



## Consenso colombiano de diagnóstico, prevención y manejo de la enfermedad Rh

### Colombian consensus for the diagnosis, prevention, and management of Rhesus disease

*Grupo Desarrollador del Consenso y Comité de Medicina Materna y Perinatal, Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología (FECOLSOG)\**

Recibido: 23 octubre, 2023 Aceptado: 2 septiembre, 2024

## RESUMEN

**Objetivos:** capacitar a los profesionales de la salud involucrados en la atención de la mujer gestante con Rh-D (-), con el fin de estandarizar el manejo de la prevención de la isoinmunización Rh, el diagnóstico antenatal oportuno de la enfermedad Rh, la evaluación del estado del feto y el tratamiento del feto con enfermedad Rh, buscando prevenir desenlaces perinatales adversos.

**Materiales y métodos:** grupo de 23 expertos panelistas que participaron en el desarrollo del consenso en tres rondas para contestar un cuestionario de 8 dominios y 22 preguntas. Se utilizó el método Delphi modificado, hasta alcanzar el umbral de consenso entre los participantes, definido como un acuerdo en las respuestas mayor o igual al 80%. En la tercera ronda del panel de expertos surgió una vigésima tercera pregunta que respondió uno de los líderes temáticos. Los ocho dominios del manejo antenatal de la gestante Rh-D negativa

fueron: 1) la determinación del Rh-D, 2) el control prenatal inicial de la paciente Rh-D negativa, 3) la titulación y periodicidad del Coombs indirecto, 4) los eventos sensibilizantes, 5) la administración de la inmunoglobulina (IgG) anti-D, 6) la velocimetría Doppler de la arteria cerebral media (ACM), 7) el manejo antenatal de la paciente isoinmunizada y del feto anémico, 8) el tiempo para la finalización de la gestación de acuerdo con los diferentes escenarios clínicos. A partir de estas respuestas, y de la revisión de guías de práctica clínica internacionales, se formularon las declaraciones del consenso que incluyen las recomendaciones, su justificación y su adaptación al contexto local.

**Resultados:** se formularon las siguientes recomendaciones:

1. Se sugiere que la mujer en edad fértil Rh-D negativa acuda a una consulta preconcepcional.
2. Se recomienda la determinación del Rh-D materno en el primer contacto de la mujer con los servicios de salud, en la consulta preconcepcional o en el primer control prenatal.
3. En las pacientes Rh-D negativas se recomienda determinar el Rh-D del padre del hijo(a) durante el control prenatal tan temprano como sea posible, preferiblemente antes de la semana 28 de gestación.

\* **Correspondencia:** Posgrado de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá (Colombia). [melva.lopez@javeriana.edu.co](mailto:melva.lopez@javeriana.edu.co)

\*Lista completa al final del documento.

**Cómo citar este artículo:** Buitrago-Leal M, Molina-Giraldo S, Benavides-Calvache JP, Valencia C, Rivera-Tobar I, López-Rodríguez MJ, Miranda J, et al. Consenso colombiano de diagnóstico, prevención y manejo de la enfermedad Rh. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2024;75:4142. <https://doi.org/10.18597/rcog.4142>

4. En la primigestante Rh-D negativa, donde el padre de su hijo(a) sea Rh-D positivo, se sugiere: a) la determinación y titulación de anticuerpos Rh-D (Coombs indirecto cuantitativo) durante la primera consulta y luego trimestralmente, b) la ampliación de la historia obstétrica con énfasis en la búsqueda e identificación de eventos sensibilizantes, c) ofrecer consejería parental acerca de probables riesgos, el requerimiento de exámenes adicionales y la posibilidad de inmunización durante el embarazo.
5. En la consulta de control prenatal de una paciente múltipara Rh-D negativa, con hijo(s) previo(s) Rh-D positivo(s), como conducta inicial se sugiere: a) determinar y titular los anticuerpos Rh-D (Coombs indirecto cuantitativo); b) ampliar la historia obstétrica, haciendo énfasis en eventos sensibilizantes; c) realizar consejería parental acerca de probables riesgos y exámenes adicionales.
6. Tras un evento sensibilizante, se recomienda la administración de IgG anti-D en las primeras 72 horas a dosis de 1500 IU (300  $\mu$ g), de no ser posible, hasta 4 semanas después de un evento sensibilizante, si no se aplicó inicialmente.
- 7.1. En la gestante no isoinmunizada (con prueba Coombs [-] y recién nacido Rh [+]) se recomienda la administración de IgG anti-D entre la semana 28 y la semana 32, y en las primeras 72 horas posparto si el recién nacido es Rh (+). La dosis es de 300  $\mu$ g IM o IV.
- 7.2. En un parto por cesárea de una paciente Rh-D negativa con hijo Rh-D positivo, el consenso no recomienda duplicar la dosis de IgG anti-D. La dosis para utilizar es igual a la indicada posterior al parto vaginal: 300  $\mu$ g IM o IV.
- 7.3. En un parto gemelar de una paciente Rh-D negativa, con dos o más recién nacidos vivos Rh-D positivos, el consenso recomienda no duplicar la dosis de la IgG anti-D. La dosis para utilizar es igual a la indicada posterior al parto vaginal: 300  $\mu$ g IM o IV.
- 7.4. En la paciente Rh-D negativa no isoinmunizada en puerperio con esterilización tubárica quirúrgica posparto inmediato, con neonato Rh-D positivo, se recomienda la administración de IgG anti-D cuando no exista evidencia de sensibilización previa, dada la probabilidad de cambio de decisión de deseo reproductivo o falla del método.
8. Se debe considerar que una paciente Rh-D negativa se encuentra isoinmunizada en uno de los siguientes casos: a) cuando el Coombs indirecto esté positivo en cualquier título, siempre y cuando no haya recibido IgG anti-D el mes anterior a la realización de la prueba, o b) cuando se identifiquen antecedentes de desenlaces perinatales adversos asociados a enfermedad Rh en embarazos anteriores como hidrops.
- 9.1. Si las mujeres Rh-D negativas se encuentran isoinmunizadas, es necesario determinar el valor del título de anticuerpos anti-D, dado que ese título se correlaciona con la severidad de la enfermedad y determina la necesidad de realizar estudios de anemia fetal con velocimetría Doppler de la ACM.
- 9.2. En la paciente Rh-D negativa isoinmunizada, se recomienda el seguimiento mediante la determinación del Coombs indirecto cuantitativo mensualmente hasta la semana 24 y, posteriormente, cada dos semanas, o hasta obtener un título crítico ( $\geq 1:16$ ).
- 10.1. Se sugiere solicitar el Doppler de la ACM en aquellas pacientes Rh-D negativas, con Coombs indirecto positivo cuyos títulos sean  $\geq 1:16$ .
- 10.2. En una paciente Rh-D negativa no isoinmunizada, el consenso no recomienda la realización de velocimetría Doppler de la ACM.
- 10.3. Se recomienda la realización semanal de ecografía Doppler de ACM en la paciente isoinmunizada con títulos de Coombs indirecto  $\geq 1:16$ .
- 10.4. El consenso sugiere se adopte como punto de corte del Doppler de la ACM un valor igual o mayor a 1,5 múltiplos de la mediana (MoM) del pico sistólico para la edad gestacional, puesto que este es el valor que mejor se correlaciona con anemia fetal.

11. El consenso sugiere realizar cordocentesis cuando se sospeche anemia fetal y transfusión fetal intrauterina cuando la cordocentesis muestre valores de anemia fetal severa. Este procedimiento debe ser llevado a cabo por personal entrenado.
12. Se recomienda prolongar el embarazo hasta que el feto tenga la maduración pulmonar y tisular que le permita mejorar su sobrevida perinatal, según el punto de corte del título de diluciones del Coombs indirecto.

**Conclusiones:** es necesario abordar de manera adecuada y estandarizada a las gestantes con grupo sanguíneo Rh-D negativo, a las isoimmunizadas y a los fetos con enfermedad Rh, acorde con el contexto colombiano desde todos los niveles de atención prenatal. Se espera que las recomendaciones emitidas en este consenso contribuyan a mejorar la atención clínica, así como el impacto en la salud perinatal y en la calidad de vida neonatal de la enfermedad Rh.

**Palabras clave:** inmunoglobulina anti-D; mujeres Rh-D negativo; sensibilización Rh-D; isoimmunización; enfermedad Rh; consenso.

## ABSTRACT

**Objective:** To train healthcare professionals involved in the care of Rh-D negative pregnant women, with the aim of standardizing the management of Rh isoimmunization prevention, timely antenatal diagnosis of Rh disease, fetal assessment, and treatment of fetuses with Rh disease, in order to prevent adverse perinatal outcomes.

**Materials and Methods:** A group of 23 expert panelists participated in the development of the consensus through three rounds, answering a questionnaire consisting of 8 domains and 22 questions. A modified Delphi method was used until the consensus threshold among participants was reached, defined as 80% or greater agreement in responses. In the third round of the expert panel, a twenty-third question emerged, which was answered by one of the thematic leaders. The eight domains of antenatal management for Rh-D negative

pregnant women were: 1) Rh-D determination, 2) initial prenatal care for Rh-D negative patients, 3) titration and periodicity of the indirect Coombs test, 4) sensitizing events, 5) administration of anti-D immunoglobulin (IgG), 6) Doppler velocimetry of the middle cerebral artery (MCA), 7) antenatal management of isoimmunized patients and anemic fetuses, and 8) timing for pregnancy termination based on different clinical scenarios. Based on these responses, and a review of international clinical practice guidelines, consensus statements were formulated, including recommendations, their justification, and adaptation to the local context.

**Results:** The following recommendations were issued:

1. It is suggested that Rh-D negative women of childbearing age attend a preconception consultation.
2. It is recommended to determine maternal Rh-D status at the first contact with health services, either during the preconception consultation or at the first prenatal check-up.
3. For Rh-D negative patients, it is recommended to determine the Rh-D status of the child's father during prenatal care as early as possible, preferably before the 28th week of gestation.
4. For Rh-D negative primigravidas, where the father is Rh-D positive, it is suggested to: a) determine and quantify Rh-D antibodies (indirect Coombs test) during the first consultation and then quarterly, b) expand the obstetric history, with an emphasis on identifying sensitizing events, and c) provide parental counseling regarding potential risks, the need for additional tests, and the possibility of immunization during pregnancy.
5. During prenatal care for Rh-D negative multiparous patients with previous Rh-D positive offspring, the initial approach should include: a) determining and titrating Rh-D antibodies (indirect Coombs test); b) expanding the obstetric history, focusing on sensitizing events; and c) providing parental counseling about potential risks and additional tests.
6. After a sensitizing event, it is recommended to administer anti-D IgG within the first 72 hours at a dose of 1500 IU (300  $\mu$ g). If not feasible, it can

be administered up to 4 weeks after the event if it was not given initially.

- 7.1. For non-isoimmunized pregnant women (with a negative Coombs test and Rh-positive newborn), it is recommended to administer anti-D IgG between weeks 28 and 32, and within the first 72 hours postpartum if the newborn is Rh-positive. The dose is 300  $\mu\text{g}$  IM or IV.
- 7.2. In the case of a cesarean section in an Rh-D negative patient with a Rh-D positive child, the consensus does not recommend doubling the dose of anti-D IgG. The dose remains the same as after a vaginal delivery: 300  $\mu\text{g}$  IM or IV.
- 7.3. In a twin delivery involving an Rh-D negative patient with two or more Rh-D positive live-born infants, the consensus recommends not doubling the dose of anti-D IgG. The dose remains 300  $\mu\text{g}$  IM or IV, the same as after a vaginal delivery.
- 7.4. For a non-isoimmunized Rh-D negative patient in the puerperium with immediate postpartum surgical tubal sterilization and an Rh-D positive neonate, anti-D IgG is recommended, assuming no prior sensitization, given the potential for reproductive decision changes or failure of the procedure.
8. An Rh-D negative patient is considered isoimmunized if: a) the indirect Coombs test is positive at any titer, provided anti-D IgG was not received in the previous month, or b) there is a history of adverse perinatal outcomes associated with Rh disease in prior pregnancies, such as hydrops.
  - 9.1. If Rh-D negative women are isoimmunized, it is necessary to determine the anti-D antibody titer, as this titer correlates with the severity of the disease and determines the need for fetal anemia studies with Doppler velocimetry of the MCA.
  - 9.2. For isoimmunized Rh-D negative patients, it is recommended to follow up with monthly quantitative indirect Coombs tests until week 24, then bi-weekly, or until reaching a critical titer ( $\geq 1:16$ ).
- 10.1. Doppler ultrasound of the MCA is suggested for Rh-D negative patients with a positive indirect Coombs test and titers  $\geq 1:16$ .

- 10.2. In non-isoimmunized Rh-D negative patients, the consensus does not recommend MCA Doppler velocimetry.
- 10.3. Weekly MCA Doppler ultrasounds are recommended for isoimmunized patients with indirect Coombs titers  $\geq 1:16$ .
- 10.4. The consensus suggests adopting a cut-off value of  $\geq 1.5$  multiples of the median (MoM) of the peak systolic velocity for gestational age on MCA Doppler, as this value best correlates with fetal anemia.
11. The consensus suggests Cordocentesis when fetal anemia is suspected, and intrauterine fetal transfusion when cordocentesis shows severe fetal anemia. This procedure should be performed by trained personnel.
12. It is recommended to prolong pregnancy until the fetus has achieved sufficient lung and tissue maturation to improve perinatal survival, according to the indirect Coombs test titer threshold.

**Conclusions:** It is essential to address Rh-D negative pregnant women, isoimmunized women, and fetuses with Rh disease in an appropriate and standardized manner, according to the Colombian context, across all levels of prenatal care. The recommendations issued in this consensus are expected to improve clinical care, as well as enhance perinatal health and neonatal quality of life in cases of Rh disease.

**Keywords:** Immunoglobulin (Anti-D); Rh (D) negative women; Rh(D) sensitization; Alloimmunization; Rhesus disease; consensus.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad Rh o isoimmunización Rh puede conducir a anemia hemolítica fetal, hidropesía fetal, ictericia neonatal y muerte perinatal, por lo que continúa siendo una causa importante de morbimortalidad perinatal en el mundo. Su impacto es particularmente grave en países con bajos o medianos ingresos, con alrededor de 50.000 muertes fatales, 114.000 muertes neonatales evitables y un número no cuantificado de niños con alteraciones en el crecimiento y desarrollo (1). En los países

que han implementado medidas preventivas, como la profilaxis con IgG anti-D, la incidencia ha disminuido significativamente, mientras que en países en los cuales la prevención y el tratamiento no están ampliamente implementados, la enfermedad Rh continuaba representando, para el año 2010, una carga significativa en términos de salud pública (tres cuartas partes de la mortalidad perinatal mundial derivada de la enfermedad Rh se presenta en países del sureste asiático y del África subsahariana) (2). El sistema Rh está contenido en el brazo corto del cromosoma 1, hace parte de un sistema de tres pares de antígenos heredados (Dd, Cc y Ee), de ellos solo el “D” se expresa como Rh-D positivo, y su no presencia como Rh-D negativo. Se conoce que el 45 % de las personas Rh-D positivo son homocigóticas para el gen (3).

La isoinmunización hace referencia a la exposición a un evento sensibilizante en el cual se transfunde una cantidad variable de eritrocitos fetales con antígenos de superficie (Rh-D positivo) hacia la madre, que para el caso carece de antígenos en la superficie de sus eritrocitos (Rh-D negativo), tras lo cual se generan anticuerpos de tipo inmunoglobulina G en la madre contra los antígenos presentes en la superficie de los glóbulos rojos fetales. Dichos anticuerpos pueden ser transportados activamente a través de la placenta y generar destrucción de eritrocitos, lo cual puede conducir a hemólisis y anemia fetal (4-6). Los eventos que pueden causar aloinmunización materna incluyen: el sangrado transplacentario fetomaterno asociado a eventos como el aborto espontáneo, la interrupción voluntaria del embarazo, el embarazo ectópico, los procedimientos invasivos en el útero grávido, la muerte fetal, el traumatismo abdominal materno, la hemorragia materna anteparto y la versión cefálica externa (7); también pueden causar aloinmunización situaciones no asociadas con la gestación como las inyecciones con agujas contaminadas con sangre Rh-D positiva, la transfusión inadvertida de sangre Rh-D positiva, y el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas con Rh-D no coincidente (8).

La hemorragia transplacentaria fetomaterna explica prácticamente todos los casos de

isoinmunización anti-D materna (9,10). La respuesta al antígeno D varía considerablemente entre los individuos y depende de manera directa del volumen de sangre infundido; se evidencian porcentajes de isoinmunización del 3-6 % cuando el volumen transfundido es menor de 0,1 mL, del 22 % con volúmenes de 0,4 y 0,5 mL de glóbulos rojos, lo que da como resultado una sensibilización en más del 80 % de los individuos (11). La respuesta de anticuerpos es detectable serológicamente de 5 a 15 semanas después de la exposición (9,10).

La prevalencia de población Rh-D negativa es variable alrededor del mundo: se reportan prevalencias del 15 % en mujeres europeas blancas, mientras que en países orientales como China y Japón la prevalencia es del 0,5 %; en países de África es del 3 al 15 %, y en Suramérica del 1,5-18 % (12). Dada la amplia variabilidad en términos de prevalencia de población Rh negativa entre grupos étnicos, países y áreas geográficas, es plausible plantear escenarios diversos de prevalencia de isoinmunización Rh alrededor del mundo, aun dentro de la misma región geográfica (13, 14). En Colombia, se ha descrito una prevalencia de población Rh-D negativa de 8,84 % (15).

El diagnóstico prenatal de la enfermedad Rh es fundamental para la prevención y el manejo de la enfermedad hemolítica perinatal. El primer paso es la determinación del factor Rh de la madre. En pacientes Rh negativas se debe determinar tempranamente la presencia de anticuerpos irregulares mediante la prueba de Coombs indirecto, que determina la presencia de anticuerpos anti-D que podrían cruzar la placenta y causar hemólisis en el feto Rh positivo. La vigilancia continua y las intervenciones tempranas, como la administración de IgG anti-D en pacientes no isoinmunizadas, son esenciales para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a esta condición. Por otra parte, en la paciente isoinmunizada es fundamental la estimación de la concentración de hemoglobina fetal mediante la determinación con ecografía Doppler del pico sistólico de velocidad de la arteria cerebral media (ACM), y, llegado el caso, el grado de anemia fetal y la necesidad o no

de adoptar medidas adicionales como la transfusión intrauterina (16).

Colombia hace parte de las regiones donde se ha considerado que podría haber una brecha del 50 al 80% en la cobertura de la inmunoprofilaxis con la IgG anti-Rh (17). A la fecha, no se dispone en el país de una estimación de la prevalencia de la enfermedad Rh en el feto y el neonato. Si asumiéramos una prevalencia similar a la estimada a nivel mundial de enfermedad Rh para 2023 (prevalencia de 0,047% para enfermedad hemolítica del feto o del neonato mediada por antígeno RH-D) (4), y se tomaran los nacimientos en el país para el mismo año (510.357 nacimientos), de acuerdo con el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) (18) podríamos esperar al menos 240 casos en el país. Sin embargo, teniendo en cuenta escenarios como el desabastecimiento de inmunoglobulina anti-D ocurrido entre 2017-2018, es factible que la prevalencia de mujeres Rh negativas isoinmunizadas en edad fértil sea sustancialmente mayor y, por ende, la probabilidad de enfermedad Rh sea mayor a la calculada.

En Colombia hay una importante variabilidad en el manejo de esta condición. Una encuesta no publicada realizada en 2022 a personal sanitario (enfermeras, médicos generales, médicos especialistas en ginecología y obstetricia y en medicina materno fetal) que atiende control prenatal, por la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología (FECOLSOG) en el marco del XXXIII Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología, con la finalidad de conocer el estado de la atención prenatal respecto a la enfermedad Rh, arrojó los siguientes datos sobre la práctica clínica de la atención prenatal de pacientes Rh negativas: el 29% no solicitaba el Rh en la primera consulta de control prenatal; el 19% indagaba siempre el estado de Rh de la pareja de la gestante Rh negativa; el 23% conocía la titulación de anticuerpos de sus pacientes Rh negativas isoinmunizadas; el 72% siempre aplicaba la política de administración de IgG anti-D en el posparto, y el 70% durante el embarazo o posevento obstétrico sensibilizante.

Tomando en cuenta los vacíos de información identificados en el personal sanitario respecto a la atención clínica prenatal de la enfermedad Rh que arrojó la encuesta referida, y el posible número de gestantes en riesgo de desarrollar isoinmunización Rh, se desarrolló este consenso específico para la enfermedad Rh, que tiene como objetivos: mejorar la calidad de la atención médica al disminuir la variabilidad en el manejo antenatal de la enfermedad Rh, respecto al manejo preventivo oportuno de la isoinmunización mediante la administración de IgG anti-D; el diagnóstico prenatal de la enfermedad en diferentes niveles de atención; incrementar el diagnóstico prenatal de la enfermedad y el manejo preventivo oportuno mediante de la administración de la inmunoglobulina anti-D para evitar desenlaces adversos en el feto, en el recién nacido y en su familia y así reducir las desigualdades sanitarias.

## MATERIALES Y MÉTODOS

*Alcance.* El presente consenso hace recomendaciones para todos los niveles de atención del control prenatal de gestantes Rh-D negativas en el Sistema General de Seguridad Social en Colombia (SGSS). Se describen, para el primer y segundo nivel de atención, las actividades que se deben realizar en el control prenatal, la administración de la IgG en la gestación y el parto y, para el tercer y cuarto nivel, el manejo de la paciente sensibilizada, el feto en riesgo o con complicaciones secundarias.

*Población objetivo.* Gestantes cuyo grupo sanguíneo sea Rh-D negativo, con o sin eventos sensibilizantes para enfermedad Rh. Se incluyen también mujeres que acuden a consulta preconcepcional y pacientes con Rh-D desconocido, en quienes se diagnostique hidrops fetal en estudio ecográfico durante el control prenatal. Mujeres Rh-D negativo isoinmunizadas, y fetos con enfermedad RH con o sin hidrops.

*Usuarios del consenso:* profesionales en enfermería superior, médicos del servicio social obligatorio, médicos generales, residentes de obstetricia y ginecología, residentes de medicina familiar, especialistas en medicina familiar, en ginecología y obstetricia, especialistas en medicina materno-fetal.

*Aspectos abordados por el consenso:* las actividades de tamización, prevención de la enfermedad, diagnóstico de isoimmunización y de enfermedad Rh, y tratamiento de la enfermedad Rh.

*Aspectos no abordados por el consenso:* complicaciones en el manejo, técnica de la toma de la velocimetría Doppler de la ACM, así como la técnica y el volumen por transfundir en la transfusión intrauterina.

*Procedimiento.* El grupo desarrollador del consenso estuvo compuesto por dos líderes metodológicos (JAB y MBL) y cuatro líderes temáticos (JPB, CVG, SMG y JM) y dos auxiliares de investigación (IRT y MJLR). Los dos primeros participaron en el proceso de diseño y objetivo del consenso, revisión de la literatura, selección y contacto del panel de expertos. A fin de seleccionar al grupo de panelistas elegibles para participar, se utilizó la base de datos de la encuesta de enfermedad Rh de la FECOLSOG, además de la referenciación verbal de la totalidad de los líderes; estos fueron contactados por correo electrónico y vía telefónica. El panel estuvo constituido por enfermeras, médicos generales, ginecobstetras y especialistas en medicina materno-fetal que laboran en instituciones colombianas que prestan el servicio diario de control prenatal; en cuanto a los especialistas en medicina materno-fetal se tuvo en cuenta el hecho de ser miembros de unidades de medicina materno-fetal consideradas como centros de referencia en su zona geográfica para el manejo de patología fetal compleja (ver Grupo Desarrollador del Consenso). Los líderes metodológicos se encargaron de la coordinación, moderación e interacción de las tres reuniones virtuales; mientras los líderes temáticos fueron responsables de presentar la argumentación para soportar las recomendaciones del consenso, y de la elaboración del manuscrito con las recomendaciones finales.

Las preguntas realizadas abordaron los siguientes dominios: 1) la determinación del Rh-D, 2) el control prenatal inicial de la paciente Rh-D negativa, 3) la titulación y periodicidad del Coombs indirecto, 4) los eventos sensibilizantes, 5) la administración de la IgG anti-D, 6) la velocimetría Doppler de la ACM, 7) el

manejo antenatal de la paciente isoimmunizada y del feto anémico, y 8) el tiempo para la finalización de la gestación de acuerdo con los diferentes escenarios clínicos.

Se formularon 22 preguntas de las cuales una pregunta indaga sobre la percepción del uso de la consulta preconcepcional en el país; otra indaga sobre 18 eventos sensibilizantes por incluir en la declaración, y 20 preguntas a las cuales responden las recomendaciones, de las cuales 15 surgen de la encuesta no publicada ya mencionada y cinco de las guías de práctica clínica, los protocolos de manejo y de consensos de sociedades internacionales reconocidas sobre el manejo de la condición. Estos documentos fueron identificados en una búsqueda realizada en las bases de datos de PubMed, Embase, CINAHL, Central y Google Scholar, en las páginas las sociedades científicas internacionales: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), An International Journal of Obstetrics & Gynaecology (BJOG) y Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), limitada a los últimos seis años (enero de 2017 a enero de 2023), en inglés y español. Por último, se formuló otra pregunta que hace referencia a la finalización de la gestación, la cual surgió del grupo de panelistas durante la tercera ronda del consenso (ver material suplementario).

La mayoría de las preguntas fueron de opción múltiple para respuesta única o más de una respuesta. En la pregunta concerniente a eventos sensibilizantes, los panelistas calificaron con los distractores SÍ o NO, si consideraban que el evento clínico podría generar isoimmunización. Además, se solicitó a los panelistas proporcionar comentarios para explicar sus respuestas, sugerir modificaciones a cualquiera de los ítems o agregar comentarios de texto de respuesta libre al final del cuestionario (ver material suplementario). Hubo dos preguntas dirigidas exclusivamente a especialistas en medicina materno-fetal y una pregunta fue respondida por uno de los líderes temáticos (SMG). El cuestionario previo al

envío a los panelistas fue revisado desde su validez de apariencia por el coordinador del Comité de Educación de la FECOLSOG (JC). Los cuestionarios se completaron utilizando la herramienta en línea: formularios de Google (<https://docs.google.com/forms>).

El consenso siguió la metodología Delphi modificada, por rondas de votación, hasta alcanzar un acuerdo en las respuestas del 80% o más. Los votos de todos los miembros del panel se ponderaron por igual. Se realizaron tres rondas virtuales (en línea). Posteriormente, la líder metodológica (MBL) realizó el análisis cuantitativo de las respuestas de los panelistas que sirvió de base para que el grupo de líderes elaborara el texto con las declaraciones y las recomendaciones resultado del consenso, las cuales fueron de nuevo sometidas al panel para su aprobación final. Las declaraciones incluyen: las recomendaciones, su justificación, las consideraciones para el contexto local, y, finalmente, el porcentaje de acuerdo alcanzado por los expertos.

*Aspectos éticos.* No se requirió la aprobación del comité de ética para este consenso, ya que no se intervinieron pacientes, ni hubo sujetos de investigación humanos o animales, y no hubo repercusiones en el contexto medioambiental.

La implementación de este consenso plantea desafíos éticos relacionados con la equidad, la comunicación, la diversidad y la sostenibilidad. Un enfoque multidisciplinario y participativo es esencial para abordar estos dilemas de manera ética y efectiva.

- Riesgos:* la administración profiláctica de IgG anti-Rh(D) podría tener efectos secundarios. El procedimiento de las cordocentesis y de las transfusiones implica riesgos, debe realizarse únicamente en las indicaciones establecidas y por personal idóneo.
- Beneficios:* la erradicación de la enfermedad Rh podría prevenir complicaciones graves en los embarazos, como la anemia fetal y el hidrops fetal, lo que mejoraría la salud y calidad de vida de las madres y sus hijos.
- Equidad y acceso:* es importante tener en cuenta las posibles implicaciones respecto a la equidad y el acceso a las estrategias planteadas en este consenso, considerando los grupos que podrían verse enfrentados a mayores barreras para acceder a los servicios descritos. De igual modo, bajo el lente de la justicia distributiva, resulta fundamental propender por garantizar un acceso equitativo a la determinación precoz de riesgo de isoimmunización, su prevención, así como el manejo de la isoimmunización y de la enfermedad Rh.
- Comunicación y consentimiento informado:* la publicación del consenso debe ser transparente y accesible para todos los profesionales de la salud y la comunidad. De igual modo, el consentimiento informado es crucial en todo actuar médico, por lo cual la población objetivo de este consenso debe comprender los beneficios, los riesgos y las alternativas antes de recibir cualquier tratamiento mencionado.
- Aspectos culturales y sociales:* evaluar la percepción de la enfermedad Rh en la sociedad colombiana. Este consenso aborda la perspectiva del profesional de la salud, pero tiene como limitación el no tener en cuenta la perspectiva de la población objetivo. Se incorporan algunos de los aspectos del sistema de salud que podrían afectar la aceptación de las medidas preventivas propuestas, tales como el no reconocer la importancia de acudir a una consulta preconcepcional. Se escapa del alcance del consenso el abordaje de las diferencias culturales y religiosas en la implementación de las recomendaciones planteadas. No obstante, se reconoce como un campo importante para tener en cuenta en la elaboración de futuras actualizaciones.
- Sostenibilidad y evaluación continua:* para alcanzar la erradicación a largo plazo se busca la difusión del presente consenso, a fin de lograr una implementación estandarizada mediante actividades preestablecidas en los controles prenatales. Con ello, se podrían implementar

canales de vigilancia y seguimiento de la prevención de la isoimmunización, su manejo y el diagnóstico de la enfermedad Rh. Mediante la estandarización y el seguimiento sería posible obtener información real respecto a la incidencia y prevalencia de estas entidades. Una vez implementadas las recomendaciones, se realizaría una evaluación del cumplimiento de las estrategias planteadas y de los desenlaces, con el fin de formular una actualización en cinco años con los ajustes que resulten necesarios.

## RESULTADOS DEL CONSENSO

Se invitó a 84 expertos de 20 ciudades de Colombia a participar. En la primera ronda, en la que participaron 45 expertos (53,5%), se alcanzó el acuerdo en 8 preguntas (8/23) que incluyen las preguntas 1 y 2. Para la segunda ronda, en la que participaron 23 panelistas, una enfermera profesional, un médico general, ocho ginecobstetras y trece subespecialistas en medicina materno-fetal (56,5%), hubo acuerdo en 12 de las 15 preguntas restantes. En la tercera y última ronda participaron los mismos expertos de la segunda ronda, y se alcanzó un acuerdo de consenso en las tres preguntas restantes.

Se presentan 7 declaraciones y 19 recomendaciones. De estas, 11 proceden de la adaptación de recomendaciones de Guías de Práctica Clínica (GPC) internacionales y 8 de la opinión de expertos participantes del consenso.

### Declaración 1. Determinación del Rh-D en mujeres en edad reproductiva y en etapa preconcepcional

Acerca de la apreciación de los panelistas sobre la utilización de la consulta preconcepcional para el tamizaje, la incompatibilidad Rh y otras condiciones que pueden afectar la gestación, la percepción del consenso es que, en general, en Colombia no está afianzada la estrategia de consulta preconcepcional, y la mayoría de las mujeres no utilizan esta opción. Además, el consenso consideró que del bajo porcentaje de mujeres que asisten a consulta preconcepcional, la mayoría no lo hacen específicamente por la percepción de riesgos para el embarazo, a menos que hayan tenido

un evento obstétrico previo, por lo que ya han sido informadas acerca de algún peligro.

### Declaración 2. Eventos obstétricos sensibilizantes

El panel de expertos consideró como eventos sensibilizantes que requieren administración de la IgG anti Rh-D, los siguientes:

1. Aborto inducido o espontáneo < 10 semanas.
2. Aborto inducido o espontáneo > 10 semanas.
3. Aborto que requiere manejo quirúrgico.
4. Embarazo ectópico no roto.
5. Embarazo ectópico roto.
6. Embarazo molar.
7. Biopsia de vellosidades coriales.
8. Amniocentesis.
9. Hemorragia obstétrica de II o III trimestre.
10. Amenaza de aborto (hemorragia I-II trimestre).
11. Trauma abdominal o pélvico materno.
12. Muerte fetal.
13. Parto vaginal o cesárea de un feto Rh-D (+).
14. Cerclaje cervical.
15. Versión cefálica externa.
16. Intervención fetal invasiva (p. ej., cordocentesis, fetoscopia, derivación feto-amniótica).
17. Revisión manual de placenta.

Se considera un evento sensibilizante al evento clínico o quirúrgico que es capaz de desarrollar a través de un fenómeno de transfusión fetomaterna un proceso de isoimmunización (19). El volumen sanguíneo necesario para desencadenar una respuesta varía entre las gestantes, debido a la capacidad inmunogénica del eritrocito y a la respuesta inmune propia de la madre; este proceso puede presentarse muy tempranamente puesto que el antígeno Rh-D aparece desde la semana cuarta de gestación.

### Declaración 3. Respecto a la detección del Rh-D (-) en la mujer gestante

#### Recomendación 1

Se sugiere promover que la mujer en edad fértil Rh negativa acuda a una consulta preconcepcional.

Procede de la opinión de expertos.

*Justificación.* La atención preconcepcional se define como el conjunto de intervenciones que

identifican condiciones de tipo biológico, hábitos, comportamientos o condiciones sociales que puedan convertirse en riesgos para la salud materno-perinatal (20). El primer paso para la identificación de estos riesgos es la entrevista que se hace a una mujer o la pareja con deseo de paridad, a través de la consulta preconcepcional que tiene como objetivo detectar, disminuir y corregir estos factores de riesgo (21). En el caso de la isoinmunización, esta consulta permite identificar tempranamente los eventos sensibilizantes y aquellos de isoinmunización previa, a fin de concientizar a la paciente y a su pareja sobre los desenlaces obstétricos que se pueden presentar en esta condición. Además, es un espacio idóneo para la educación parental de prevención, vigilancia y manejo de este tipo de gestaciones.

Los programas de consulta preconcepcional se consideran un componente vital en la atención en salud para mujeres en edad reproductiva, y han adquirido mayor relevancia con el vertiginoso aumento de las enfermedades crónicas en la población en edad fértil con deseo de paridad (22).

*Consideraciones de su aplicación al contexto colombiano.* La Resolución 3280 de 2018 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, la cual establece las disposiciones técnicas y operativas para la Ruta Integral de Atención para la Promoción y Mantenimiento de la Salud de la Población Materno Perinatal (7), indica que en cualquier servicio de salud donde se atienda a mujeres en edad reproductiva, sin importar su motivo de consulta, se debe indagar acerca de su intención reproductiva, en relación con su proyecto de vida.

*Consenso de expertos.* Los participantes en el consenso tuvieron un acuerdo del 100%.

### **Recomendación 2**

Se recomienda la determinación del Rh-D materno en el primer contacto de la mujer con los servicios de salud, en la consulta preconcepcional o en el primer control prenatal.

Procede de las Guías de Práctica Clínica: FIGO (23), ACOG (24).

*Justificación.* El reconocimiento temprano del antígeno Rh en una mujer en edad fértil con deseo

reproductivo o, en su defecto, en una mujer gestante en el primer control prenatal, permite la detección temprana de mujeres Rh y, por consiguiente, la determinación del riesgo para establecer medidas oportunas a fin de prevenir la isoinmunización y la anemia fetal. La guía FIGO para la prevención de la enfermedad Rh y la guía del ACOG recomiendan la determinación del grupo sanguíneo y Rh materno en la primera consulta prenatal (23,24).

*Consideraciones de su aplicación al contexto colombiano.* La consulta preconcepcional, que hace parte del Plan Obligatorio de Salud (POS) (7), debe constar, además de una valoración inicial, la realización de una serie de paraclínicos dentro de los cuales se incluye la hemoclasificación materna. Por esto, el momento ideal para la determinación del Rh-D materno debería ser la consulta preconcepcional.

*Consenso de expertos.* Los participantes en el consenso tuvieron un acuerdo del 84%.

### **Recomendación 3**

Se recomienda, en las pacientes Rh-D negativas, determinar el Rh-D del padre del hijo(a) durante el control prenatal tan temprano como sea posible, preferible antes de las 28 semanas de gestación.

Procede de las Guías de Práctica Clínica: ACOG (24), SOGC (25).

*Justificación.* El abordaje integral antenatal de la paciente gestante Rh-D negativa debe incluir la determinación del estado del antígeno eritrocitario paterno. Tanto la ACOG, como la guía de la SOGC, recomiendan este tamizaje (24,25). Si el padre es Rh-D negativo y se tiene certeza acerca de la paternidad del producto de la gestación, no se requieren evaluaciones ni intervenciones adicionales. Por el contrario, en mujeres Rh-D negativas, donde el padre es Rh-D positivo, el genotipo paterno es de utilidad para esclarecer el riesgo fetal.

*Consideraciones de su aplicación al contexto colombiano.* De acuerdo con la normatividad colombiana contemplada en la Resolución 3280 de 2018, se debe determinar el grupo sanguíneo de la paciente embarazada y de su pareja durante la consulta preconcepcional, laboratorios que están cubiertos

por el POS. Esta información debe ser analizada en conjunto con la paridad y el antecedente de la administración y el tiempo profilaxis con globulina anti-D, con el objetivo de definir el riesgo de inmunización en una gestación posterior (7).

*Otras consideraciones.* Teniendo en cuenta que en Colombia un poco más del 90 % de la población es Rh-D positiva, se calcula que al menos el 45 % de su descendencia será Rh-D positivo. La probabilidad de que el feto herede el antígeno D del padre depende del genotipo del antígeno. Si el padre es homocigoto para Rh D, transmitirá el antígeno al 100 % de su descendencia, mientras que si es heterocigoto, el 50 % de los fetos no expresarán el antígeno eritrocitario Rh-D, por lo cual no serían susceptibles a los efectos hemolíticos de los anticuerpos maternos anti-D (26). La determinación por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) del estado Rh-D paterno, para establecer si el padre es homocigoto o heterocigoto para la evaluación del riesgo de anemia fetal en una paciente isoimmunizada, o para determinar la necesidad de administración o no de IgG anti-D en paciente Rh negativa no isoimmunizada, está siendo reemplazada actualmente por la determinación del Rh fetal por ADN fetal en sangre materna (27,28).

*Consenso de expertos.* Los participantes en el consenso tuvieron un acuerdo del 87 %.

#### **Declaración 4. Acerca del diagnóstico de isoimmunización**

##### **Recomendación 4**

Se sugiere en la primigestante Rh-D negativa, cuya pareja sea Rh-D positiva: a) la determinación y titulación de anticuerpos Rh-D (Coombs indirecto) durante la primera consulta y luego trimestralmente, recalando que no está indicada su realización en el mes siguiente de la administración de la IgG anti-D, por el riesgo de obtener falsos positivos; b) la ampliación de la historia obstétrica con énfasis en la búsqueda e identificación de eventos sensibilizantes; c) ofrecer consejería parental acerca de probables riesgos, el requerimiento de exámenes adicionales y la posibilidad de inmunización durante el embarazo.

Procede de las Guías de Práctica Clínica ACOG (19), SOGC (25).

*Justificación.* La realización de la prueba de Coombs indirecto al momento de la primera consulta prenatal para detectar anticuerpos contra eritrocitos Rh-D positivos es recomendada por la guía ACOG de 2018 (19) y la Guía de SOGC de 2003 (25), dado su beneficio. El control de la gestante Rh-D negativa no sensibilizada con Coombs indirecto cuantitativo se hará cada trimestre del embarazo (10, 24, 34-36 semanas). En caso de que en el embarazo se administre la IgG anti-D por algún evento sensibilizante, no se deberá realizar el seguimiento hasta un mes después, ya que la administración de una dosis de IgG anti-D (Rho) da un resultado (+) para el Coombs indirecto y, dada la vida media del medicamento (24 días), es posible encontrar títulos bajos positivos (1:2 a 1:4) al momento de hacer la evaluación (29).

De igual modo, es fundamental una anamnesis enfocada en el reconocimiento de eventos sensibilizantes que puedan haberse omitido en historias clínicas previas, tales como abortos, embarazos ectópicos, embarazo molar, entre otros, detallando las semanas de gestación, el manejo médico o quirúrgico al momento de ocurrencia, así como el antecedente y tiempo de administración de la IgG anti-D en dichos eventos (19).

Así mismo, se debe indagar si la gestante conocía su condición de Rh negativo y explorar sus antecedentes transfusionales. Si se documenta antecedente de transfusión de hemoderivados, se debe documentar también si la paciente cursó con reacciones adversas a la transfusión, dado que la incompatibilidad de hemo-componentes produce una aloimmunización intensa (11).

*Consideraciones de su aplicación al contexto colombiano.* El examen para determinar y titular los anticuerpos Rh-D (Coombs indirecto) se encuentra en el listado de exámenes paraclínicos del POS para su realización en nivel 2 de atención, así como los tiempos para su medición durante el control prenatal, determinados en algunas guías de las secretarías de salud locales, como es el caso de la Guía de Control Prenatal y

Factores de Riesgo de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá (30).

Algunas regiones geográficas de Colombia no cuentan con instituciones de salud que realicen la titulación cuantitativa de anticuerpos anti-D, cuyo valor se relaciona con la severidad de la enfermedad. Se enfatiza la importancia de redireccionar la atención de las pacientes Rh-D negativas a instituciones prestadoras de servicios de salud que puedan garantizar el seguimiento y la disponibilidad de medición de Coombs indirecto con la periodicidad mencionada anteriormente. Así mismo, se debe educar a todos los profesionales de la salud que hacen control prenatal y a las pacientes acerca de la necesidad de no realizar la prueba durante el primer mes de administración de la globulina anti-D, así como de administrar la IgG profiláctica en caso de contar con un resultado negativo, para asegurar un adecuado seguimiento y prevención.

*Consenso de expertos.* Los participantes en el consenso alcanzaron un acuerdo del 87 %.

#### **Recomendación 5**

Se sugiere en la consulta de control prenatal de una paciente múltipara Rh-D negativa, con hijo(s) previo(s) Rh-D positivo(s), como conducta inicial: a) determinar y titular los anticuerpos Rh-D (Coombs indirecto), b) ampliar la historia obstétrica, haciendo énfasis en eventos sensibilizantes y c) realizar consejería parental acerca de probables riesgos y exámenes adicionales.

Procede de las Guías de Práctica Clínica FIGO (23).

*Justificación.* Así las mujeres Rh-D negativas hayan recibido IgG anti-D en sus partos anteriores con productos Rh-D positivos, la isoimmunización puede ocurrir, esto podría deberse a una falla en la administración de la profilaxis prenatal en el tercer trimestre del embarazo, a una dosis insuficiente o a la inoportuna administración (dentro de las 72 horas) de IgG anti-D después de un evento de sensibilización conocido durante el embarazo (o en el parto), o una transfusión fetomaterna no reconocida (23). A pesar de las recomendaciones de inmunoprofilaxis, solo entre el 0,1 y el 0,4 %

aproximadamente de las mujeres en riesgo se sensibilizan durante el embarazo (31). Un estudio retrospectivo de Nueva Zelanda identificó razones para los casos de sensibilización, incluida la omisión de IgG después de un evento sensibilizante reconocido en el 41 % de los casos y administración fuera de los rangos de tiempo recomendados en el 13 % de los casos (32). Una razón adicional para la isoimmunización es la muy baja tasa (0,1-0,2 %) de casos espontáneos. En otras palabras, la profilaxis no es 100 % efectiva (33).

*Consideraciones de su aplicación al contexto colombiano.* No aplica.

*Consenso de expertos.* Los participantes en el consenso tuvieron un acuerdo del 84 %.

#### **Declaración 5. Acerca del manejo de la gestante no isoimmunizada**

##### **Recomendación 6**

Tras un evento sensibilizante, se recomienda la administración de IgG Anti- D en las primeras 72 horas a dosis de 1500 IU (300  $\mu$ g) o hasta 4 semanas después del evento, sino se aplicó inicialmente.

Procede de las Guías de Práctica Clínica ACOG (24) y SOGC (25).

*Justificación.* La profilaxis anti-D posparto es una estrategia eficaz, con amplio soporte científico, que confiere inmunidad pasiva en madres Rh-D negativas. La intervención logra la reducción de la tasa de aloimmunización al 1-2 %. Con una administración profiláctica adicional entre las 28-32 semanas de gestación, esta tasa se puede reducir aún más, al 0,1 % (24). La aplicación de la globulina anti-D ofrece efecto protector hasta 28 días después de la sensibilización (29). Sin embargo, hay que tener en cuenta que cuanto más se retrasa la profilaxis después del parto o del evento sensibilizante, menos probabilidades hay de que esta IgG anti-D sea eficaz en prevenir la aloimmunización.

*Consideraciones de su aplicación al contexto colombiano.* La IgG anti-D está incluida en el listado de medicamentos esenciales del Plan de Beneficios en Salud (PBS) en Colombia con el nombre de

Inmunoglobulina Anti-Rh (Código ATC: J06BB0), y su administración está recomendada en la guía de control prenatal (7). Por lo anterior, su aplicación en los escenarios mencionados está garantizada en Colombia.

*Consenso de expertos.* Los participantes en el consenso tuvieron un acuerdo del 95 %.

### **Recomendación 7.1.**

Se recomienda en la gestante no isoimmunizada con prueba Coombs (-) la administración de IgG anti-D entre la semana 28 y la semana 32 de gestación, y en las primeras 72 horas posparto si el recién nacido es Rh (+). La dosis es de 300  $\mu$ g IM o IV.

Procede de las Guías de Práctica Clínica BCSH (34) y NICE (35).

*Justificación.* La IgG anti-D administrada neutraliza el antígeno D del feto Rh-D positivo que pasa a la circulación materna durante un evento sensibilizante. La IgG anti-D que se administra de forma rutinaria en el tercer trimestre como profilaxis tiene como objetivo neutralizar pequeñas hemorragias fetomaternas que pueden producirse espontáneamente y en ausencia de eventos sensibilizantes observables (34,35). Si no hay evidencia de aloimmunización anti-D en la mujer Rh-D negativa, se recomienda la administración de 300 microgramos por vía intramuscular entre las 28 y 32 semanas de gestación; esto reduce la incidencia de aloimmunización prenatal del 2 al 0,1 % (24,36,37).

*Consideraciones de su aplicación al contexto colombiano.* En la paciente con títulos negativos se debe garantizar el acceso equitativo a la prevención antenatal con la IgG anti-D; el medicamento está incluido en el PBS y en la guía de control prenatal (Código ATC: J06BB01).

### **Recomendación 7.2.**

En un parto por cesárea de una paciente Rh-D negativa, con hijo Rh-D positivo, el consenso no recomienda duplicar la dosis de IgG anti-D. La dosis por utilizar debe ser similar a la indicada posterior al parto vaginal: 300  $\mu$ g IM o IV.

Procede de la opinión de expertos.

*Justificación.* Un estudio prospectivo publicado en 2012 en la República Checa con 3.457 pacientes evidenció que, durante el parto vaginal normal, así como durante el parto por cesárea, en la gran mayoría de los casos se produce hemorragia fetomaterna de menos de 5 ml, concluyendo que una dosis de IgG anti-D de 100  $\mu$ g debería ser suficiente para prevenir la sensibilización (38). Por ende, en el caso de la paciente Rh-D negativa, con hijo Rh-D positivo, que sea llevada a cesárea, la misma dosis manejada para el parto vaginal se considera óptima.

*Consideraciones de su aplicación al contexto colombiano.* El medicamento está incluido en el PBS y en la Guía de Control Prenatal. Por lo tanto, está considerada la administración de IgG anti-D en pacientes Rh-D negativas, con recién nacido vivo Rh-D positivo que haya nacido por vía cesárea. De no contar con la disponibilidad de esta, se debe remitir a una institución prestadora de servicios de salud para su administración.

*Otras consideraciones.* La guía de la FIGO para la prevención de la enfermedad RH sugiere administrar una dosis doble de IgG anti-D después de un parto por cesárea, considerando que potencialmente puede haber un mayor paso transplacentario de glóbulos rojos fetales al compararlo con el parto vaginal (23). Sin embargo, esta posición no es aceptada de rutina por otras guías como British Society for Haematology (BCSH) (34) y ACOG (23). El boletín 181 de la ACOG sugiere la administración de dosis adicionales de IgG anti-D cuando haya evidencia de exposición mayor a 30 mL de sangre fetal Rh-D positivo, tales como en abrupcio de placenta o en remoción manual de la placenta, casos en los cuales podría ser útil la realización de estudios adicionales como la roseta o el test de Kleihauer-Betke o citometría, y considerar la administración de dosis mayores a 300  $\mu$ g (23).

*Consenso de expertos.* Los participantes en el consenso tuvieron un acuerdo del 89 %.

### **Recomendación 7.3.**

En un parto gemelar de una paciente Rh-D negativo, con dos o más recién nacidos vivos Rh-D positivos, el consenso recomienda no duplicar la dosis de la IgG anti-D. La dosis por utilizar debe ser similar a la indicada en el parto de embarazos únicos: 300  $\mu\text{g}$  IM o IV.

Procede de las Guías de Práctica Clínica FIGO (23).

*Justificación.* En cuanto a la dosis recomendada de IgG anti-D para administrar en paciente Rh-D negativo con parto gemelar, 2 hijos Rh-D positivos, no hay evidencia disponible que apoye la necesidad de duplicar la dosis de IgG anti-D. En un estudio conducido por Stachurska-Skrodzka et al. (39), la tasa media de células fetales en circulación materna fue del 2,23 % en embarazos únicos, del 2,1 % en embarazos monocoriales y del 3,95 % para embarazos bicoriales. En todos los casos, se estimó que el volumen de transfusión feto-materna fue bajo, para todo el grupo de estudio la transfusión feto-materna estuvo por debajo del 0,19 % (la cantidad promedio fue inferior a 4 ml). Por lo tanto, y basándonos en que no se supone una exposición materna a cantidades mayores de sangre fetal cuando se trata de un embarazo doble, la dosis profiláctica de IgG anti-D debe ser la misma (23).

*Consideraciones de su aplicación al contexto colombiano:* El medicamento está incluido en el POS y en la Guía de Control Prenatal de Colombia. Se debe garantizar la administración de una dosis IgG anti-D en pacientes Rh-D negativas, con recién nacidos vivos producto de embarazo gemelar ( $\geq 2$ ) Rh-D positivo; de no contar con la disponibilidad de esta, se debe remitir a una institución prestadora de servicios de salud para su administración.

Consenso de expertos. Los participantes en el consenso tuvieron un acuerdo del 80 %.

### **Recomendación 7.4.**

En la paciente Rh-D negativa no isoinmunizada en puerperio, con esterilización tubárica quirúrgica posparto inmediato, con neonato Rh-D positivo, se recomienda la administración de IgG anti-D cuando

no exista evidencia de sensibilización previa, dada la probabilidad de cambio de decisión de deseo reproductivo o falla del método.

Procede de las Guías de Práctica Clínica ACOG (23).

*Justificación.* A pesar de que no hay evidencia a favor o en contra de la conducta, nos basamos en las tasas descritas de falla de la intervención con un índice de Pearl del 0,5 % (40,41) y acorde a la recomendación de la ACOG en el Boletín 181 de 2017 (23). Además de la solicitud de recanalización tubárica, que oscila entre un 1,3 a 15 % (42,43) (incluso las cifras podrían ser más altas, teniendo en cuenta que muchas parejas desconocen esta opción), que es la técnica de reproducción asistida usada por pacientes que cambian de pareja, o reconsideran su decisión de paridad satisfecha y desean un nuevo embarazo (OMS), es necesario considerar relevante la cobertura de estas en la esterilización intraparto o posparto temprano.

*Consideraciones de su aplicación al contexto colombiano.* El medicamento está incluido en el PBS y en la guía de control prenatal de Colombia. Se debe garantizar la administración de IgG anti-D en pacientes Rh-D negativos, con recién nacido Rh-D positivo, que hayan sido sometidas a esterilización quirúrgica como método de planificación definitiva, teniendo en cuenta que Colombia es un país que reconoce los derechos sexuales y reproductivos, donde se contempla el cambio de opinión sobre el número de hijos que desea tener cada mujer.

*Consenso de expertos.* Los participantes en el consenso tuvieron un acuerdo del 86 %.

## **Declaración 6. Sobre el manejo de la gestante isoinmunizada**

Se debe considerar que una paciente Rh-D negativa se encuentra isoinmunizada en uno de los siguientes casos: a) cuando el Coombs indirecto esté positivo en cualquier título, siempre y cuando no haya recibido IgG anti-D el mes anterior a la realización de la prueba, o b) cuando se identifiquen antecedentes de desenlaces perinatales adversos

asociados a enfermedad Rh en embarazos anteriores como hidrops.

### **Recomendación 8**

*Procede de la opinión de expertos.*

*Justificación.* La isoinmunización de una paciente Rh-D negativa se confirma al encontrar la presencia de anticuerpos anti-D en la medición de los títulos con la prueba del Coombs indirecto. En caso de identificar anticuerpos anti-D (+) en pacientes primigestantes, es necesario realizar un interrogatorio dirigido a los antecedentes personales con el fin de identificar si se trata de un mecanismo resultante de eventos sensibilizantes o de la administración previa de IgG anti-D. Es importante señalar que, si hay anticuerpos anti-Rh (D) positivos por sensibilización previa, la administración de profilaxis con IgG anti-D no tendría indicación.

La enfermedad hemolítica perinatal severa, que ocurre hasta en un 20-25 % del espectro de la entidad, se manifiesta en madres altamente sensibilizadas y con títulos muy elevados de dichos anticuerpos (44). En caso de confirmarse la isoinmunización, la paciente se debe redireccionar para atención en una institución con mayor nivel de complejidad.

*Consideraciones de su aplicación al contexto colombiano.*  
No aplica.

*Consenso.* Los participantes en el consenso obtuvieron un acuerdo del 95 %.

### **Recomendación 9.1.**

Si las mujeres Rh-D negativo se encuentran isoinmunizadas, es necesario determinar el valor del título de anticuerpos anti-D, dado que ese título se correlaciona con la severidad de la enfermedad y determina la necesidad de realizar estudios de anemia fetal con velocimetría Doppler de la ACM.

Procede de las Guías de Práctica Clínica RCOG (16), ACOG (19).

*Justificación.* En las mujeres RH negativas isoinmunizadas, es necesario determinar el valor del título anti-D, que suele correlacionarse con la severidad de la enfermedad. Si el título inicial de anticuerpos es menor o igual a 1:8, la probabilidad

de complicaciones fetales es baja (11), por lo cual se puede monitorear a la paciente con una evaluación del título con una periodicidad de cada cuatro semanas (16,19). Es importante aclarar que la utilidad de estos títulos se debe evaluar en el contexto de la historia reproductiva de la paciente, ya que, en una mujer con antecedentes de un feto o recién nacido previamente afectado, la evaluación de títulos en serie no sería útil en la vigilancia de la anemia fetal. En pacientes múltiparas se deben indagar los antecedentes de los embarazos previos que orientan la posibilidad de una historia de enfermedad hemolítica por isoinmunización, como, por ejemplo: el número de embarazos previos, la edad gestacional al momento del parto, si han ocurrido óbitos o muertes neonatales, el requerimiento de transfusiones intrauterinas y el antecedente de diagnóstico de hidrops fetal. Con esta información se debe anticipar un nuevo episodio de enfermedad hemolítica del recién nacido cuando haya una historia anterior sugestiva de la misma, con datos que orienten sobre el manejo recibido y la severidad de esta (3,11,31).

Las mujeres con anticuerpos anti-D positivos deben recibir información sobre su condición clínica, la severidad asociada al tipo y cantidad de anticuerpos, la estrategia de seguimiento pertinente y las posibles implicaciones de morbilidad tanto para el feto como para el neonato. El asesoramiento debe estar a cargo de un médico con conocimiento y experiencia en esta patología, que en la mayoría de los casos será un especialista en medicina materno-fetal.

*Consideraciones de su aplicación al contexto colombiano.*  
Existen regiones geográficas en nuestro país que no disponen de la prueba de Coombs indirecto cuantitativo. Dado que el valor del título está relacionado directamente con la severidad de la enfermedad, ante un resultado positivo en la prueba cualitativa, se debe remitir a la paciente a un nivel de atención de mayor complejidad.

*Consenso de expertos.* Los participantes en el consenso tuvieron un acuerdo del 84 %.

### **Recomendación 9.2.**

En la paciente Rh-D negativo isoinmunizada, se recomienda el seguimiento mediante la determinación

del Coombs indirecto mensualmente hasta la semana 24 y, posteriormente, cada dos semanas, o hasta obtener un título crítico ( $\geq 1:16$ ).

Procede de la opinión de expertos.

*Justificación.* Si el título de anticuerpos anti-D inicial antes de la administración de la IgG anti-D es menor de 1:8, la paciente debe ser monitoreada cada 4 semanas hasta la semana 24 con Coombs indirecto, y posteriormente cada dos semanas, o hasta obtener un valor considerado de alto riesgo de anemia fetal severa, que varía según los distintos centros (USA 1:32, Europa 15 UI/ml), pero que en el presente consenso hemos determinado en  $\geq 1:16$  (45).

*Consideraciones de su aplicación al contexto colombiano.* Se debe garantizar la atención de la paciente en instituciones prestadoras de servicios de salud con disponibilidad de medición de titulación de Coombs indirecto (Código CUPS: 911003). Una estrategia adicional es garantizar la publicación del consenso para que sea accesible a todos los profesionales de salud que realizan control prenatal en el territorio nacional en los diferentes niveles de atención, para que los médicos tengan claro el punto de corte para dar una consejería parenteral adecuada.

*Consenso de expertos.* Los participantes en el consenso lograron un acuerdo del 84%.

### **Recomendación 10.1.**

Se sugiere solicitar el Doppler de la ACM en aquellas pacientes Rh-D negativo, con Coombs indirecto positivo, cuyos títulos sean críticos, es decir, iguales o mayores a 1:16.

Procede de las Guías de Práctica Clínica RCOG (16), ACOG (47).

*Justificación.* Un título crítico ( $> 1:16$ ), se define como el asociado a un riesgo significativo de hidrops fetal (44). Cuando un título crítico está presente, se requieren pruebas adicionales, tales como la velocimetría Doppler de la ACM (16). Lo anterior, basado en el principio de que el nivel de hemoglobina fetal determina la velocidad del flujo sanguíneo en la ACM, puesto que el pico sistólico aumenta según disminuye el nivel de hemoglobina

fetal. Un metaanálisis de 2009, que incluyó nueve estudios observacionales ( $n = 675$  fetos), reporta que la ecografía Doppler de la ACM tiene un LR + 4.30 (intervalo de confianza [IC] 95%: 2,50-7,41) para detección de anemia fetal severa (46). La evidencia disponible actualmente ha demostrado que el Doppler de la ACM es útil para identificar los fetos con anemia fetal grave (47).

*Consideraciones de su aplicación al contexto colombiano.* La velocimetría Doppler de la ACM (Código CUPS: 882298, Ecografía Doppler obstétrica con evaluación de circulación placentaria), debe implementarse en pacientes cuyos fetos hayan tenido contacto con anticuerpos maternos anti-D circulantes. Esta estrategia busca optimizar el recurso disponible en el sistema de salud colombiano, empleando la evaluación Doppler exclusivamente en las pacientes con riesgo de anemia fetal. Hay que considerar que el estudio puede no estar disponible en todas las regiones del país, por eso la atención de estas pacientes debe darse en instituciones prestadoras de salud con disponibilidad de especialistas en medicina materno-fetal o personal con entrenamiento en ultrasonido obstétrico.

*Consenso de expertos.* Los participantes en el consenso lograron un acuerdo del 95%.

### **Recomendación 10.2**

En una paciente Rh-D negativo no isoinmunizada, el consenso no recomienda la realización de ecografía Doppler de ACM.

Procede de opinión de expertos.

*Justificación.* Dado que las pacientes Rh-D negativas no isoinmunizadas no han tenido contacto con el antígeno D fetal, el producto de la gestación no corre riesgo de sufrir complicaciones por los anticuerpos maternos circulantes, por lo cual no hay riesgo de anemia fetal grave. Por esto, la toma del Doppler de la ACM en las pacientes Rh-D negativo está indicada solo en aquellas con evidencia de isoinmunización (47-50).

*Consideraciones de su aplicación al contexto colombiano.* En nuestro país hay una tendencia a sobreutilizar esta prueba diagnóstica en toda paciente Rh-D negativa.

El consenso recalca su utilidad solamente en las pacientes isoinmunizadas, después de la semana 18 de gestación, esto optimiza el recurso médico.

Todo feto con valores de velocimetría Doppler de ACM compatible con anemia debe ser remitido a una unidad de medicina materno-fetal que tenga la capacidad de realización de transfusión intrauterina. Vale la pena resaltar que en nuestro país no todas las unidades disponen de los recursos para realizar este complejo procedimiento, por lo que es relevante la creación de redes de atención en la red pública y privada y entre ellas.

*Consenso de expertos.* Los participantes en el consenso lograron un acuerdo del 95 %.

### **Recomendación 10.3.**

Se recomienda la realización semanal de ecografía Doppler de ACM en la paciente isoinmunizada con títulos de Coombs indirecto  $\geq 1:16$ .

Procede de opinión de expertos.

*Justificación.* La periodicidad de la realización del Doppler de la ACM en la paciente isoinmunizada dependerá de su nivel de riesgo. Se consideran pacientes de alto riesgo aquellas con antecedente de muerte fetal debida a isoinmunización, hidrops fetal inmune en embarazos anteriores, antecedente de anemia fetal o neonatal grave (transfusión in utero o exanguino-transfusión), presencia de anticuerpos irregulares independientemente del valor de su titulación (anti-Kell, anti-Rhc) (48).

En la velocimetría Doppler de la ACM existen cuatro zonas (A, B, C y D). La zona determina la periodicidad. Por debajo de 1 MoM se valoraría cada dos semanas; entre 1 y 1,29 MoM, cada semana; entre 1,29 y 1,49 MoM dos veces por semana, e igual o mayor de 1,5 MoM se debe llevar al feto a cordocentesis (51,52).

*Consideraciones de su aplicación al contexto local.* La velocimetría Doppler de la ACM es un procedimiento diagnóstico incluido en el PBS (Código CUPS: 882298, Ecografía Doppler obstétrica con evaluación de circulación placentaria).

*Consenso de expertos.* Los participantes en el consenso tuvieron un acuerdo del 86 %.

### **Recomendación 10.4.**

Se sugiere adoptar como punto de corte un valor igual o mayor a 1,5 múltiplos de la mediana (MoM) para la edad gestacional del pico sistólico de la ACM, puesto que este es el valor que mejor se correlaciona con anemia fetal.

Procede de Guías de Práctica Clínica RCOG (16).

*Justificación.* En uno de los primeros grandes estudios multicéntricos, que incluyó 111 fetos con riesgo de anemia y 265 fetos no anémicos, Mari (51) informó una sensibilidad de un valor único de la velocidad de pico sistólico de la ACM de 100 % (IC 95 %: 0,86-1,0) para la anemia moderada o anemia severa, con una tasa de falsos positivos del 12 %. Por esta razón, el punto de corte de la velocimetría Doppler de la ACM que mejor se correlaciona con anemia fetal es 1,5 MoM (16) y se utiliza como prueba de detección para identificar el feto severamente anémico (31,53).

*Consideraciones de su aplicación al contexto local.* No aplica.

*Consenso de expertos.* Los participantes en el consenso tuvieron un acuerdo del 81 %.

## **Declaración 7. Del manejo del feto con enfermedad Rh**

### **Recomendación 11**

El consenso sugiere realizar cordocentesis cuando se sospeche anemia fetal, y transfusión fetal intrauterina cuando la cordocentesis muestre valores de anemia fetal severa. Este procedimiento debe ser llevado a cabo por personal entrenado.

Procede de opinión de expertos.

*Justificación.* Cuando la VPS de la ACM se encuentra por encima de 1,5 MoM, se indica la realización de la cordocentesis (48,54-56); esta última representa el patrón de oro para el diagnóstico de anemia fetal (49). La cordocentesis es un procedimiento fetal invasivo mediante el cual se canaliza la vena umbilical con el fin de tomar una muestra de sangre fetal, en este caso específico para valorar los niveles de hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio y, en muchas ocasiones, evaluar el grado de hemólisis mediante el recuento de reticulocitos y la toma de los niveles de

bilirrubinas (25,57). Es importante considerar las complicaciones; el desarrollo de actividad uterina, sangrado (19,8%), dolor, bradicardia fetal (4,9%), incluso pérdida fetal (2,7%) han sido descritos después del procedimiento (58,59). Lo anterior nos indica que es un procedimiento que debe realizarse en un centro de expertos en medicina materno-fetal y, preferiblemente, con experiencia en terapia fetal. La infraestructura disponible para la realización de transfusión intrauterina debe cumplir con todos los requerimientos. Este procedimiento pasa de diagnóstico a terapéutico tras comprobarse la anemia en el paciente intervenido. Este consenso insiste, además, en la importancia de la consejería a la madre o los familiares enfatizando en las complicaciones y, sobre todo, en la posibilidad de pérdida fetal (60).

El estudio colaborativo liderado por Mari et al. en el año 2000 reporta rangos de referencia para concentraciones de hemoglobina en fetos desde las 18 hasta las 40 semanas de gestación, obtenidos a partir de muestras conseguidas por cordocentesis de fetos normales ( $n = 265$ ), por lo tanto, este consenso considera que es a partir de la semana 18 cuando podemos no sospechar, sino diagnosticar, anemia fetal, la cual representa la indicación de transfusión intrauterina (61). Además, es importante resaltar que, desde el punto de vista técnico, el calibre de la vena umbilical antes de la semana 18 es demasiado pequeño, por lo tanto, el calibre del catéter para transfusión sería tan estrecho que podría provocar lisis de los glóbulos rojos. Los detalles técnicos escapan al alcance del presente consenso, al igual que el número de transfusiones y el cálculo del volumen por transfundir.

*Consideraciones de su aplicación al contexto colombiano.* La cordocentesis está incluida en el PBS (Código CUPS: 753601, Cordocentesis vía percutánea), es un procedimiento fetal invasivo que requiere de especialistas en medicina materno-fetal, preferiblemente con experiencia en terapia fetal, para su realización. Algunas regiones geográficas de Colombia no cuentan con el personal capacitado ni con la infraestructura necesaria para la realización de transfusión intrauterina (Código CUPS: 752101,

Transfusión fetal intrauterina), por lo anterior, estas pacientes deben ser remitidas a instituciones prestadoras de salud de mayor complejidad con el fin de asegurar que el procedimiento sea llevado a cabo con los requerimientos necesarios.

*Consenso de expertos.* Los participantes en el consenso tuvieron un acuerdo del 100%.

### **Recomendación 12**

Se recomienda prolongar el embarazo hasta que el feto tenga la maduración pulmonar y tisular que le permita mejorar su sobrevida perinatal, según el punto de corte del título de diluciones del Coombs indirecto.

Procede de opinión de expertos.

*Justificación.* El consenso de expertos propone que la evaluación de la gravedad de la hemólisis fetal se base en:

1. La historia de embarazos anteriores afectados (62).
2. Los niveles de anticuerpos hemolíticos (37).
3. Examen ultrasonográfico para la detección de ascitis y estudios Doppler para el diagnóstico de una circulación hiperdinámica (58).

Uno de los puntos más controversiales en la aloinmunización Rh es definir el mejor momento para finalizar la gestación. Llama la atención la escasa y limitada literatura que responda y oriente esta conducta clínica específica. No obstante, desde el punto de vista clínico y fisiopatológico, cualquier conducta debe ir encaminada a prolongar el embarazo hasta que el feto tenga la maduración pulmonar y tisular que le permita mejorar su sobrevida perinatal. En ese orden de ideas, el Consenso FECOLSOG de expertos plantea los siguientes escenarios clínicos:

- *Paciente Rh negativa, con pareja Rh positiva y feto Rh positivo o desconocido, con isoimmunización confirmada (Coombs indirecto positivo), y con títulos por debajo del punto de corte (1:16).* Esta situación clínica se catalogará como hemólisis fetal leve, se debe mantener el manejo expectante con monitorización con Doppler de la ACM mensual o bimensual; si los valores de la VPS se mantienen menores a 1,5 MoM, se recomienda la finalización de la gestación hasta

las 38 semanas. Si cumple condiciones obstétricas, se indica parto inducido.

- *Paciente Rh negativa, con pareja Rh positiva y feto Rh positivo o desconocido, con isoimmunización confirmada (Coombs indirecto positivo), y con títulos iguales o superiores al punto de corte crítico ( $\geq 1:16$ ); en este caso, se procede a realización de Doppler de ACM. Por debajo de 1 MoM, se valoraría cada dos semanas, entre 1 y 1,29 MoM cada semana, entre 1,29 y 1,49 dos veces por semana, e igual o mayor de 1,5 se realizará cordocentesis (52,53). Si este es menor a 1,5 MoM, debe llevarse a la semana 37-38 de gestación. Si cumple condiciones obstétricas, se indica parto inducido.*

De acuerdo con el ACOG (2018), dado que la tasa de supervivencia neonatal general después de las 32 semanas de gestación en la mayoría de las unidades de cuidado intensivo neonatal es superior al 95 %, es prudente programar los procedimientos para que la última transfusión se realice entre las 30 y 32 semanas de gestación, con el parto entre las 32 y las 34 semanas de gestación después de la administración materna de esquema de corticoide para madurez pulmonar fetal (29).

Este consenso de expertos ha determinado, que si bien la sobrevida neonatal ha mejorado en nuestro medio en la atención a pacientes con esta entidad, la prematuridad y su consecuente morbilidad aún continúan siendo un riesgo en dicho grupo de pacientes. Por lo tanto, se considerará la transfusión in utero (IUT) después de la semana 34, de acuerdo con el análisis individual de casos o el criterio definido por una junta de medicina materno-fetal. En dichos casos, la finalización de la gestación debería ser después de la semana 34 de gestación. La transfusión intrauterina por encima de la semana 36 no es recomendada, salvo por una decisión de análisis individual de casos o junta de medicina materno-fetal. El parto se puede lograr a las 37 semanas de gestación (7,25,63-67).

## CONCLUSIÓN

Es necesario abordar de manera adecuada y estandarizada a las gestantes con grupo sanguíneo

Rh-D negativo, a las isoimmunizadas y a los fetos con enfermedad Rh, acorde con el contexto colombiano desde todos los niveles de atención prenatal. Se espera que las recomendaciones emitidas en este consenso contribuyan a mejorar la atención clínica, así como el impacto en la salud perinatal y en la calidad de vida neonatal de la enfermedad Rh.

**Tiempo de actualización del consenso:** cinco años.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores contribuyeron en la concepción y el diseño del estudio, la recolección y el análisis de datos, y en la planeación, escritura y revisión del manuscrito.

### Grupo Desarrollador del Consenso

Jesús Andrés Benavides-Serralde, MD. Unidad de Medicina Materno-Fetal Perinatal Care IPS. Servicio de Ginecología y Obstetricia, Clínica San Rafael. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas. Pereira (Colombia). 

Marcela Buitrago-Leal, MD. Unidad de Medicina Materno-Fetal Clínica de la Mujer, Clínica del Country y Hospital Universitario San Ignacio. Profesora, Pontificia Universidad Javeriana. Coordinadora del Comité de Salud Materno y Perinatal, FECOLSOG. Bogotá (Colombia). 

Saulo Molina Giraldo, MD, MSc, PhD(e). Unidad de Terapia, Cirugía Fetal y Fetoscopia, División de Medicina Materno-fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital de San José. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Fetal Therapy and Surgery Network - FetoNetwork, Colombia. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá (Colombia). 

Juan Pablo Benavides Calvache. Unidad Materno Infantil, Departamento de Ginecología y

Obstetricia, Fundación Valle del Lili. Coordinador Especialización en Medicina Materno-Fetal, Universidad ICESI. Cali (Colombia). 

Isabella Rivera Tobar, MD. Posgrado de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá (Colombia). 

Melva Juliana López Rodríguez, MD. Posgrado de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá (Colombia). 

Jevid Miranda. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Grupo de Investigación en Cuidado Intensivo y Obstetricia (Gricio), Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias (Colombia). Centro Hospitalario Serena del Mar y Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá (Colombia). 

Catalina Valencia. Unidad de Medicina Materno Fetal, Clínica Del Prado, Universidad CES, Medellín (Colombia). Fundared Materna. Bogotá (Colombia).

### Panelistas

Angélica Torres Cifuentes. Clínica San Rafael. Pereira (Colombia). 

Armicsón Felipe Solano Montero. Universidad Libre de Cali. Cali (Colombia). 

Ayda Castillo. Clínica de la Mujer. Bogotá (Colombia).

Carlos J. Echeverry-Ciro, MD, MSc. Director Unidad Medicina Materno-Fetal, Clínica Comfamiliar. Pereira (Colombia). 

Cristian Hincapié Porras. Korial Group Hospital Universitario San Jorge. Pereira (Colombia). 

Darío Alberto Santacruz Vargas. Universidad Libre - Pontificia Universidad Javeriana, Clínica Versalles. Cali (Colombia).

Estefanny Cataño Zapata. Instituto Visión de las Américas. Pereira (Colombia).

Geraldine Sánchez Ortiz. Instituto Visión de las Américas. Pereira (Colombia). 

Germán Camilo Torres Ch. Clínica del Country, Clínica La Colina. Bogotá (Colombia).

Germán Ruiz. Clínica del Country. Bogotá (Colombia).

Giuliana Puccini. Universidad El Bosque. Bogotá (Colombia). 

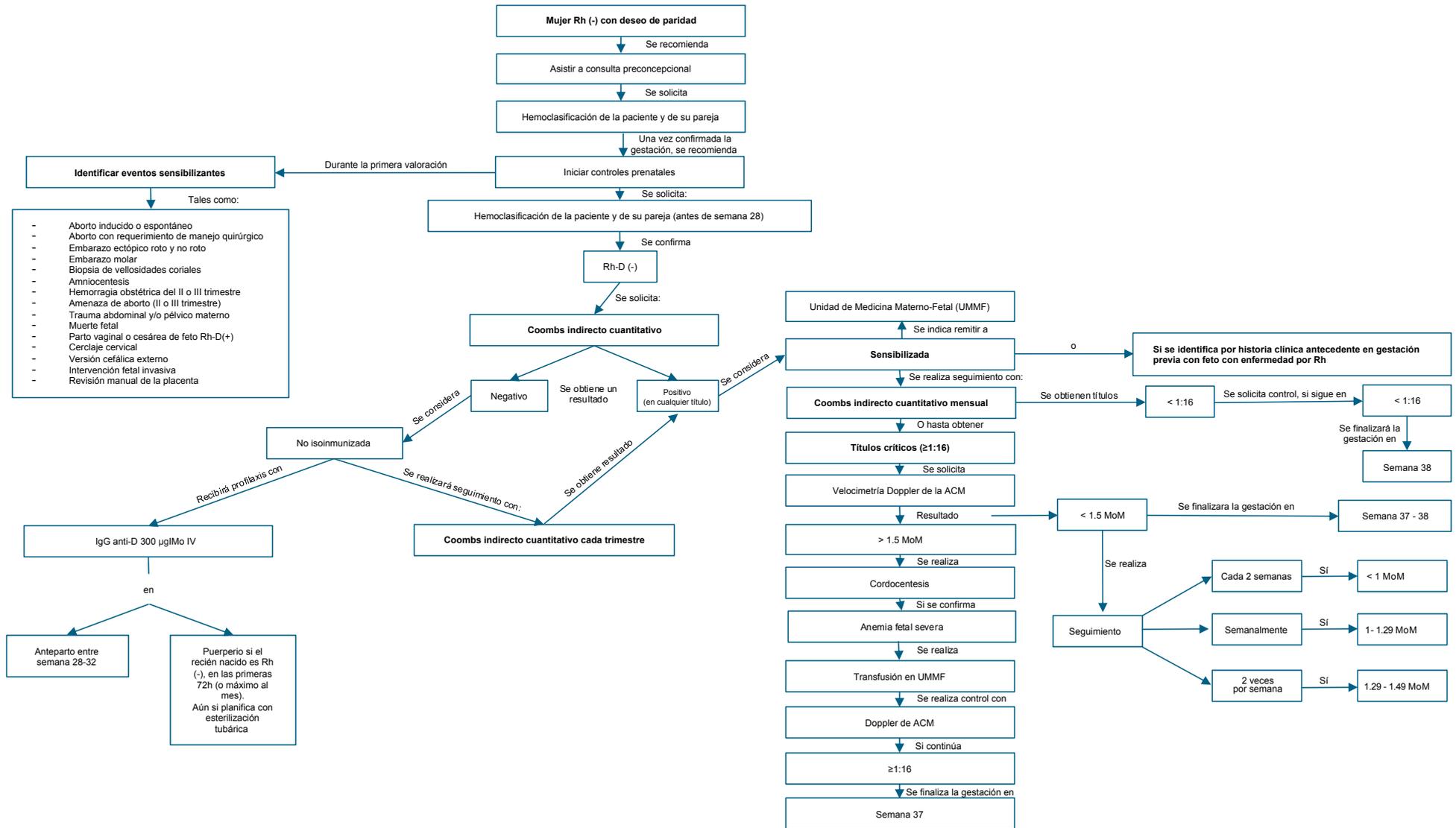
Jaime López Tenorio. Fundación Valle del Lili, Universidad Icesi. Cali (Colombia).

José Luis Pérez Olivo. Medifetal. Cartagena de Indias (Colombia).

José William León Avellaneda. Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira (Colombia). 

Leyla Kuzmar Daza. Universidad Surcolombiana. Neiva (Colombia). 

# FLUJOGRAMA



Oscar Lavallo-López. Medifetal. Cartagena de Indias (Colombia).

Omar López González. Universidad del Magdalena. Santa Marta (Colombia).

Pablo Alberto Galvis Centurion. Unidad de Medicina Materno Fetal Norfetus. Cúcuta (Colombia). 

Pablo Andrés Victoria Gómez. Universidad de Caldas. Manizales (Colombia). 

Roberth Alirio Ortiz Martínez. Universidad del Cauca. Popayán (Colombia). 

Roberto Zapata-Salcedo. Unidad de Medicina y Terapia Fetal, Organización Clínica General del Norte - Clínica Misericordia Internacional. Barranquilla (Colombia). 

Ruth Donado. Clínica Comfamiliar Risaralda. Pereira (Colombia).

Sergio Urbina. Docente Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Cúcuta (Colombia). 

Jimmy Castañeda. Coordinador de Educación Médica, Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología (FECOLSOG). Bogotá (Colombia).

## REFERENCIAS

1. Visser G, Di Renzo G, Spitalnik S. FIGO Committee Safe Motherhood and Newborn Health. 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;(3):227.e1-227.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.019>.
2. Bhutani V, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: Incidence and impairment estimate for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res*. 2013;74(Suppl 1):86-100. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.208>
3. Insunza A, Behnke E, Carrillo J. Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negativo. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2011;76(3):188-206. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262011000300010>
4. De Winter D, Kaminski A, Tjoa M, Oepkes D. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Systematic literature review of the antenatal landscape. *BMC Pregnan Child*. 2023;23:12. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05329-z>
5. Jackson M, Baker J. Hemolytic disease of the fetus and newborn: Historical and current state. *Clin Lab Med*. 2021;41(1):133-51. <https://doi.org/10.1016/j.cl.2020.10.009>
6. Dziegiel M, Krog G, Hansen A, Olsen M, Lausen B, Nørgaard L, et al. Laboratory monitoring of mother, fetus, and newborn in hemolytic disease of fetus and newborn. *Transfus Med Hemother*. 2021;48(5):306-15. <https://doi.org/10.1159/000518782>.
7. Resolución 3280 de 2018. Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-3280-de-2018.pdf>
8. Lappen J, Stark S, Gibson K, Prasad M, Bailit J. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):344-e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.019>
9. Cacciatore A, Rapiti S, Carrara S, Cavalieri A, Ermito S, Dinatale A, et al. Obstetric management in Rh alloimmunized pregnancy. *J Pren Med*. 2009;3(2):25-7. PMID: 22439037; PMCID: PMC3279102.
10. Kumpel B. On the mechanism of tolerance to the Rh D antigen mediated by passive anti-D (Rh D prophylaxis). *Immun Letters*. 2002;82(1-2):67-73. [https://doi.org/10.1016/s0165-2478\(02\)00020-2](https://doi.org/10.1016/s0165-2478(02)00020-2).
11. López M, Cortina L. Enfermedad hemolítica perinatal. *Rev Cub Hemat Inmunol Hemoter*. 2000;16(3):161-83. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892000000300002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892000000300002&lng=es).
12. Flegr J. Heterozygote advantage probably maintains rhesus factor blood group polymorphism: Ecological regression study. *PLoS One*. 2016;11(1): e0147955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147955>.
13. Ayenew A. 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 Health Neonatol Perinatol*. 2021;7(1). <https://doi.org/10.1186/s40748-021-00129-3>.
14. Yu D, Ling L, Krumme A, Tjoa M, Moise K. Live birth prevalence of hemolytic disease of the fetus and newborn in the United States from 1996 to 2010. *AJOG Global Reports*. 2023;3(2):100203. <https://doi.org/10.1016/j.xagr.2023.100203>

15. Beltrán M, Ayala M, Jara J. Frecuencia de grupos sanguíneos y factor Rh en donantes de sangre, Colombia, 1996. *Biomédica*. 1999(1):39-44. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v19i1.1006>
16. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Green-top Guideline No. 65: The management of women with red cell antibodies during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;16:1-26. <https://doi.org/10.1111/tog.12125>
17. Pegoraro V, Urbinati D, Visser G, Di Renzo G, Zipursky A, Stotler B, et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: A preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children. *PLoS One*. 2020;15(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235807>
18. Departamento Administrativo Nacional de Estadística de Colombia (DANE). Nacimientos 2022. Bogotá, Colombia [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/nacimientos/nacimientos-2022>
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 192: Management of Alloimmunization During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;131(3):e82-e90. PMID: 29470342. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002528>
20. Steel A, Lucke J, Adams J. The prevalence and nature of the use of preconception services by women with chronic health conditions: An integrative review. *BMC Women's Health*. 2015;15(1). <https://doi.org/10.1186/s12905-015-0165-6>
21. Posner M, Sheese B, Odludaş Y, Tang Y. Analyzing and shaping human attentional networks. *Neural Netw*. 2006;19(9):1422-9. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2006.08.004>
22. Protocolo de atención preconcepcional. Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia [Internet]. 2014. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/SM-Protocolo-atencion-preconcepcional.pdfv>
23. Visser G, Thommesen T, Carlo Di Renzo G, Nassar A, Spitalnik S, Gerard A, Visser C. FIGO Guideline FIGO/ICM guidelines for preventing Rhesus disease: A call to action. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;152:144-7. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13459>
24. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 181: Prevention of Rh D Alloimmunization. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):E57-70. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002232>
25. Fung K, Eason E. No. 133-Prevention of Rh Alloimmunization. SOGC reaffirmed guidelines. *J Obstet and Gynaecol Can*. 2018;40(1):e1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.11.007>
26. Simmons P, Magann E. Immune and Nonimmune Hydrops Fetalis. In Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 11th ed. Elsevier Health; c2020. p. 371.
27. Chitty L, Finning K, Wade A, et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: Population-based cohort study. *BMJ*. 2014;349:g5243. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5243>
28. Clausen F, Christiansen M, Steffensen R, Jørgensen S, Nielsen C, Jakobsen M, et al. Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D- pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. *Transfusion*. 2012;52(4):752-8. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03362.x>
29. Molina S, Moise Jr K. Antepartum management of rhesus alloimmunization: A literature review. *Rev Col Obstet Ginecol*. 2009;60(3):262-73. <https://doi.org/10.18597/rcog.331>
30. Cancino E, León H, Otálora R, Pérez E, Sarmiento R, Yates A. Guía de control prenatal y factores de riesgo. Bogotá: Secretaría de Salud Distrital de Bogotá, Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología (ASBOG); s. f. p. 15-23.
31. Crowther C, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1997, Issue 2. Art. No.: CD000021. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000021>.
32. Badami K, Parker J, Kenny A, Warrington S. Incidence of maternal sensitisation to Rh(D) in Christchurch, New Zealand and reasons for prophylaxis failures. *NZMJ*. 2014;127:8716. PMID: 24481385.
33. Hughes R, Craig J, Murphy W, Greer I. Causes and clinical consequences of rhesus (D) hemolytic disease of the newborn: A study of a Scottish population, 1985-1990. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101:297-300. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1994.tb13613.x>

34. 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(1):8-20. <https://doi.org/10.1111/tme.12091>
35. Schmidt M, Lord J, Hawkins J, Cameron S, Pandey A, Hasler E, Regan F. 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 Sexual Reprod Health.* 2021;47(2):84-9. <https://doi.org/10.1136/bmjshr-2019-200536>
36. Bowman J. The prevention of Rh immunization. *Transf Med reviews.* 1988;2(3):129-50. [https://doi.org/10.1016/s0887-7963\(88\)70039-5](https://doi.org/10.1016/s0887-7963(88)70039-5)
37. MacKenzie I, Bowell P, Gregory H, Pratt G, Guest C, Entwistle C. Routine antenatal Rhesus D immunoglobulin prophylaxis: The results of a prospective 10-year study. *BJOG.* 1999;106(5):492-7. <https://doi.org/10.1111/j.1471-528.1999.tb08304.x>
38. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03536.x>
39. Stachurska A, Mielecki D, Fijałkowska A, Żebrowska K, Kasperczyk M, Kosińska K. Is feto-maternal transfusion after cesarean delivery different in singleton and twin pregnancy? *J Clin Med.* 2024;13:3609. <https://doi.org/10.3390/jcm13123609>
40. American College of Obstetricians and Gynecologists. Eficacia de los métodos anticonceptivos [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.acog.org/womens-health/infographics/eficacia-de-los-metodos-anticonceptivos>
41. Date S, Rokade J, Mule V, Dandapannavar S. Female sterilization failure: Review over a decade and its clinicopathological correlation. *Int J Appl Basic Med Res.* 2014;4(2):81. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.136781>
42. Escalona R, Rabischong B, Nohuz E, María Moraga AP. Reanastomosis tubárica por vía laparoscópica. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2006;71(2):104-13. <https://doi.org/10.4067/S0717-7526200600020000>
43. Pérez L, Saavedra D, Pinzón J, Laigneith M. Reversión de la ligadura de trompas por microcirugía: Resultados reproductivos en 115 casos. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2005;56(1):28-34. <https://doi.org/10.18597/rcog.556>
44. Nicolaides K, Rodeck C. Maternal serum anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunization. *BMJ.* 1992;304(6835):1155. <https://doi.org/10.1136/bmj.304.6835.1155>
45. Moise Jr K. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):164-76. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31817d453c>
46. Pretlove S, Fox C, Khan K, Kilby M. Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: A systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2009;116(12):1558-67. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02255.x>
47. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 75: Management of alloimmunization during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;108(2):457-64. <https://doi.org/10.1097/00006250-200608000-00044>
48. Hospital Clinic de Barcelona. Unidad Clínica de Hematología Fetal, Área de Medicina Fetal, Servicio de Medicina Materno-Fetal. Guía clínica: Isoinmunización [Internet]. 2014. Disponible en: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/isoimmunizacion-y-transfusion-intrauterina.html>
49. Moise Jr K. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198(2):161-e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.10.788>
50. Moise Jr K. Diagnosing hemolytic disease of the fetus—time to put the needles away? *New Engl J Med.* 2006;355(2):192-4. <https://doi.org/10.1056/MEJMe068071>
51. 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. <https://doi.org/10.1002/uog.1882>. PMID: 15789353.
52. Abel D, Grambow S, Brancazio L, Hertzberg B. Ultrasound assessment of the fetal middle cerebral artery peak systolic velocity: A comparison of the near-field versus far-field vessel. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:986-9. [https://doi.org/10.1067/S0002-9378\(03\)00818-4](https://doi.org/10.1067/S0002-9378(03)00818-4)
53. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad A, Pirhonen J, Jones D, Ludomirsky A, et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(6):400-5. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1995.05060400.x>

54. Pereira L, Jenkins T, Berghella V. Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):1002-6. [https://doi.org/10.1067/s0002-9378\(03\)00771-3](https://doi.org/10.1067/s0002-9378(03)00771-3). PMID: 14586344.
55. Scheier M, Hernandez E, Carmo A, Dezerega V, Nicolaides K. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(5):432-6. <https://doi.org/10.1002/uog.1010>. PMID: 15133790.
56. Ahmed B, Ghaffari Z, Ismail R, Saleh N. Non-invasive diagnosis of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Saudi Med J.* 2005;26(2):256-9. PMID: 15770301.
57. Molina, S. Isoinmunización-aloinmunización Rh: de la prevención al tratamiento. En: *Obstetricia Integral Siglo XXI. 2.ª ed.* Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; c2022. p. 464-486.
58. Nicolaides K, Clewell W, Mibashan R, Soothill P, Rodeck C, Campbell S. Fetal hemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunization. *The Lancet.* 1988;331(8594):1073-5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)91896-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91896-x)
59. Bowman J. The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. *Seminars in Perinatology;* 1997;21(Issue 1):39-44. [https://doi.org/10.1016/s0146-0005\(97\)80018-3](https://doi.org/10.1016/s0146-0005(97)80018-3)
60. Peddi N, Avanthika C, Vuppapapati S, Balasubramanian R, Kaur J. A review of cordocentesis: Percutaneous umbilical cord blood sampling. *Cureus.* 2021;13(7). <https://doi.org/10.7759/cureus.16423>
61. Mari G, Deter R, Carpenter R, Rahman F, Zimmerman R, Moise Jr K, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red cell alloimmunization. *New Engl J Med.* 2000;342(1):9-14. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001063420102>
62. Whitfield C. A three-year assessment of an action line method of timing intervention in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* 1970;108(8):1239-44. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(70\)90099-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(70)90099-2)
63. Nicolaides K, Rodeck C, Mibashan R, Kemp J. Have Liley charts outlived their usefulness? *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(1):90-4. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90085-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(86)90085-2)
64. Ghesquière L, Garabedian C, Coulon C, Verpillat P, Rakza T, Wibaut B, et al. Management of red blood cell alloimmunization in pregnancy. *J Gynecol Obstet Human Reprod.* 2018;47(5):197-204. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.02.001>
65. Boggs Jr T. Survival rates in Rh sensitizations: 140 interrupted versus 141 uninterrupted pregnancies. *Pediatrics.* 1964;33(5):758-62. PMID: 14143274. <https://doi.org/10.1542/peds.33.5.758>
66. Scheier M, Hernandez E, Carmo A, Dezerega V, Nicolaides K. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(5):432-6. <https://doi.org/10.1002/uog.1010>
67. Trevett Jr T, Dorman K, Lamvu G, Moise Jr K. Antenatal maternal administration of phenobarbital for the prevention of exchange transfusion in neonates with hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):478-82. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.08.016>

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran ser la fuente de financiación del estudio.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.