

HIDROPESÍA FETAL Y ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL FETO Y EL RECIÉN NACIDO. ACTUALIZACIÓN

Hydrops Fetalis and Hemolytic Disease of the fetus and the newborn. Update

Mariana Roldan^a y Daniela Vergaray^b

Recibido: 21 de marzo, 2021 • Aprobado: 6 de agosto, 2021

Cómo citar: Roldan M, Vergaray D. Hidropesía fetal y enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido. Actualización. *cysa* [Internet]. [citado 17 de mayo de 2022];6(2):5-15. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/2507>

Resumen

Introducción: la enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido (EHFRN) consiste en la incompatibilidad presente entre los antígenos eritrocitarios maternos y los fetales, que desencadena en la madre una reacción inmunitaria contra los eritrocitos fetales produciendo su destrucción. La complicación más grave es la hidropesía fetal, la cual consiste en síntomas de origen hemodinámico, derivados de una falla cardíaca por la disminución en el aporte de oxígeno o por la falta de producción de albúmina.

Objetivo: realizar una revisión actualizada de la EHFRN, exponiendo principalmente la hidropesía fetal como una de sus grandes complicaciones.

Metodología: se realizó una revisión bibliográfica desde 2018 hasta 2021 en bases de datos tales como Science Direct, Pubmed y Medline con base en los siguientes términos MeSH: anemia hemolítica, isoimmunización Rh, eritroblastosis fetal, hidropesía fetal.

Conclusión: la EHFRN es una causa frecuente de enfermedad hemolítica grave en estos pacientes, pero gracias a

Abstract

Introduction: Hemolytic disease of the fetus and newborn (EHFRN) consists of the incompatibility present between maternal and fetal erythrocyte antigens, which triggers an immune reaction in the mother against fetal erythrocytes, causing their destruction. The most serious complication is hydrops fetalis, which consists of symptoms of hemodynamic origin, derived from heart failure due to the decrease in oxygen supply or the lack of albumin production.

Objective: Make an updated review of the EHFRN, exposing mainly hydrops fetalis as one of its major complications.

Methodology: Bibliographic review was carried out from 2018 to 2021 in databases such as Science Direct, Pubmed and Medline based on the following MeSH terms: hemolytic anemia, Rh isoimmunization, erythroblastosis fetalis, hydrops fetalis.

Conclusion: EHFRN is a frequent cause of severe hemolytic disease in these patients; but thanks to the anti-D Immunoglobulin G, the majority of cases of Rh incompatibility have been prevented. However, hydrops fetalis has a high

^a Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Medellín, Colombia.
ORCID: 0000-0001-6981-8802, Correo-e: mariana.roldan@upb.edu.co

^b Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Medellín, Colombia.
ORCID: 0000-0001-6513-9562, Correo-e: daniela.vergaray@upb.edu.co



la Inmunoglobulina G anti-D se ha logrado prevenir la mayoría de casos de incompatibilidad Rh. Sin embargo, la hidropesía fetal presenta una alta mortalidad, lo cual hace importante promover un diagnóstico oportuno y el uso de profilaxis.

Palabras clave: recién nacido; anemia hemolítica; isoimmunización Rh; eritroblastosis fetal; hidropesía fetal.

Introducción

Actualmente, la enfermedad hemolítica del feto y recién nacido (EHFRN), o también llamada eritroblastosis fetal, es considerada como una de las causas más frecuentes de enfermedad hemolítica severa en recién nacidos.^{1,2} Esta hace referencia a los efectos perinatales que tiene la isoimmunización eritrocitaria fetomaterna o aloimmunización,³ es decir, es la complicación derivada de la incompatibilidad entre los antígenos presentes entre los eritrocitos maternos y los fetales.^{4,5} Lo anterior conduce a una reacción inmunitaria, permitiendo la lisis de dichas células.^{6,7}

La aloimmunización materno fetal se ha considerado una de las causas clave para el desarrollo de la enfermedad, tanto en neonatos como en fetos anteriores al parto.^{5,8} Esta sensibilización puede prevenirse mediante la administración posterior al parto de la inmunoglobulina G anti-D a las mujeres que presentan un Rh negativo.^{9,10}

Una de las complicaciones más frecuentes y evidente es la anemia, la cual se puede presentar por mecanismos hipogenerativos o hemolíticos,^{7,11,12} así mismo, la hidropesía fetal es considerada la manifestación de mayor gravedad que tiene la EHFRN;² en esta, la anemia grave y la eritropoyesis activa tanto en el hígado como en el bazo fomentan la falla cardíaca, que pueden llevar en últimas a la muerte.^{13,14} El objetivo fue profundizar en los conocimientos hasta ahora adquiridos sobre dicha complicación de la EHFRN, ya que hay pocos artículos recientes que

mortality rate, which makes it important to promote timely diagnosis and the use of prophylaxis.

Keywords: Newborn; hemolytic anemia; Rh isoimmunization; erythroblastosis; hydrops fetalis.

traten sobre esta complicación, cuya tasa de mortalidad es alta para los pacientes neonatales. De igual modo, generar una concientización de la importancia de realizar prevención de esta complicación.¹⁵

Materiales y métodos

Se implementó una revisión bibliográfica desde 2018 hasta 2021 en bases de datos tales como Science Direct, Pubmed y Medline con base en los siguientes términos MeSH: anemia hemolítica, isoimmunización Rh, eritroblastosis fetal, hidropesía fetal.

Discusión

Epidemiología

Según estadísticas de los Estados Unidos, afecta entre 3 y 80 personas por cada 100.000 pacientes atendidos al año.¹⁶ Así mismo, desde hace años, esta enfermedad ha sido considerada una de las más importantes causas de mortalidad neonatal;¹⁷ sin embargo, gracias a los tratamientos hasta ahora empleados y la prevención a mujeres susceptibles a inmunizarse, se ha logrado disminuir la prevalencia de morbimortalidad causada por EHRN.^{18,19} Un ejemplo son las cifras reveladas en 1977, las cuales muestran que 18.4 de cada 100.000 nacidos vivos fallecían a causa EHFRN por inmunización RhD, las cuales se comparan con las cifras de 1992 y evidencian que había reducido a tan solo 1.3 de cada 100.000 nacidos vivos.²⁰

A pesar de las investigaciones reportadas hasta ahora, aún hoy se desconoce bastante información acerca la

prevalencia de la sensibilización Rh en el mundo. En un reporte del año 2007, elaborado por El Centro Nacional de Estadística de los Estados Unidos, se dio a conocer que aproximadamente se presentaban 68 casos de aloinmunización Rh por cada 1.000 nacidos vivos.²¹ A pesar de esto, actualmente, los nuevos reportes indican que solo 35 de 10.000 nacidos vivos tienen riesgo de padecer dicha enfermedad, aclarando que el 20 % de estos pacientes puede sufrir formas más severas.⁸

Anteriores estudios a los descritos postularon que 1.2 % mujeres embarazadas son aloinmunizadas,²² y que de estos casos un tercio presentan anticuerpos contra antígenos que generan EHFRN², tales como RhD, Kell, RhE y Rhc.³

Lastimosamente, en Latinoamérica aún nos queda mucho por dilucidar sobre la prevalencia de esta enfermedad, a pesar de los reportes hasta ahora logrados.²³

Fisiopatología y presentación clínica

La formación de anticuerpos maternos contra los antígenos eritrocitarios fetales ocurre gracias a la exposición a dichos antígenos no propios, ya sea por medio de transfusiones sanguíneas, un embarazo previo, el mismo embarazo, trasplantes, etc.² En estos casos, los hematíes incompatibles que entran en contacto con la sangre de la madre inmunizada tenderán a la hemólisis, o en caso de embarazo posterior a la inmunización,⁷ los anticuerpos maternos anteriormente formados se difunden a través de la barrera placentaria, generando no solo hemólisis de los eritrocitos fetales, sino también la supresión de la eritropoyesis, provocando anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia, patognomónico de la EHFRN.^{3, 24, 25}

El grado de trastorno de los aloanticuerpos hemáticos varía con respecto a la especificidad y la presencia o no del antígeno(s) en el eritrocito afines a dicho anticuerpo.²⁴

Por lo general, la EHFRN se presenta principalmente a causa de la incompatibilidad ABO y aloinmunización por RhD, siendo más común la primera.^{22, 26} La incompatibilidad por sistema ABO, comprendido por los antígenos del mismo nombre, es originada por anticuerpos preexistentes en el organismo de la madre, a diferencias con los demás sistemas.² Este se presenta en maternas con grupo O, que tiene un feto con grupo A, B o A, teniendo en cuenta que dichas madres, además de la IgM natural que presentan contra el antígeno ABO, el cual está ausente, también presentan cierta cantidad de IgG anti-A y anti-B, la cual puede difundir por la placenta y atacar los eritrocitos fetales.^{25, 27, 28} A pesar de la mayor frecuencia de esta incompatibilidad, a la hora del diagnóstico no presenta una relevancia clínica tan profunda como lo tiene la incompatibilidad Rh, ya que esta última produce mayor morbilidad y mortalidad en fetos y recién nacidos que la primera.^{29, 30} Por otra parte, el sistema sanguíneo Rhesus (Rh) está comprendido por 56 antígenos, entre ellos los de mayor repercusión son el D, C, c, E y e; estos se encuentran unidos por medio de dos proteínas a la membrana del eritrocito: RhD (CD240D) en el cual se une el antígeno D, y RhCE (CD240CE) al que se unen el resto de manera aleatoria y cambiante (CE, cE, Ce, ce)³¹. Los anticuerpos formados a partir de la inmunización por este sistema son de tipo inmunoglobulinas G1 y G3,³² los cuales atraviesan la placenta a través la porción Fc de la Ig a partir del segundo trimestre de embarazo,³³ pero gracias al uso de Ig anti-D, propuesta como forma de prevención contra dicha inmunización en mujeres Rh negativo aún no sensibilizadas, ha logrado reducir la incidencia de EHFRN inducida por RhD.^{17, 34}

A pesar de que tanto el sistema ABO y el sistema Rh sean los más prevalentes para desarrollar esta enfermedad,³⁵ también se encuentran otros antígenos poco frecuentes que también tienen la capacidad de generar una inmunización. Entre esos se encuentra sistema Kell, Duffy, MNSS, Lewis y Kidd.^{7, 25, 36, 37}

Por ejemplo, sistema Kell se encuentra ubicado en el tercer lugar en frecuencia de inmunización después del ABO y Rh. Está comprendido por 32 antígenos, en los que se destacan dos: Kell (K o K1) y Cellano (k o k2), los cuales se encuentra unidos en la glicoproteína Kell, de la familia de las transmembranas tipo 2. Los anticuerpos anti-K y anti-k formados por dicha inmunización son de tipo IgG1 y a veces de Tipo IgM, los cuales también pueden inducir al desarrollo de EHFRN.³¹ Escasamente se desarrolla la enfermedad por anticuerpos anti-Jk (Kidd), anti-Fy (Duffy), o del resto de sistemas anteriormente mencionados.^{36, 38, 39}

Para evitar lo anterior, se requiere no solo de la prevención por medio de la administración de la profilaxis, sino también tener conocimiento sobre los posibles factores de riesgo que pueden inducir una inmunización feto-materna.³⁹ Algunos de las causas de sensibilización son la cesárea o parto de feto Rh positivo, hemorragias anteriores al parto en maternas Rh negativo que no hayan sido sensibilizadas, embarazo ectópico, abortos, traumatismo abdominal materno, entre otras.^{18, 40}

Según un estudio retrospectivo realizado en mujeres embarazadas que presentaban isoimmunización eritrocitaria no Rh, lograron reconocer los factores de riesgo más comunes para la adquisición de dicha enfermedad. Entre estos se encontró que las transfusiones sanguíneas son el principal factor seguido de paridad, cirugías mayores y enfermedades hematológicas.⁴¹

La presentación clínica de esta enfermedad depende del grado de severidad con que se presente la hemólisis, que puede ir desde formas leves hasta graves. De esa hemólisis y secuestro de eritrocitos se deriva la anemia hemolítica,⁴² que se ve con mayor frecuencia en el cuadro clínico del feto, y la hiperbilirrubinemia (generalmente indirecta) la cual afecta más al recién nacido que al feto.²⁵ El cuadro se caracteriza por lo siguiente: debido a que se está generando una anemia que afecta el feto,

en la cual la medula ósea no puede compensar su deficiencia de eritrocitos, induce al hígado a que se concentre exclusivamente en la eritropoyesis, reduciendo la producción de albumina. Esta hipoalbuminemia genera una disminución de la presión oncótica, logrando una hidropesía fetal y anasarca. Adicionalmente, gracias a la reducción de transporte de oxígeno debido a la anemia, repercutirá a nivel cardíaco, produciendo un aumento de la frecuencia cardíaca en respuesta a la hipoxia como modo de compensación, la cual si no es corregida inducirá una insuficiencia cardíaca congestiva.¹⁸

Por otro lado, el recién nacido no tiene la capacidad de conjugar bien la bilirrubina con el ácido glucurónico, ya que es producido escasamente en su hígado, ocasionando hiperbilirrubinemia. La bilirrubina normalmente se encuentra unida a la albumina en sangre periférica, pero debido a que hay una disminución de esta última, termina por acumularse en el tejido nervioso, y dicha acumulación de bilirrubina no conjugada, por sus propiedades bioquímicas, pasa la barrera hematoencefálica (BHE) deriva en kernicterus y produce síntomas como letargo, mala alimentación, dificultad respiratoria y reflejos tendinosos profundos disminuidos.¹⁸ Otra complicación es la falla cardíaca de alto gasto/isquemia miocárdica; esta se presenta por el intento del corazón de mantener un suministro de oxígeno adecuado a los tejidos, generando una disfunción miocárdica, lo que puede llevar posteriormente a presentar síntomas hemodinámicos tales como derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico o edema subcutáneo. La suma de dos de los anteriores se conoce como hidropesía fetal.^{43, 44} En última instancia, la EHFRN puede conducir a la muerte del paciente por el cúmulo de todas las anteriores complicaciones.⁴⁵

Por lo tanto, la falta de un diagnóstico temprano y un pronto tratamiento pueden contribuir al desarrollo de algunas de las complicaciones anteriormente descritas, o provocar incluso la muerte del feto.^{6, 42}

Tratamientos

A lo largo del tiempo, se han presentado diferentes propuestas de tratamiento y de prevención para el desarrollo de dicha enfermedad.³⁶ En 1968 surge el primer elemento para su prevención;²⁰ esta se dio a conocer como una profilaxis postnatal con Inmunoglobulina Rh (IgRh) que, posteriormente, se desarrolló como una profilaxis antenatal en los años 90.⁴⁶ Este tratamiento, hasta el día de hoy, ha logrado salvar innumerables vidas de recién nacidos.^{17, 47} Ambos métodos de prevención contribuyeron a disminuir la probabilidad de inmunización contra antígeno D durante el embarazo y el nacimiento, con lo que se puede reflejar el éxito de la IgRh como forma de prevención contra EHFRN.³⁹ A pesar de los estudios implementados y las hipótesis planteadas, hasta ahora no se ha descubierto el mecanismo por el cual actúa la IgRh.³⁶

Según un estudio realizado por Zwiers (2018)³⁶, descubrieron que al realizarle profilaxis con IgRh a los pacientes que tienen incompatibilidad ABO, disminuye la probabilidad de adquirir una inmunización contra el antígeno D,⁵ además de otras inmunizaciones no Rh, esto implica que la supresión que hace este sobre el sistema inmune no es propio del antígeno.³⁶

Otro método utilizado para prevenir ciertas complicaciones en el feto como hidropesía o la muerte, es la transfusión intrauterina.^{1, 48} Este es un tratamiento estándar para un embarazo temprano en un feto con diagnóstico de anemia severa. Por lo general, la sangre es transfundida intravascularmente por la vena umbilical, aunque también puede administrarse mediante la inyección en el peritoneo fetal, la que, de manera gradual, realiza una absorción.² El anterior procedimiento implica un riesgo, ya que realizarlo antes de la semana 20 de embarazo se considera bastante peligroso, triplicando la incidencia de pérdida fetal por procedimientos en un 5.6 %. Por esta razón, son consideradas otras formas de tratamiento, por

ejemplo, terapias inmunomoduladoras como plasmaféresis e Ig intravenosa (IVIG), que aplaza la fecha de inicio de la transfusión intrauterina.⁴⁹

La plasmaféresis es un procedimiento terapéutico que consiste en la extracción de sangre del paciente, separación de los principales componentes de ella (eritrocitos, leucocitos, plaquetas y plasma) con máquinas modernas, lo que colabora a la remoción de los componentes del plasma que están causando el daño o la enfermedad y reemplazarla con una infusión de plasma un donante sano.⁵⁰ Para el caso de la EHFRN y otras enfermedades, elimina los patógenos de origen autoinmune o inmunológico que causan la enfermedad o la exacerbación.⁵¹

Hidropesía fetal

Hasta ahora sabemos que la anemia es una de las primeras manifestaciones o complicaciones que se presentan a partir de la aloinmunización feto-materna, especialmente la definida por el Rh(D).⁵² Gracias a esta hemólisis se libera la hemoglobina presente en los eritrocitos,³⁹ la que posteriormente es metabolizada en bilirrubina y conjugada por el hígado materno. A medida que progresa esta complicación, como respuesta, el feto incrementa la hematopoyesis (también definido como eritroblastosis) en los respectivos órganos implicados en este proceso (hígado y bazo). Cuando la presentación de la enfermedad es mucho más severa, tiende a la hipertensión portal y la disminución en la síntesis de albúmina, contribuyendo a una disminución de la presión oncótica, lo que lleva a tener las manifestaciones características.^{13, 53}

Esta condición clínica urgente, llamada hidropesía fetal, se considera como una enfermedad de mal pronóstico, relacionada con poca edad gestacional al nacer, un puntaje de Apgar bajo, acidosis severa y aparición de derrame pericárdico. Puede llevar a la muerte tanto del feto como del neonato, en un

aproximado entre un 50 a 80 % de los pacientes diagnosticados.⁵⁴ Se caracteriza por presentar una acumulación de líquido en dos o más cavidades, exhibiendo diferentes síntomas hemodinámicos como edema, ascitis, derrame pleural o pericárdico.^{15, 55}

Esta complicación puede ser de origen inmune y no inmune.⁵⁶ En la primera, actualmente, se ha visto un decremento de la incidencia gracias a la profilaxis inmune, mientras que la segunda muestra un aumento progresivo.^{15, 55}

Según un estudio realizado por Lin et al., en el 2011, evaluaron las razones por las que se presentó hidropesía fetal en 156 pacientes, en los cuales descubrieron que el 35.9 % fue por anemia de origen no inmune, 9.6 % por anomalías cardíacas, 7.1 % por infecciones intrauterinas, 6.4 % por problemas con gemelos, 5.8 % peritonitis del meconio, 5.1 % por enfermedad torácica o pulmonar, 4.5 % anomalías cromosomales y 1.9 % por anemia de origen inmune.⁵⁷

Hasta ahora, la mejor forma terapéutica para dicha complicación es la prevención, en la que se debe realizar una supervisión continua tanto antenatal, en medio del parto, posparto, e incluso en el periodo neonatal. Por ejemplo, a las madres, como manejo antenatal, se les debe precisar el tipo de incompatibilidad sanguínea y la sensibilización, inicio terapéutico oportuno y definir fecha del parto.⁵⁸ Como se ha dicho anteriormente, la mejor forma para proteger a las madres de una posible sensibilización es la administración de la inmunoglobulina Rhesus o anti-D⁵⁹ tres meses antes del parto, durante el parto y 72 horas después del parto.^{15, 60} En la actualidad, se sabe que gracias al desarrollo de esta inmunoglobulina se ha presentado una disminución en la prevalencia de casos de aloinmunización por el sistema Rh, ya que actúa como profilaxis; sin embargo, debido a la existencia de otros antígenos eritrocitarios relacionados con este mismo sistema, aún se presentan casos de inmunización, en los que algunos de ellos pueden llevar a anemia grave e hidropesía fetal. Por tal razón,

es recomendado que a todas las madres se les realice un cribado de anticuerpos para descubrir la existencia de otro tipo de combinación relacionada con el factor Rh.^{1, 15}

Desde el punto de vista epidemiológico, se sabe que la hidropesía fetal actualmente es la forma más grave de EHFRN, la cual implica un problema a nivel social y de salud.¹⁵ A pesar de los esfuerzos por prevenir la inmunización, aún algunos países disponen de dificultades para reducir la presentación de la misma. Aunque en algunos lugares del mundo que se dispone de una protección sanitaria desarrollada los casos de inmunización son ahora inexistentes, en países en vía de desarrollo aún se encuentra una alta tasa de hidropesía fetal de origen inmune.⁶¹ En un estudio realizado en Irán entre el 2003 y el 2010, se observó que la frecuencia de hidropesía fetal de causa inmune específicamente por incompatibilidad Rh fue bastante alta (85.7 %).⁵⁸

Conclusión

La EHFRN es una patología de fuerte impacto tanto a nivel social como clínico en los pacientes que la presentan, cuenta con una gran cantidad de complicaciones derivadas de un fenómeno hemolítico e inmune que conducen a entidades complejas tales como la hidropesía fetal, la cual es de alta mortalidad en un gran porcentaje de pacientes y que la mejor intervención hasta el momento será su prevención; por tanto, es deber inminente de los profesionales de la salud detectar este fenómeno inmune a tiempo e intervenirlo para que de esta manera se logre disminuir la carga que trae consigo dicha complicación, de tal manera que se pueda salvar tanto la vida de la madre como la del feto y el recién nacido.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no existe conflicto de interés para la publicación del presente artículo

Financiación

Ninguna fuente de financiación

Bibliografía

- Al-Alaiyan S, Ahmad H.A, Al-Hazzani F, AlHasan M, Dawoud M, Khadawardi E, et al. Effects of intravenous human immunoglobulin on late hyporegenerative anemia secondary to rhesus hemolytic disease of the newborn. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2014;1:73-7. Doi: 10.1016/j.ijpam.2014.11.003
- Jackson ME, Baker JM. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Historical and Current State. *Clin Lab Med.* 2021;41(1):133-51. Doi: 10.1016/j.cll.2020.10.009. PMID: 33494881.
- Fuenzalida J, Carvajal J.A. Manejo de la embarazada con isoimmunización por anticuerpos irregulares. *Rev chil obstet ginecol.* [Internet]. 2014;79(4):315-22. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262014000400011&lng=es. doi:10.4067/S0717-75262014000400011.
- Romero López D, Hernández Flores JDJ. Enfermedad hemolítica del recién nacido. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2005;43(1):S33-S35. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745546009>
- Hyland CA, O'Brien H, Flower RL, Gardener GJ. Non-invasive prenatal testing for management of haemolytic disease of the fetus and newborn induced by maternal alloimmunisation. *Transfus Apher Sci.* 2020; 59(5):102947. Doi: 10.1016/j.transci.2020.102947. PMID: 33115620.
- Li L, Huang L, Luo G, Luo Y, Fang Q. Prenatal treatment of severe fetal hemolytic disease due to anti-M alloimmunization by serial intrauterine transfusions. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(3):379-81. Doi: 10.1016/j.tjog.2017.04.022
- Gupta GK, Balbuena-Merle R, Hendrickson JE, Tormey CA. Immuno-hematologic aspects of alloimmunization and alloantibody detection: A focus on pregnancy and hemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfus Apher Sci.* 2020;59(5):102946. Doi: 10.1016/j.transci.2020.102946. PMID: 32962917.
- Markham KB, Rossi KQ, Nagaraja HN, O'Shaughnessy RW. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to multiple maternal antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(1):68. e1-5. Doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.049
- Okwundu CI, Afolabi BB. Intramuscular versus intravenous anti-D for preventing Rhesus alloimmunization during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD007885.
- Pegoraro V, Urbinati D, Visser GHA, Di Renzo GC, Zipursky A, Stotler BA, 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):e0235807. Doi: 10.1371/journal.pone.0235807. PMID: 32687543
- Bizzarro MJ, Colson E, Ehrenkranz RA. Differential diagnosis and management of anemia in the newborn. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51(4):1087-107
- Crowley MA, Mollan TL, Abdulmalik OY, Butler AD, Goodwin EF, Sarkar A, et al. A hemoglobin variant associated with neonatal cyanosis and anemia. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1837-43. Doi: 10.1056/NEJMoa1013579.

13. Delaney M, Matthews DC. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:146-51. Doi: 10.1182/asheducation-2015.1.146
14. Kennedy MS, Moise Jr KJ. Management of non-Rhesus (D) red blood cell alloantibodies during pregnancy [Internet]. Netherlands: Wolters Kluwer; 2017. Disponible en: [http://enjoypregnancyclub.com/wp-content/uploads/2017/05/Management%20of%20non-Rhesus%20\(D\)%20red%20blood%20cell%20alloantibodies%20during%20pregnancy.pdf](http://enjoypregnancyclub.com/wp-content/uploads/2017/05/Management%20of%20non-Rhesus%20(D)%20red%20blood%20cell%20alloantibodies%20during%20pregnancy.pdf)
15. Jojić, Dragica; Predojević-Samardžić, Jelica; Petrović-Tepić, Snežana; Guzijan, Gordana. Immune Hydrops Fetalis. *Scr Med (Brno)*. 2015; 46(1); 80-3.
16. Geaghan SM. Diagnostic laboratory technologies for the fetus and neonate with isoimmunization. *Semin Perinatol*. 2011;35(3):148-54. Doi: 10.1053/j.semperi.2011.02.009.
17. Raguz MJ, Prce Z, Bjelanovic V, Bjelanovic I, Dzida S, Mabic M. 20 Years of Follow-up Alloimmunization and Hemolytic Disease in Newborn: Has Anything Changed in the Field Over the Years? *Klin Padiatr*. 2020;232(6): 314-20. English. Doi: 10.1055/a-1248-2329. PMID: 33063311.
18. Vizueta CA, López BO, Balon JE, Zambrano RH. Incompatibilidad Rh en el embarazo. *Dom. Cien*. 2017;3(4):32-46. Doi: 10.23857/10.23857/dom.cien.pocaip.2017.3.4.oct.32-46
19. Insunza F Álvaro, Behnke G Ernesto, Carrillo T Jorge. Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negativo. *Rev chil obstet ginecol*. [Internet]. 2011;76(3):188-206. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262011000300010&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262011000300010>.
20. Lambertino JR, Villegas SM. Aloimmunización Rh en mujeres gestantes, una mirada al diagnóstico y a su aproximación terapéutica. *Ginecol Obstet Mex*. 2014;82:744-54
21. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2008;112(1):164-76. Doi: 10.1097/AOG.0b013e31817d453c
22. Rahimi-Levene N, Chezar J, Yahalom V; Israeli HDFN Study Group Investigators. Red blood cell alloimmunization prevalence and hemolytic disease of the fetus and newborn in Israel: A retrospective study. *Transfusion*. 2020;60(11):2684-90. Doi: 10.1111/trf.15987. PMID: 32770778.
23. Molina-Giraldo S, Moise Jr. JK. Aloimmunización Rh: Manejo Anteparto. Revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2009; 60(3):262-73. Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/331/347>
24. Hendrickson JE, Delaney M. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Modern Practice and Future Investigations. *Transfus Med Rev*. 2016; 30(4):159-64. Doi: 10.1016/j.tmr.2016.05.008
25. Alsaleem M. Intravenous Immune Globulin Uses in the Fetus and Neonate: A Review. *Antibodies (Basel)*. 2020;9(4):60. Doi: 10.3390/antib9040060. PMID: 33158209
26. Choque Osco G, Mazzi Gonzales de Prada E, Álvarez Endara J, Pantoja Ludueña M. Caso inusual de enfermedad hemolítica neonatal. *Rev bol ped*. [Internet]. 2013;52(3):155-8. Dispo-

- nible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752013000300004&lng=es.
27. Covas MC, Medina MS, Ventura S, Gamero D, Giuliano A, Esandi ME, et al. Enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO y desarrollo de ictericia grave en recién nacidos de término: factores predictivos precoces. *Arch argent pediatr*. [Internet]. 2009;107(1):16-25. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752009000100005&lng=es.
 28. Villegas D, Durán R, Alfonso A, López De Roux MR, Cortina L, Vilar M, et al. Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO. *Rev cubana Pediatr* [Internet]. 2007;79(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312007000400002&lng=es
 29. Dean L. Hemolytic disease of the newborn. En: Dean L. *Blood groups and red cell antigens* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information; 2005. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2266/>
 30. López de Roux MdR, Cortina Rosales L. Enfermedad hemolítica perinatal. *Rev cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2000; 16(3):161-83. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892000000300002&lng=es.
 31. Vásquez M, Castillo D, Pavez Y, Maldonado M, Mena A. Frecuencia de antígenos del sistema sanguíneo Rh y del sistema Kell en donantes de sangre. *Rev cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2015;31(2):160-71. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000200007&lng=es
 32. Sanz J, Besses C, Vives J. *Hematología clínica*. (5ª ed.). Madrid: Elsevier; 2006.
 33. Firan M, Bawdon R, Radu C, Ober RJ, Eaken D, Antohe F, et al. The MHC class I-related receptor, FcRn, plays an essential role in the maternofetal transfer of gamma-globulin in humans. *Int Immunol*. 2001;13(8):993-1002.
 34. Ferrer Montoya R, Laurenzo González B, Ávila Sánchez E. Enfermedad hemolítica del recién nacido por isoimmunización a grupos sanguíneos menores. Un caso poco frecuente. *MULTIMED* [Internet]. 2016;20(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/205>
 35. Wang H, Chen J, Jiang Y. A Case of a Newborn With Blocked RhD Antigen and HDFN. *Lab Med*. 2017;48(4):381-3. Doi: 10.1093/labmed/lmx061
 36. Zwiers C, Koelewijn JM, Vermij L, van Sambeek J, Oepkes D, de Haas M, et al. ABO incompatibility and RhIG immunoprophylaxis protect against non-D alloimmunization by pregnancy. *Transfusion*. 2018;58(7):1611-7. Doi: 10.1111/trf.14606IZU
 37. Storry JR, Olsson ML. Genetic basis of blood group diversity. *Br J Haematol*. 2004;126(6): 759-71
 38. Yoda M, Hosono S, Nagano N, Yoshikawa K, Takahashi S. Hemolytic disease of the newborn due to anti-E and anti-c antibody following maternal transfusion. *Pediatr Int*. 2017;59(10): 1093-4. Doi: 10.1111/ped.13372
 39. Singh B, Chaudhary R, Katharia R. Title: Effect of multiple maternal red cell alloantibodies on the occurrence and severity of Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. *Transfus Apher Sci*. 2020;102958. Doi: 10.1016/j.transci.2020.102958. PMID: 33039278.

40. 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 Hum Reprod.* 2018;47(5):197-204. Doi: 10.1016/j.jogoh.2018.02.001.
41. Koelewijn JM, Vrijkotte TG, de Haas M, van der Schoot CE, Bonsel GJ. Risk factors for the presence of non-rhesus D red blood cell antibodies in pregnancy. *BJOG.* 2009;116(5):655-64. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01984.x
42. Das S, Shastry S, Chakravarthy PK, Baliga PB. Clinical Implication of Immunohaematological Tests in ABO haemolytic disease of newborn: Revisiting an old disease. *Transfus Med.* 2021; 31(1):30-5. Doi: 10.1111/tme.12718. PMID: 32969542.
43. Nassar GN, Wehbe C. Erythroblastosis fetalis [Internet]. Florida: StatPearls Publishing; 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513292/>
44. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med.* 2008;358(9):920-8. Doi: 10.1056/NEJMct0708376.
45. Geaghan SM. Diagnostic laboratory technologies for the fetus and neonate with isoimmunization. *Semin Perinatol.* 2011;35(3):148-54. doi: 10.1053/j.semperi.2011.02.009
46. Koelewijn JM, de Haas M, Vrijkotte TG, Bonsel GJ, van der Schoot CE. One single dose of 200 microg of antenatal RhIG halves the risk of anti-D immunization and hemolytic disease of the fetus and newborn in the next pregnancy. *Transfusion.* 2008;48(8):1721-9. Doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01742.x
47. Blickstein I, Antsaklis A. The different nature of prenatal diagnostics: constructive versus destructive diagnoses. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2004;4:229-31. Doi: 10.3109/14722240500046891
48. Pasmán SA, Claes L, Lewi L, Van Schoubroeck D, Debeer A, Emonds M, et al. Intrauterine transfusion for fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: 14 years experience in Leuven. *Facts Views Vis Obgyn.* 2015;7(2):129-36.
49. Houston BL, Govia R, Abou-Setta AM, Reid GJ, Hadfield M, Menard C, et al. Severe Rh alloimmunization and hemolytic disease of the fetus managed with plasmapheresis, intravenous immunoglobulin and intrauterine transfusion: A case report. *Transfus Apher Sci.* 2015;53(3):399-402. Doi: 10.1016/j.transci.2015.07.01
50. Nguyen TC, Kiss JE, Goldman JR, Carcillo JA. The Role of Plasmapheresis in Critical Illness. *Critical Care Clinics.* 2012;28(3):453-68. Doi: 10.1016/j.ccc.2012.04.009.
51. Jaimes MO, Burgos RB. Plasmaféresis: Experiencia de un centro de la seguridad social en La Paz, Bolivia. *Rev Méd La paz* [Internet]. 2012; 18(2):5-14. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1726-89582012000200002&lng=e
52. Iacob D, Angelescu-Coptil C, Nyiredi A, Dima M, Maria-Elena H, Iacob R, et al. Rh Isoimmunisation in Neonates: Risk factors, incidence, complications and treatment. *Fiziol Norm Patol.* 2016;26(3):35-44. Disponible en: Academic Search Complete.
53. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med.* 2001;344(8):581-90.
54. Derderian SC, Jeanty C, Fleck SR, Cheng LS, Peyvandi S, Moon-Grady AJ, et al. The many faces of hydrops. *J Pediatr Surg.* 2015; 50(1):50-4; discussion 54. Doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.027

55. Vanaparthi R, Mahdy H. Hydrops Fetalis. 2020 Sep 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 33085361.
56. Ansari S, Ahmad K, Dhungel K, Gupta MK. Non-immune hydrops fetalis incidentally found on routine obstetric sonography: A case report. *J Med Soc [Internet]* 2013;27:222-4. Disponible en: <http://www.jmedsoc.org/text.asp?2013/27/3/222/127399>
57. Lin SM, Wang CH, Zhu XY, Li SL, Lin SM, Fang Q. [Clinical study on 156 cases with hydrops fetalis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2011;46(12):905-10. Doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2011.12.007
58. Amini E, Farahani Z, Asbagh PA, Esmail T, Borna S. Evaluation of Causes, Frequency and Prognosis of Hydrops Fetalis: A Case- Series Study at a Referral Hospital in Tehran, Iran. *Int J Pediatr.* 2015;3(13):391-5. Doi: 10.22038/ijp.2015.3816
59. Krywko DM, Yarrarapu SNS, Shunkwiler SM. Kleihauer Betke Test. 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 28613626.
60. Bennardello F, Coluzzi S, Curciarello G, Todros T, Villa S, Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI), et al. Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn. *Blood Transfus.* 2015;13(1):109-34. Doi: 10.2450/2014.0119-14
1. Abrams ME, Meredith KS, Kinnard P, Clark RH. Hydrops fetalis: a retrospective review of cases reported to a large national database and identification of risk factors associated with death. *Pediatrics.* 2007;120(1):84-9. Doi:10.1542/peds.2006-3680