápido mecanismo lleva a la destrucción de los eritrocitos mucho antes de que el linfocito pueda iniciar su proceso de reconocimiento del antígeno Rh-D.⁽⁵⁾

Una vez desarrollado todo el proceso de sensibilización y hemólisis explicado previamente, se produce la anemia fetal. En respuesta a esto, el feto comienza un proceso de eritropoyesis extramedular, como método de compensación, principalmente a nivel del hígado, que consecuentemente desencadenará hipertensión portal, ascitis, insuficiencia cardíaca fetal y favorecerá la extravasación de líquido lo que conducirá finalmente al hidrops fetal.⁽¹³⁾

Seguimiento de la gestante

En general toda gestante debe tener una hemoclasificación desde el primer control prenatal. A partir de su resultado se definirá si requiere estudios adicionales, es decir, en caso de que el resultado sea un Rh (D) negativo, deberá hacerse una prueba de *Coombs* indirecta, que deberá realizarse de forma periódica durante todo el embarazo, a la semana 28 de gestación para definir la aplicación de la profilaxis, en el posparto y

en las siguientes 72 horas posteriores a cualquier evento potencialmente sensibilizante.⁽³⁾

La periodicidad de la medición de los títulos maternos varía de acuerdo con la fuente, se ha descrito que debería realizarse cada 4 semanas hasta la semana 24 y posterior a esta, semanalmente. El Clínic de Barcelona establece en su guía, que la medición se indica en cada trimestre (10, 24 y 34 - 36 semanas) y debería evitarse un mes posterior a la aplicación de la profilaxis.^(5,12) El Royal College of Obstetricians and Gynaecologists establece igualmente que se debe realizar mensualmente hasta la semana 28 y a partir de esta cada dos semanas.⁽¹⁵⁾

El seguimiento con la prueba de *Coombs* indirecta busca detectar si en algún momento de la gestación se desarrolla un valor crítico, es decir, el momento en el cual existe un riesgo significativo de producirse eritroblastosis fetal e *hidrops*. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (*ACOG* por sus siglas en inglés) define que cuando el primer valor detectado es menor o igual a 1:8 títulos, se considerará crítico cualquier título entre 1:8 y 1:32. No obstante, algunos estudios en la literatura científica han demostrado que no hay riesgo para los fetos en títulos menores de 1:32, por lo que se definió no realizar intervenciones invasivas con títulos menores de 1:16.^(3,5)

Durante el seguimiento se hace necesario clasificar a la gestante según el riesgo en: bajo riesgo o alto riesgo.⁽¹²⁾ Las primeras son aquellas pacientes con títulos < 1:16 y sin antecedentes de riesgo, las de alto riesgo son aquellas con títulos \geq 1:16 o con presencia de antecedentes de riesgo:

- Muerte fetal por aloinmunización,
- *Hidrops fetalis* en gestación previa,
- Anemia fetal/neonatal grave (transfusión intra útero o exanguinotransfusión).

Dentro de las gestantes de alto riesgo se encuentran también aquellas con aloinmunización *anti-Kell* o *anti-RhC*, independientemente del valor de los títulos.⁽¹²⁾

Es de gran importancia resaltar que la aplicación de la profilaxis con inmunoglobulina anti-D tiene un efecto que positiviza el *Coombs* indirecto, por tanto, durante el seguimiento a la gestante, en caso de que se solicite el *Coombs* con posterioridad a la aplicación de la profilaxis, debe conocerse que se pueden encontrar títulos bajos

positivos entre 1:2 y 1:4. Por esta razón es que se recomienda evitar mediciones de Coombs en las siguientes 4 semanas posterior a la aplicación de la Ig anti D.⁽⁹⁾

Hallazgos en el Doppler de la arteria cerebral media

La velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media (ACM) es una herramienta que permite predecir la anemia moderada a grave con una sensibilidad del 100 % y solo un 12 % de falsos positivos. En general posee una sensibilidad y especificidad superior a la cordocentesis. De igual manera, a diferencia de esta última, la medición con Doppler no es una medida invasiva.^(3,5,16)

Dichas mediciones pueden comenzar a realizarse a partir de las 16-18 semanas de gestación, con intervalos entre 1-2 semanas. En la tabla 1 se pueden apreciar los requisitos técnicos para garantizar una medición adecuada. Es indispensable que el feto esté quieto debido a que los movimientos desencadenan una elevación de la frecuencia cardíaca fetal y pueden llevar a falsos positivos, lo cual es más comúnmente observado alrededor del tercer trimestre.^(5,17)

Tabla 1 - Recomendaciones para la medición de la velocidad sistólica de la arteria cerebral media (VS-ACM)⁽¹²⁾

- Feto con el máximo reposo conseguido
- Gestante en apnea en el momento de la medición
- Corte axial del cráneo fetal a nivel esfenoidal
- Visualización adecuada del polígono de Willis
- Conseguir una imagen aumentada (ACM ocupando el 50% de la pantalla)
- Ubicar el cursor cerca del origen de la ACM y conseguir un ángulo de insonación lo más cercano posible a 0°
- Medir el pico sistólico más alto
- Realizar tres mediciones aproximadamente y emplear el promedio

Las mediciones son arrojadas en centímetros por segundo (cm/s) y deben traducirse a múltiplos de la mediana (MoM) empleando las tablas estandarizadas. Cuando el valor es > 1,5 MoM se recomienda repetirlo a las 24 horas, para confirmar el diagnóstico de anemia fetal moderada o severa.⁽¹⁸⁾

Cordocentesis

En el caso del hallazgo ecográfico de un feto con hidrops o de una VS-ACM > 1,5 MoM la realización de la cordocentesis está indicada hasta las 35 + 6 semanas. Este

es un procedimiento que consiste en puncionar el cordón umbilical para obtener acceso a la circulación fetal con el fin de realizar diferentes pruebas que definan la necesidad de transfusión y el volumen requerido.^(5,12)

La transfusión intrauterina está indicada en el caso en que el resultado de la medición de hemoglobina obtenida a través de la cordocentesis se encuentre por debajo de - 4 DE, para la edad gestacional.⁽¹²⁾

Prevención de la isoimmunización

La inmunoglobulina anti-D es una solución compuesta por anticuerpos tipo inmunoglobulina G elaborados a partir de plasma (derivado policlonal). Esta se ha empleado como el método profiláctico para disminuir el riesgo de aloimmunización. La presentación en Colombia es de 300 mcg que previenen la sensibilización cuando hay transfusión fetomaterna de hasta 30mL. Resultan efectivas en más del 90 % de los casos y llevan a una reducción de sensibilización a 2 % en el posparto y 0,2 % si hubo aplicación a la semana 28.^(5,9,19,20,21)

Las indicaciones para el uso de la inmunoglobulina anti-D están claramente establecidas en la tabla 2. Se conoce que esta no debe emplearse cuando ya la paciente está sensibilizada, excepto si la sensibilización ha sido a causa de otros antígenos diferentes al D. No obstante, conocer esto es bastante complejo en nuestro medio.^(3,5,22,23,24)

Tabla 2 - Indicaciones para la aplicación de inmunoglobulina anti-D ⁽²²⁾

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Después de la semana 28 de gestación *- Durante las 72 horas postparto- Ante la presencia de cualquier evento potencialmente sensibilizante- Durante las 72 horas postaborto |
|---|

* Algunos protocolos establecen aplicación a la semana 28 y además a la semana 34.

Ante cualquier evento sensibilizante, frente a un postparto o un postaborto se debe aplicar la inmunoglobulina anti-D idealmente en las primeras 72 horas. No obstante, si la aplicación no se ha realizado, puede hacerse incluso hasta las 4 semanas, con una vida media promedio de 23 días.^(3,12,25)

Finalización de la gestación

Se han establecido diferentes conceptos respecto a la terminación de la gestación, en la siguiente tabla se pueden evidenciar algunas de las indicaciones (Tabla 3).

Tabla 3 - Tiempo de terminación de la gestación^(3,12,15,25)

Clínic de Barcelona	36 a 38 semanas en el caso de un feto que recibió transfusión
	38 semanas en el caso de un feto no transfundido
	A partir de 36 semanas si tiene riesgo de anemia VS-ACM > 1.5 MoM o hidrops
RCOG	37 a 38 semanas si no requirió transfusión y se encuentra estable
	Antes de las 37 semanas si los títulos comienzan a aumentar
	Para fetos transfundidos requiere definirse un tiempo de terminación que garantice que no habrá anemia significativa, esta decisión la tomará el equipo de expertos
ACOG	37 a 38 semanas en los casos de una hemólisis leve
	32 a 34 semanas si recibió transfusión ≤ 2 semanas antes y con previo esquema de maduración fetal
SMFM	37 a 38 semanas con base al riesgo de muerte fetal, el objetivo principal es llevar el feto al parto sin o con anemia leve a moderada

RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), SMFM (Society for Maternal-Fetal Medicine)

Conclusiones

La incompatibilidad Rh es una condición materna que amerita un seguimiento secuencial para favorecer los desenlaces perinatales.

La profilaxis con inmunoglobulina anti D es altamente efectiva para disminuir el riesgo de aloinmunización RH, y las posibles complicaciones fetales y neonatales secundarias a esta.

Es un procedimiento simple, de bajo costo y con baja probabilidad de efectos adversos, lo que hace que se convierta en una medida costo-efectiva, que debe aplicarse al 100 % de las pacientes con riesgo de isoinmunización RH.

La hemoclasificación del padre no es un factor excluyente para que la gestante reciba la inmunoprofilaxis a las 28 semanas o posterior a un evento sensibilizante.

Referencias bibliográficas

1. Vizueta CA, López BO, Balon JE, Zambrano RH. Incompatibilidad Rh en el embarazo. Dom Cien. 2017;3(4):32-46. DOI: 10.23857/10.23857/dom.cien.pocaip.2017.3.4.oct.32-46.

2. De Haas M, Thurik FF, van der Ploeg C, Veldhuisen B, Hirschberg H, et al. Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programmer in the Netherlands. *BMJ* 2016; 355:i5789. DOI: 10.1136/bmj.i5789.
3. Management of Alloimmunization During Pregnancy. Practice Bulletin No. 192. American College of Obstetricians and Gynecologist. 2018;131(3):e82-90. DOI: 1097/AOG.0000000000002525.
4. Omeñaca F, de la Camara C, Valverde E. Enfermedad hemolítica del recién nacido. En: Asociación Española de Pediatría. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP. Neonatología. [Internet]. 2008 [citado 04/02/2019];384-8. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/39.pdf>.
5. Lambertino JR, Villegas SM. Aloimmunización Rh en mujeres gestantes, una mirada al diagnóstico y a su aproximación terapéutica. *Ginecol Obstet Mex*. [Internet]. 2014 [citado 04/02/2019];82(11):744-54. Disponible en: <https://ginecologiayobstetricia.org.mx/secciones/articulos-de-revision/aloinmunizacion-rh-en-mujeres-gestantes-una-mirada-al-diagnostico-y-a-su-aproximacion-terapeutica/>
6. Abbey R, Dunsmoor-Su R. Cost–Benefit Analysis of Indirect Antiglobulin Screening in Rh(D)-Negative Women at 28 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol*. 2014;123:938–45. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000224.
7. Fuenzalida J, Carvajal JA. Manejo de la embarazada con isoimmunización por anticuerpos irregulares. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2014;79(4):315–22. DOI: 10.4067/S0717-75262014000400011.
8. Andersson L, Szabo F. The incidence and outcome of clinically significant antibodies detected in Rhesus-D positive pregnant women of the Northern Territory. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017; 58(5):514-517. DOI: 10.1111/ajo.12750.
9. Molina S, Moise KJ. Aloimmunización Rh: manejo anteparto. Revisión de la literatura. *Rev Col Obst Ginec* [Internet]. 2009 [citado 04/02/2019];60(3):262-73. Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/331>.
10. Turner RM, Lloyd-Jones M, Anumba D, Smith G, Spiegelhalter D, Squires H, 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):e30711. DOI: 10.1371/journal.pone.0030711.

11. Prevention of Rh D Alloimmunization. Practice Bulletin No. 181. American College of Obstetricians and Gynecologist. 2017;130(2):e57-70. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002232.
12. Guía Clínica: Isoinmunización. Guías Clínicas Medicina Materno-Fetal. Servei D'obstetricia – Icgon – Hospital Clínic Barcelona. [Internet] 2014. [citado 10/02/2019]. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/isoimmunizacion-y-transfusion-intrauterina.html>.
13. Arias A. Isoinmunización Rh (descripción de un caso). Rev Med Costa Rica Centroam. 2008;LXV(583):163-8. DOI: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2008/rmc082p.pdf>.
14. Neal JL. RhD Isoimmunization and Current Management Modalities. JOGNN 2001;30(6):589-606. DOI: 0.1111/j.1552-6909.2001.tb00006.x.
15. RCOG Green-top Guideline No. 65. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. [Internet] 2014. [citado 04/02/2019]. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg65>.
16. Rosenbloom JI, Bruno AM, Conner SN, et al. Fetal thrombocytopenia in pregnancies complicated by fetal anemia due to red-cell alloimmunization: cohort study and meta-analysis. J Perinatol. 2019;39:920. DOI: 10.1038/s41372-019-0388-8.
17. Moise KJ Jr. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol. 2008;198:161:e-4. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.10.788.
18. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;25(4):323-30. DOI: 10.1002/uog.1882.
19. Fyfe TM, Ritchey MJ, Taruc C, Crompton D, Galliford B, Perrin R. Appropriate provision of anti-D prophylaxis to RhD negative pregnant women: a scoping review. Pregnancy and Childbirth. 2014;14(411):1-6. DOI: 10.1186/s12884-014-0411-1.
20. McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;9:CD000020. DOI: 10.1002/14651858. CD000020.pub3.
21. 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):1977-82. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03536.x.

22. Qureshi H, Massey E, Kirwan D, Davies T, Robson S, White J, et al. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfus Med.* 2014;24:8–20. DOI: 10.1111/tme.12091.
23. Kumpel BM. On the immunologic basis of Rh immune globulin (anti-D) prophylaxis. *Transfusion.* 2006;46:1652. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2006.00924_1.x.
24. Moise KJ Jr, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2012;120:1132. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31826d7dc1.
25. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: The fetus at risk for anemia-diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;697-710. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.01.059.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para la presentación de este trabajo.

Contribución de los autores

Lina Marcela Zapata-Cardona y Lina María Martínez Sánchez (búsqueda bibliográfica, redacción del manuscrito y revisión final).

Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo (búsqueda bibliográfica y redacción del manuscrito)