

## HIDROPS FETAL NO INMUNE

Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona.

### 1. INTRODUCCIÓN: DEFINICIÓN E IMPORTANCIA DEL HIDROPS

El hidrops se define como la presencia anormal de líquido seroso en al menos dos compartimentos fetales (derrame pericárdico, derrame pleural, ascitis, edema subcutáneo). El polihidramnios y el aumento de grosor placentario (>6 cm.) están frecuentemente asociados. La **principal clasificación del hidrops** se basa en dos grupos de etiologías: **inmune** y **no inmune**. Debido al uso generalizado de la profilaxis con gammaglobulina anti-D en las últimas décadas, la mayoría de los hidrops que se presentan son de origen no inmune (85-90%). El hidrops no inmune (HNI) se define por la ausencia de anticuerpos maternos circulantes contra eritrocitos fetales. La frecuencia de aparición del hidrops no inmune varía según series de entre 1/1500 y 1/4000 partos.

Se trata de una situación siempre grave por lo que debe ser estudiada y si es posible tratada en un centro terciario y por un equipo multidisciplinar. El pronóstico en general es malo, aunque depende de la etiología, de la posibilidad de tratamiento y de la edad gestacional. La mortalidad es alta a pesar de que cada vez disponemos de más medios para un diagnóstico cuidadoso y podemos seleccionar los casos susceptibles de tratamiento intraútero. En caso contrario, es importante intentar precisar el diagnóstico para poder ofrecer un consejo prenatal para futuras gestaciones. Aun así, casi uno de cada cuatro casos queda sin diagnosticar.

El objeto de esta guía clínica es concretar los pasos a seguir para el diagnóstico etiológico del hidrops y ofrecer una terapia intraútero si la patología lo requiere. Es importante remarcar que, en **los casos tributarios de terapia fetal, a partir de las 16-18 semanas, se consideraran una emergencia médica** y requiere una rápida actuación.

### 2. ETIOLOGÍA

El hidrops se produce por un desequilibrio del volumen de líquido entre el espacio vascular e intersticial y se puede considerar como el estadio final de los procesos de compensación fetales.

El mecanismo fisiopatológico es diferente según la etiología:

- Fallo cardíaco primario (anomalía estructural, funcional, miocarditis o anemia severa)

---

PROTOCOLO: HIDROPS FETAL NO INMUNE

---

- Fallo cardíaco por sobrecarga/ hiperdinámia (shunts arterio-venosos, tumores, complicaciones de la gestación monocorial)
- Obstrucción del retorno venoso (compresión a nivel torácico o, más raramente, abdominal)
- Obstrucción del drenaje linfático a nivel torácico/abdominal
- Disminución de la presión oncótica (disminución producción de albúmina en afectación hepática en infecciones o aumento de excreción en síndrome nefrótico congénito)
- Aumento de la permeabilidad capilar (hipoxia/anoxia)

**Las causas más frecuentes del HNI son:**

**2.1. Cardiovasculares (35%):**

- **Estructurales:** principalmente anomalías del corazón derecho y del retorno venoso.
- **Funcionales:** Arritmias (taquicardias, Flutter, bradicardias, bloqueo A-V) tumores, miocardiopatías, anomalías que generan alto gasto (coriangiomas, aneurisma de la vena de Galeno, fístulas A-V, agenesia de ductus venoso con drenaje extrahepático, complicaciones en gestaciones gemelares monocoriales (STFF, TAPS, TRAP)

**2.2. Anomalías cromosómicas (7-15%):** Si se trata de un hidrops de primer trimestre la incidencia supone hasta un 70%. La monosomía X o síndrome de Turner es la que se asocia con más frecuencia.

**2.3. Malformaciones estructurales (14%):**

- Torácicas (6%)
- Musculoesqueléticas (3-4%)
- Nefrouinarias (2-3%)
- Gastrointestinales (2%)

**2.4. Infecciones congénitas (7-10%):** Parvovirus B19 la más frecuente (25% de los hidrops 2o-3rT con anatomía fetal normal), seguida de CMV y sífilis (fundamental considerar esta infección sobre todo en hidrops de 3rt trimestre debido a un incremento global importante), y toxoplasma. Más raramente, rubeola, varicela, herpes simple I y II y enterovirus (Coxsackie B). Aunque muy infrecuente también se ha descrito en coriomeningitis linfocitaria (Arenavirus) infección transmitida por roedores, y también descrito después de infección por virus zika.

---

PROTOCOLO: HIDROPS FETAL NO INMUNE

---

**2.5. Alteraciones hematológicas (10-17%):** La anemia fetal grave es causa frecuente de HFNI: Hemorragia fetomaterna, alfa-talasemia mayor, anemia secundaria a infección por parvovirus B19, déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y de piruvato-quinasa (PK) y anemia aplásica (Síndrome de Blackfan-Diamond) o trastornos mieloproliferativos transitorios descritos en el Sd. De Down y leucemia congénita.

**2.6. Displasias linfáticas (5%):** Higroma quístico, síndromes de linfedema.

**2.7. Síndromes genéticos (5-10%):** El síndrome de Noonan y las RASopatías son causas frecuentes de hidrops pero existen múltiples síndromes asociados.

**2.8. Tumores fetales/placentarios y malformaciones arterio-venosas (2%):** Teratomas, linfagiomias, neuroblastomas, hemangiomas, corioangiomas placentarios, aneurismas de la vena de Galeno, fístulas arterio-venosas, etc.

**2.9. Metabolopatías (2%):**

- Enfermedades de depósito (Lisomales): Enf. Gaucher, gangliosidosis GM1, Sd. Hurler, mucopolisacaridosis I, II y VII, enfermedad de Nemann-Pick, Galactosialidosis, Enf. Farber, Enf. por almacenamiento de ácido siálico y el déficit de carnitina.
- Hipoproteinemia congénita

**2.10. Causa desconocida (15-20%).**

### 3. DIAGNOSTICO Y ESTUDIO

---

El diagnóstico ecográfico del hidrops es sencillo. Hablamos de hidrops ante la presencia o acúmulo de líquido en al menos 2 espacios extravasculares, habitualmente se caracteriza por la presencia de edema subcutáneo generalizado, derrame pleural o pericárdico y/o ascitis. Asimismo, se suele asociar a edema placentario y polihidramnios. No obstante, llegar al diagnóstico etiológico del proceso puede ser dificultoso y sigue siendo un reto. La identificación de la causa puede hacerse hasta en un 55-60% prenatalmente y si se añade el estudio posnatal se puede conseguir el diagnóstico en 75-85% de los casos. Ante una situación de hidrops fetal, se deberá remitir a la paciente a un centro terciario y deberá ser atendida por un equipo multidisciplinar. Es importante apurar al máximo las posibilidades

---

## PROTOCOLO: HIDROPS FETAL NO INMUNE

---

diagnósticas para distinguir los fetos que sean susceptibles de tratamiento y, en caso contrario, poder valorar con los padres las opciones disponibles ante el mal pronóstico fetal asociado (interrupción legal de la gestación o tratamiento paliativo), y realizar un consejo frente a futuras gestaciones y riesgo de recurrencia.

Un feto hidrópico se encuentra en fase de descompensación y requiere una actuación urgente y coordinada que tiene por objetivo identificar la causa, la posibilidad de tratamiento, la viabilidad y el momento óptimo del parto.

Para descartar el hidrops inmune realizaremos una analítica materna con hemograma, Grupo y Rh, Coombs indirecto y anticuerpos irregulares. Si presenta un hidrops inmune pasará a contemplarse el protocolo de isoimmunización.

**3.1. Historia clínica:** origen étnico (alfa-talasemia en homocigotos más frecuente en sureste asiático), existencia de consanguinidad (más probabilidad de trastornos recesivos) antecedentes personales: LES, diabetes o pérdidas de anteriores embarazos que podrían estar relacionadas con errores del metabolismo ó con anomalías cromosómicas. Se deberá investigar el antecedente de viajes ó posible contacto con agentes infecciosos. La infección por parvovirus B19 y CMV es más frecuente en profesores, cuidadores de guarderías y madres de niños < 3 años. Conductas de riesgo para ITS. Las lesiones sifilíticas primarias y secundarias puede pasar desapercibidas

**3.2. Ecografía:** que intentará investigar las causas e identificar precozmente los casos tratables (algunas malformaciones estructurales, anemia e infección). Descartaremos patologías malformativas (especialmente cardiovasculares y torácicas). Buscaremos cuidadosamente marcadores ecográficos de infección como microcefalia, ventriculomegalia y calcificaciones intracraneales o hepáticas. Asimismo, pensaremos en metabopatías cuando al hidrops se le asocie CIR, miocardiopatía hipertrófica, hipomotilidad o acinesia, anomalía esquelética o hepatoesplenomegalia.

Incluirá **estudio Doppler** arterial y venoso que permitirá valorar el estado fetal y la velocidad máxima de la arteria cerebral media (PSV ACM >1.5 MoM tiene alto valor predictivo de anemia grave).

Si existen signos de anemia fetal propondremos una cordocentesis para comprobarlo con sangre preparada para una posible transfusión intraútero, independientemente de que no dispongamos de diagnóstico etiológico o genético.

---

PROTOCOLO: HIDROPS FETAL NO INMUNE

---

**3.3. Ecocardiografía.** Es preceptiva para descartar anomalías estructurales (más frecuentemente si presentan afectación valvular) o funcionales (arritmias, tumores, disfunción, cardiomegalia, agenesia de DV con drenaje extrahepático)

**3.4. Análítica materna** incluirá hemograma completo, grupo sanguíneo y Rh, anticuerpos irregulares, serologías: IgG e IgM de parvovirus B19, citomegalovirus, toxoplasma, rubeola (en ausencia de inmunidad previa), lúes (test reagínico y treponémico), y Zika si antecedentes epidemiológicos de riesgo. El test de Kleihauer-Betke se solicitará para descartar hemorragia fetomaterna significativa. En casos seleccionados descartar diabetes y, si se sospecha anemia no filiada, estudio de hemoglobinas e investigación de déficit G6PD. En presencia de bradiarritmia fetal se solicitarán Ac anti-Ro/La presentes en determinadas enfermedades autoinmunes.

**3.5. Amniocentesis** es una prueba que realizaremos siempre. Se solicitará **QF-PCR y array-CGH**. La amniocentesis será **preceptiva** para el estudio de infecciones mediante técnicas de **PCR** para detección de DNA viral, bacteriano ó parasitario en LA (parvovirus B19, CMV, enterovirus, arenavirus herpes simple, treponema pallidum, toxoplasma y zika si antecedentes epidemiológicos de riesgo) y se guardará DNA para posibles estudios de determinadas enfermedades genéticas y metabólicas. Asimismo, se solicitará **estudio de exoma dirigido a un panel de los genes implicados en Hidrops-RASopatías y síndrome de Noonan, en ausencia de causa estructural o anemia que expliquen el cuadro.**

Paralelamente, y ante la sospecha de posible metabolopatía, se realizará estudio bioquímico de enfermedades causadas por errores del metabolismo en líquido amniótico. Se han descrito 14 tipos de enfermedades lisosomales asociadas al HNI. En nuestro centro existe un protocolo relativamente rápido para el despistaje de 7 de ellas: Mucopolisacaridosis I y VII, gangliosidosis GM1, Galactosidosis, Niemann-Pick tipo A, enfermedad de Farber y enfermedad por almacenamiento de ácido siálico. En ese caso, se extraerán 5-10cc de LA extra.

**3.6. Cordocentesis**, cuando lo permita la edad gestacional (>19- 20 semanas) es una prueba clave en el estudio del hidrops si se sospecha **anemia y/o enfermedades hematológicas** y la deberemos realizar de forma precoz. Si tenemos que realizarla, se solicitará: QF-PCR y array-CGH, test de Coombs directo, hemograma completo, proteínas, albúmina y perfil hepático. Otros estudios se realizarán de forma selectiva (por

---

PROTOCOLO: HIDROPS FETAL NO INMUNE

---

ejemplo: estudios de DNA en metabopatías conocidas, panel de genes asociado a hidrops-RASopatías y síndrome de Noonan, DNA-PCR de infecciones en ausencia de líquido amniótico). Si se prevé una transfusión intraútero, hay que disponer de sangre cruzada para evitar procedimientos sucesivos. En casos seleccionados (edad gestacional viable y acceso fácil) y ante la ausencia de otras causas identificadas puede plantearse realizarla aunque la velocidad de la ACM sea normal, ya que en fases avanzadas de hidrops, esta puede normalizarse a pesar de que exista anemia fetal.

**3.7.** En casos seleccionados se valorará la **aspiración de cavidades** con acúmulos de líquido (derrame pleural, ascitis) para estudiar la proporción linfocitaria, el cociente proteína/albúmina y creatinina/ionograma(ascitis). En ausencia de LA se pueden realizar técnicas de PCR para investigar infección viral o parasitaria, así como estudios genéticos.

**3.8. Biopsia de corion:** se practicará cuando el diagnóstico se realiza en edades gestacionales tempranas para la realización de QF-PCR, array-CGH y reserva de DNA para panel/exoma.

**3.9. Neurosonografía:** No incluida en el estudio inicial, pero sí recomendable en los casos de hidrops precoces que se hayan conseguido revertir, para descartar lesiones causadas por el estado de hidrops, o en los casos sin diagnóstico en busca de alteraciones que nos puedan orientar a la causa.

**3.10. Estudio del neonato:** Importancia del estudio multidisciplinar (pediatría, genética, etc.) de un recién nacido vivo con hidrops cuando no se ha llegado a un diagnóstico etiológico prenatal.

**3.11. Estudios post-mortem:** En los casos de muerte fetal o neonatal y de interrupción legal de la gestación, es muy importante la realización de **necropsia y biopsia placentaria**, que nos ayudarán a aclarar la etiología hasta en un 80-85% de los casos según series descritas. Sin esta prueba no podemos dar por concluido el estudio del HNI. En algunos casos seleccionados se valorará la realización de una **resonancia magnética** como prueba de imagen complementaria.

---

PROTOCOLO: HIDROPS FETAL NO INMUNE

---

#### 4. MANEJO CLINICO Y ACTITUD OBSTETRICA

---

El asesoramiento de una pareja con un diagnóstico de HNI va a depender del diagnóstico etiológico, de la posibilidad de tratamiento intraútero y de la edad gestacional. Es importante intentar completar el estudio etiológico en el hidrops idiopático por la influencia que puede tener en futuras gestaciones. La **necropsia** es una prueba muchas veces clave para cerrar el diagnóstico y hay que ofrecerla siempre.

Si el hídrops se diagnostica en edad gestacional viable y es susceptible de tratamiento o se decide una actitud expectante, hay que **monitorizar el bienestar fetal** según protocolo y con ecografías seriadas para control morfológico y hemodinámico fetal.

##### 4.1. Terapia fetal en HNI:

- **Transfusión intraútero en anemia:** aplasia adquirida de glóbulos rojos materna, hemorragia fetomaterna, hemólisis fetal por déficit G6PD, infección fetal por parvovirus B19, anemia de origen desconocido.
- **Aspiración de cavidades o shunt:** derrame pleural, ascitis, quistes pulmonares, complejo MAQ/secuestro, linfangiectasia pulmonar.
- **Tratamiento intravascular o materno de la arritmia fetal:** taquiarritmia, bloqueo AV (anti-Ro/La)
- **Tratamiento de la infección materna y fetal en sífilis, toxoplasma y CMV.** Se remite a protocolo específico "Infecciones TORCH
- **Cirugía fetal:** complejo MAQ/secuestro, teratoma sacrococcígeo, complicaciones de la gestación monocorial, estenosis aórtica o pulmonar crítica.

##### 4.2. Complicaciones maternas. Síndrome del espejo o de Ballantyne o "mirror syndrome":

Es una **complicación materna** potencialmente grave y poco frecuente, asociada al hidrops, que presenta proteinuria, hipoproteinemia, edema, retención hídrica, hipertensión arterial, oliguria, anemia dilucional, trombocitopenia, elevación de ácido úrico, enzimas hepáticas y creatinina. Se ha descrito edema agudo de pulmón hasta en 20% de los casos. Los hallazgos analíticos son compatibles con preeclampsia y se ha denominado síndrome del espejo dado que el edema aparece tanto en la madre como en el feto hídrico. El tratamiento consiste en diuréticos, fármacos antihipertensivos y vigilancia intensiva con balance hídrico y reposo. El tratamiento definitivo será la resolución del hidrops fetal y si esta no es posible, la finalización de la gestación.

---

PROTOCOLO: HIDROPS FETAL NO INMUNE

---

**4.3. Complicaciones obstétricas:** Si se asocia polihidramnios pueden aparecer complicaciones inherentes a esta situación como RPM, DPPNI y parto pretérmino. (ver protocolo polihidramnios)

**4.4. La vía del parto** se decidirá según razones obstétricas y teniendo en cuenta el pronóstico probable. En fetos viables, es importante el traslado urgente a un Centro de nivel III para el control y la asistencia al parto. Si presenta derrame pleural, se practicará toracocentesis para reexpansión pulmonar intraútero inmediatamente antes del nacimiento. En los casos de mal pronóstico o fetos no viables se puede realizar una toracocentesis o paracentesis para facilitar un parto vaginal si es que existe riesgo de distocia.

**4.5 Asesoramiento:** el pronóstico del hídrops fetal no inmune dependerá de la causa subyacente y de la edad gestacional al diagnóstico, así como de la posibilidad de tratamiento prenatal.

- **Mortalidad global** alta (50-70%) dependiendo de etiología (mayor en fetos con EG<24 semanas, anomalías cromosómicas y estructurales).
- **Morbilidad neonatal** depende de la etiología. Mejores resultados en causas tratables pero insuficientes estudios de seguimiento a largo plazo. Riesgo reportado de retraso de neurodesarrollo alrededor del 10%.
- **Diagnóstico etiológico prenatal** es posible entre 50-60% de los casos.
- **Diagnóstico etiológico (pre y postnatal)** es posible en 75-80% de los casos.
- **Riesgo de recurrencia** dependerá de la etiología y de las enfermedades subyacentes y por tanto a veces es difícil el asesoramiento si no encontramos la causa. La probabilidad de que se repita un HNI idiopático es rara, pero los HNI causados por alteraciones metabólicas y/o genéticas pueden presentar hasta un 25% de recurrencia y por tanto es muy importante apurar el diagnóstico con las pruebas de que disponemos en la actualidad (analítica, array-CGH, exoma/panel génico de Hidrops-RASopatías y síndrome de Noonan, PCR vírica, necropsia, biopsia placentaria, Resonancia magnética, etc.) para realizar un buen consejo prenatal.



**PROTOCOLO: HIDROPS FETAL NO INMUNE**

**1. TABLA RESUMEN ESTUDIO DEL HIDROPS NO INMUNE**

<b>HISTORIA CLINICA</b>	Origen étnico (alfa-talasemia) Antecedentes familiares (metabolopatías, anomalías congénitas) Antecedentes personales (Diabetes, hidrops previos, muertes perinatales, ictericia en hijo previo, historia de infecciones, antecedente de exantema, viajes, contacto con niños pequeños, conductas riesgo ITS, consanguinidad)
<b>ANALITICA MATERNA</b>	Hemograma completo y pruebas de coagulación Grupo sanguíneo y Rh, y anticuerpos irregulares Bioquímica (pruebas hepáticas, ácido úrico) Serologías: IgG e IgM de: parvovirus B19, CMV, sífilis (test reagínico (VDRL o RPR) y test treponémico) toxoplasma, rubéola (ausencia inmunidad previa), Zika en antecedentes epidemiológicos de riesgo Test de Kleihauer-Betke (hemorragia fetomaterna) <b>En casos seleccionados:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de tolerancia a la glucosa (sospecha DBT mal controlada)</li> <li>• Electroforesis de hemoglobina (valorar según etnia y antecedentes)</li> <li>• G6PD y piruvato-kinasa</li> <li>• Anticuerpos anti-Ro y anti-La (bradiarritmia fetal)</li> <li>• Cariotipo/array prenatal</li> </ul>
<b>ESTUDIO FETAL</b>	
<b>Ecografía</b>	Anatomía: Descartar <b>malformaciones estructurales y marcadores de infección.</b> Índice de líquido amniótico y grosor placentario Perfil biofísico. Movimientos fetales <b>Estudio Doppler:</b> <b>Pico sistólico de la ACM</b> (>1.5 MoM valor predictivo de anemia grave) <b>Doppler arterial y venoso</b> para valorar el estado hemodinámico fetal.
<b>Ecocardiografía</b>	Estructural y funcional
<b>Amniocentesis</b> (20/25 cc)	QF-PCR y array-CGH Estudio infecciones PCR-DNA (parvovirus B19, CMV, herpes simple, enterovirus, treponema pallidum, arenavirus, toxoplasma y Zika si antecedente epidemiológico de riesgo) Reserva DNA para exoma/panel génico Estudio bioquímico metabolopatías
<b>Cordocentesis</b> (sangre sin heparinizar tubos EDTA)	QF-PCR y Array-CGH si precisa (1ml) Hemograma completo Grupo sanguíneo Test de Coombs directo Perfil hepático Opcionalmente: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio metabolopatías específicas</li> <li>• Exoma/panel génico dirigido hidrops-RASopatías y Noonan</li> <li>• Estudio de hemoglobinas</li> </ul>
<b>Estudio de derrames fetales (hidrotórax o ascitis)</b>	Recuento de linfocitos (derrame pleural). Proteínas/albúmina Creatinina/ionograma (ascitis) Posibilidad de estudios genéticos
<b>Biopsia de corion</b>	QF-PCR, array-CGH y reserva DNA para panel génico/exoma dirigido a hidrops-RASopatías y Noonan en edad gestacional temprana
<b>Neurosonografía</b>	Estudio de segunda línea en casos sin diagnóstico y para descartar lesiones en casos de hidrops precoz resuelto
<b>Estudio del neonato</b>	Estudio multidisciplinar (pediatría, genética et.) en casos sin diagnóstico
<b>Estudio postmortem</b>	Necropsia fetal: investigar sd. dismórficos o displasias esqueléticas con examen del esqueleto. Rx y posible RM Estudio de la placenta (macro y microscópico): tumores, signos de infección, metabolopatías. Reserva de sangre fetal si es factible, tejidos, DNA y líquido amniótico sobrenadante para estudios bioquímicos, genéticos o infecciosas posteriores.

**PROTOCOLO: HIDROPS FETAL NO INMUNE**

---

<b>Responsables del protocolo:</b>	Virginia Borobio, Joan Sabriá, Anna Goncé
<b>Fecha del protocolo y actualizaciones:</b>	17/12/2013
<b>Última actualización:</b>	06/10/2021
<b>Próxima actualización:</b>	06/10/2025
<b>Código Hospital Clínic:</b>	MMF-69-2008
<b>Código Sant Joan de Deu:</b>	