

112424



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

5

FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

**EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL MANEJO DE LA PACIENTE RH NEGATIVO ISOINMUNIZADA Y SU REPERCUCIÓN FETAL**

EVALUACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA MUERTE PERINATAL

**TESIS DE POSGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**SUBESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL**

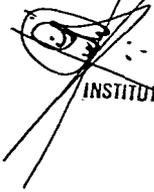
PRESENTA:  
**DR. JESÚS HUMBERTO FRANCO SUSTAITA**

TUTOR: DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS



INPer

MÉXICO, D. F.



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

## ANTECEDENTES.

La enfermedad hemolítica del recién nacido fue reportada por primera vez en un embarazo gemelar en 1609 por una partera francesa, donde uno de los gemelos nació muerto e hidrópico y el otro desarrolló una ictericia intensa al nacer y falleció por Kernicterus (1). No fue sino hasta 1940 cuando Landsteiner y Weiner descubrieron que al inyectar sangre de un mono Rhesus Makaca mulatta en conejos, resultara la formación de un antisuero que al mezclarse con sangre del mono Rhesus, se producía aglutinación de eritrocitos, descubriendo así el sistema Rh (2). La causa de la enfermedad hemolítica fue determinada por Levine en 1940.

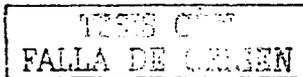
La incidencia de personas Rh negativas es de 15% (2).

### Características genéticas del antígeno Rh.

Hay cinco loci antigénicos mayores que determinan el sistema Rh: C, D, E, c, e. La presencia del antígeno D proporciona la condición de Rh positivo. Se ha determinado que el locus Rh está en el brazo corto del cromosoma 1 (2,9). Aproximadamente 45% de los individuos Rh positivos son homocigotos para D y el otro 55% son heterocigotos (2,11). La ausencia del antígeno D ocurre en aproximadamente 15% de los caucásicos y 8% de los afroamericanos, prácticamente todos los grupos asiáticos son Rh positivos. En España se encuentra la incidencia de Rh negativo mas alta, 34% (2).

### Etiología.

El Dr. Bruce Chown demostró en 1953 que la causa de isoimmunización a Rh se dá por el paso de eritrocitos Rh D positivos a la circulación materna (1). Se ha señalado que existe transfusión fetomaterna en 7, 16 y 29% en el transcurso del primero, segundo y tercer trimestre, respectivamente, y 50% de los partos (8). El intercambio fetomaterno también sobreviene en situaciones patológicas como aborto espontáneo, embarazo ectópico, trauma abdominal y



desprendimiento placentario; así como en situaciones yatrógenas como biopsia de vellosidades coriales, amniocentesis, cordocentesis y extracción manual de placenta. El riesgo de isoimmunización a Rh es 16% si el feto Rh positivo es ABO compatible con su madre, y 1.5 a 2% si es ABO incompatible.

La exposición inicial al antígeno D produce anticuerpos Ig M con peso molecular de 900 000 D, por lo que no cruza la placenta. Las exposiciones subsecuentes responden con producción de Ig G con peso molecular de 160 000 D, la cual puede cruzar la placenta y entrar a la circulación fetal. El tiempo de respuesta de ésta inmunización secundaria es mucho mas corto que la inmunización inicial, y requiere cantidades mas bajas de antígeno D (4,8). El riesgo de sensibilización a Rh para todas las mujeres Rh negativas ABO compatibles, es 8% para el primer embarazo con feto Rh positivo, para el segundo 16%. El riesgo es menor al 50% cuando hay paso de volúmenes relativamente pequeños (menos de 30 ml), y mayor de 80% con grandes volúmenes (mas de 200 ml).

## RESULTADOS DE LA ENFERMEDAD HEMOLITICA.

### Anemia.

Bowman clasificó los embarazos isoimmunizados a Rh en tres categorías dependiendo de la extensión de la enfermedad: Sin tratamiento o intervención, 50% de los recién nacidos podrían no tener anemia o tenerla en grado leve; 30% puede tener enfermedad moderada, caracterizada por hepatomegalia y anemia moderada, y después del nacimiento desarrollar ictericia intensa y morir por Kernicterus o sufrir deterioro neurosensorial en grado variable(17). El restante 20% desarrolla hidrops, requiriendo transfusión y pudiendo morir in útero. La mitad de éste grupo pueden desarrollar hidrops antes de la semana 30, y en ocasiones tan tempranamente como a las 17-18 semanas de gestación. En éstos fetos, la muestra de sangre fetal revela anemia severa, típicamente la hemoglobina es de 4 a 6 gramos o menos, cuyos valores se asocian a una mortalidad de alrededor de 70%, (12).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

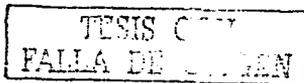
La habilidad del feto para compensar la anemia y conservar un equilibrio ácido-básico normal está intacta hasta que el hematocrito se reduce 50%. Aún cuando se ha notado acumulación de lactato en anemia grave, la presión parcial de oxígeno y la saturación del mismo no cambian (11). La disfunción miocárdica consecutiva a hipoxia, se ha propuesto como el mecanismo de gasto cardíaco bajo (12).

### **Hidrops.**

El hidrops en ésta patología consiste en abdómen prominente, ascitis y edema subcutáneo. Debido a la eritropoyesis extramedular, el feto hidrópico aparece con hígado y bazo aumentados de volúmen así como placenta edematosa. Inicialmente se pensó que el hidrops era debido a falla cardíaca como resultado de la anemia severa e hipovolemia. Mas recientemente la hipótesis postula que la ascitis fetal es debida a hipertensión portal por el crecimiento extenso de áreas de eritropoyesis en el hígado, lo que produce compresión de la circulación hepática, así como degeneración y distorsión del parénquima, lo que además produce hipoproteinemia, esto combinado con la falla de la placenta edematosa para transportar precursores proteicos, lo que también contribuye a la ascitis y edema generalizado. Mas que sólo un hallazgo ultrasonográfico, su importancia radica en que independientemente de su tratamiento, la mortalidad de un feto con hidrops secundario a isoimmunización es alrededor de 70%, en contraste al 20% que se presenta en aquellos que no lo desarrollan(2).

### **Prevención.**

En 1968 con la introducción de la inmunoglobulina anti D, se dispuso del primer método efectivo para prevenir la isoimmunización a Rh. La hipótesis mas extensamente aceptada de cómo la inmunoglobulina previene la isoimmunización, es bloqueando al antígeno por inhibición competitiva, en donde los sitios antigénicos son cubiertos o bloqueados por el anticuerpo. La



dosis estándar es de 300 mcg; ésta podría prevenir la sensibilización a mas de 30 ml de sangre Rh positiva o 15 ml de eritrocitos (14). La incidencia de isoimmunización en madre Rh negativas tratadas con la inmunoglobulina es cercana la 2%. La recomendación es administrarla dentro de las primeras 72 horas después del parto. Después de un aborto del primer trimestre, o procedimientos diagnósticos como amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales puede tratarse a la paciente con una pequeña dosis que va de 50 a 150 mcg.(13,14, 15).

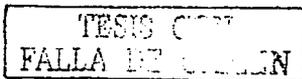
### **Títulos de anticuerpos.**

Los títulos de anticuerpos maternos pueden ser medidos por una gran variedad de técnicas. La mas sensible y aproximada para la práctica clínica es la prueba de Coombs indirecto; puede ser practicada a partir de las 20 semanas y después cada 4 semanas. Cuando el título es menor o igual a 1:8 no es necesaria la intervención. Cuando es mayor o igual a 1:16, está indicada la amniocentesis o cordocentesis.

### **MANEJO**

La introducción de la exanguineotransfusión en 1945, fué el primer gran avance que redujo la mortalidad en un 25% a recién nacidos cerca del término, que de otra manera estaban condenados a morir por Kernicterus (13). Chown teorizó que los fetos destinados a ser hidrópicos después de las 32 a 34 semanas de embarazo podrían sobrevivir después de inducir nacimiento temprano y realizar rápidamente exanguineotransfusión, antes del desarrollo del hidrops. El problema principal fue la falta de capacidad para predecir la severidad de la enfermedad hemolítica in útero con exactitud.

En el diagnóstico y manejo de esta entidad existen varios factores a evaluar: La terapéutica del embarazo con sensibilización a Rh inicia con la identificación de la madre isoimmunizada. El tipo sanguíneo y factor Rh deberán

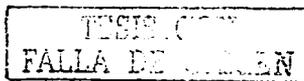


determinarse en toda paciente embarazada y se recomienda la prueba para la detección de anticuerpos al momento de la primera visita prenatal, a las 20 semanas, y posteriormente cada 4 semanas.

Una vez que se han identificado los anticuerpos, tiene importancia determinar el título y verificar si se relacionan con enfermedad hemolítica en el feto o en el recién nacido. Conocer la historia reproductiva de una mujer con isoimmunización es de importancia para determinar el pronóstico para un embarazo subsecuente. Si una mujer D negativa isoimmunizada se embaraza con un feto D positivo, la severidad de la enfermedad hemolítica será usualmente igual o mayor que la del embarazo previo. Muy raramente la enfermedad hemolítica en el embarazo actual será menos severa que en el embarazo previo. La utilidad de los títulos de anticuerpos séricos maternos es determinada por la historia reproductiva de la paciente. Si la paciente nunca ha tenido un embarazo complicado con morbilidad perinatal relacionada con Rh además de hiperbilirrubinemia tratada con fototerapia, los títulos de anticuerpos son el paso inicial en el manejo. Si la paciente ha tenido un embarazo previo afectado, los títulos de anticuerpos no son necesarios y se procederá directamente a amniocentesis o cordocentesis, de los cuales, éste último es el único método definitivo para diagnosticar anemia fetal. El tiempo de inicio de los procedimientos es determinado por la historia clínica pasada, generalmente se inicia 4 a 8 semanas antes de la edad gestacional a la cual ocurrió la morbilidad en el embarazo previo (10,11).

#### **Amniocentesis.**

En 1961 fue descrita por Lilley la amniocentesis como un exámen espectrofotométrico del líquido amniótico y desde entonces es aceptado como método para valorar la severidad de la hemólisis in útero. El método consiste en transpilar el valor de la densidad óptica del líquido amniótico del feto en cuestión en una gráfica. Describe la relación entre el grado de anemia del feto en términos de incremento en la densidad óptica a 450 nm en el líquido amniótico por la longitud de onda de la bilirrubina y la edad gestacional, desde



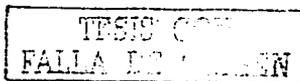
las 26 semanas hasta el término, y se crearon zonas cuyo propósito era reflejar de modo cuantitativo la gravedad de la anemia.

La bilirrubina es un componente normal en líquido amniótico de las semanas 23 a 25, y después disminuye conforme avanza la gestación; cuando hay hemólisis, se presenta un aumento en la liberación de bilirrubina por las secreciones traqueales y pulmonares, y puede ser cuantificada espectrofotométricamente midiendo su absorción a una longitud de onda de 450 nm y transpolando su valor a la curva de Lilley. Las lecturas en la zona III, (la mas alta), sugieren una enfermedad hemolítica severa y alta posibilidad de muerte fetal dentro de los siguientes 7 a 10 días, requiriendo transfusión como única alternativa terapéutica. Si la lectura está en zona II alta, el manejo es igual que en la zona III. En la zona II media, se realiza amniocentesis cada 1 a 4 semanas y se debe proceder a interrupción del embarazo en cuanto se tenga madurez pulmonar. En la zona II baja y zona I, puede llevarse el embarazo hasta el término con vigilancia.

La desventaja de éste método es que la curva idealmente se diseñó para embarazos de 27 a 41 semanas, y el valor predictivo que alcanza en zonas II y III es de un 64%, con una sensibilidad de 76%. La inexactitud antes de la semana 25 es alta. En el pasado se derivaron valores para las 20 a 27 semanas extrapolados a partir de la curva de Lilley, sin embargo, la extrapolación es inadecuada.(2, 3, 10).

### Ultrasonografía perinatal

La introducción de las técnicas ultrasonográficas a finales de los años 70, marcó otro avance en el manejo de la isoimmunización a Rh. Con ultrasonido se puede realizar diagnóstico de hidrops (1), y además la primera evidencia de enfermedad hemolítica es la hepatoesplenomegalia, que produce un aumento de la circunferencia abdominal. Los cambios hidrópicos son una manifestación ultrasonográfica tardía de enfermedad hemolítica (2), aunque su ausencia no excluye enfermedad severa. Es controversial la capacidad del ultrasonido para detectar signos de hidrops fetal temprano que pudiera conducir a una intervención mas oportuna, por lo tanto, el ultrasonido es de poco valor para



determinar bienestar fetal. En cambio es de gran ayuda como auxiliar en los procedimientos diagnósticos (amniocentesis), como guía, y terapéuticos (transfusión intrauterina), para verificar si la sangre está en cavidad peritoneal en caso de transfusión intraperitoneal o turbulencia es caso de transfusión intravascular.

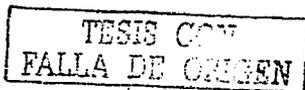
#### **Cordocentesis.**

La muestra de sangre por punción al cordón umbilical ha mejorado el cuidado obstétrico de las pacientes isoimmunizadas debido a la capacidad para evaluar el estado fetal con mayor exactitud, ya que puede determinar directamente todos los parámetros que pueden medirse después del nacimiento, tales como hemoglobina, hematocrito, gases sanguíneos, pH, bilirrubinas, plaquetas, cariotipo fetal y niveles de eritropoyetina (2), y de ésta manera determinar la severidad de la enfermedad en ausencia de hidrops. El muestreo inicial se efectúa después de la semana 18 (4), debido a que los fetos inmunizados rara vez quedan afectados antes de éste periodo y además, técnicamente el procedimiento es mas fácil después de ésta edad gestacional. Debe ser considerado que en ocasiones el uso liberal de la cordocentesis puede acelerar el proceso de la enfermedad, y que el índice de pérdida fetal posterior al procedimiento es mayor que con la amniocentesis (3).

#### **TRATAMIENTO DEL FETO CON ANEMIA.**

El tratamiento se descansa básicamente en dos procedimientos:

1. Transfusión fetal intrauterina intraperitoneal.
2. Transfusión fetal intrauterina intravascular.

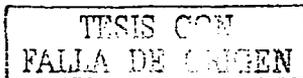


## Transfusión intrauterina.

En 1965, Lilley introdujo la transfusión fetal intrauterina al inyectar sangre en la cavidad peritoneal fetal (4). La sangre transfundida se absorbe hacia la circulación vía sistema linfático subdiafragmático (3). En fetos no hidróticos, el índice de absorción se estimó ser 10 a 15% cada 24 horas. Antes de que los médicos tuvieran acceso directo a la circulación fetal, la transfusión intraperitoneal era el único medio con que se contaba para tratar a los fetos presumiblemente anémicos. En la actualidad sabemos que la absorción es errática si el hidrops es evidente, por lo que éste procedimiento es de poco valor para el feto moribundo sin movimientos respiratorios. Sus indicaciones incluyen mediciones seriadas en zona II tercio superior, una medición única en zona III o el resultado de la cordocentesis. El volumen exacto de sangre que debe ser transfundido es controversial. En los primeros tiempos de la transfusión intrauterina, la inyección de volúmenes excesivos de sangre se cree que fue el responsable de algunas muertes neonatales posteriores al procedimiento.

Con la introducción de la cordocentesis, ha sido posible la realización de transfusión intrauterina intravascular directa, y poco a poco ha ido sustituyendo a la transperitoneal, ya que en comparación tiene algunas ventajas: puede realizarse en fetos hidróticos y permite la toma de muestra pre y postransfusión (1,2). El riesgo de la transfusión intravascular es menos del 0.8% contra 3.5% para transfusión intraperitoneal. Se debe realizar si el hematocrito fetal es menor de 30% o la hemoglobina menor de 10 mg/dl y se han utilizado volúmenes de 30 a 100 ml. Al igual que el resto de los procedimientos, éste también tiene riesgos: Puede ser asociada a trauma fetal y episodios de bradicardia, resultando en asistole, hematoma de la arteria umbilical y empeoramiento de la respuesta inmune debido a hemorragia materno-fetal posterior a la punción. (2).

El sitio seleccionado para el procedimiento es la inserción del cordón en la placenta, siempre que éste sea accesible. La sangre que se transfunde debe ser recién empaquetada. O negativo, radiada, con serología viral negativa, y con hematocrito de 85 a 90%, esto con el fin de minimizar la sangre a transfundir. El volumen por transfundir depende de varios factores, entre ellos

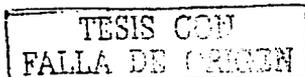


el hematocrito inicial del feto y el de la sangre transfundida, la edad gestacional y el hematocrito deseado. En fetos con anemia hemolítica severa pocos eritrocitos fetales sobreviven el intervalo desde la transfusión inicial. Así, éste intervalo entre la primera y la segunda transfusiones es de 7 a 14 días, mientras que el intervalo en las transfusiones subsecuentes hasta el nacimiento es de 21 a 28 días. (1,2).

La sobrevida en general es mayor al 85%, y se ha reportado mejoría de la cardiomegalia fetal secundaria a isoinmunización, así como también los seguimientos a largo plazo han demostrado una menor incidencia y severidad de las secuelas neurológicas esperadas en éstos pacientes. (6).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## JUSTIFICACION.



El panorama actual de la isoimmunización a Rh ha cambiado desde la introducción de la globulina inmunitaria rh (D), con la generalización de su uso, la incidencia de ésta patología ha declinado. Los especialistas en ésta área deben encaminarse hacia la prevención, sin embargo, cuando ésta no fue posible, nos enfrentamos a casos clínicos que pueden ser muy diversos en cuanto a su severidad y ante los cuales hemos de tomar la decisión mas adecuada sobre el diagnóstico del estado fetal y su tratamiento con el fin de corregir la anemia y prolongar el embarazo hasta que el feto alcance la madurez; de ésta manera estamos en condiciones de ofrecer un mejor pronóstico y limitar el daño.

Actualmente en nuestro país se carece de información derivada de la atención de éstas pacientes en los diferentes centros. No existe tampoco un consenso nacional para el manejo de éstas pacientes y los conocimientos en general acerca de los protocolos de diagnóstico y manejo de ésta enfermedad se encuentran limitados al personal médico de centros de atención del tercer nivel. Consideramos que la difusión de los resultados perinatales obtenidos en éste hospital con el flujograma de manejo establecido, pudieran ser de utilidad para dar un panorama general al ginecoobstetra de las opciones de tratamiento y de la evolución que puede esperarse en pacientes con ésta complicación, y sobretodo lograr la concientización para que se realice la prevención, que como ya se ha mencionado, debiera ser la piedra angular en el manejo de las pacientes Rh negativo.

Por otra parte, es importante mencionar el hecho de que no conocemos objetivamente los resultados del plan de tratamiento establecido, si bien el protocolo de manejo que se realiza en el servicio se encuentra basado en estándares internacionales, no se han evaluado los resultados obtenidos en nuestra población de pacientes. Más aún, éstos estándares son controversiales, los expertos no se han puesto de acuerdo aún en el volúmen ideal de sangre a transfundir, el intervalo mas adecuado, si el número de punciones realizadas incrementa el grado de anemia, en la utilidad de

procedimientos no invasivos como la flujometría Doppler para el diagnóstico del grado de anemia, la utilidad de la gammaglobulina, los procesos fisiopatológicos que llevan a los fetos en igualdad de circunstancias a evolucionar de distintas maneras, etc. Nos toca a los países donde aún se presenta ésta enfermedad, el intento de solucionar éstas controversias. Pero si no tenemos datos básicos que identifiquen los problemas que tenemos con éstos pacientes en nuestro medio y que justifiquen la necesidad de mayor investigación, no podemos aspirar a proyectos mas ambiciosos que nos den respuestas y soluciones mas accesibles a los problemas que enfrentamos.

Además de ser un estudio netamente descriptivo, se intentará evaluar algunos factores de riesgo que consideramos llevan a nuestras pacientes a un desenlace adverso, esto es únicamente con la finalidad de explorar algunas condiciones observadas en las pacientes manejadas en éste servicio, y que consideramos pueden ser situaciones desencadenantes de respuesta inadecuada al manejo establecido, éste análisis nos servirá como base para futuros protocolos.

TESIS CON  
FALLA DE JUREN

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION.**

### **SERIE DE CASOS.**

La parte fundamental de éste estudio, no requiere una pregunta de investigación como tal. Se evaluarán los antecedentes obstétricos de cada paciente, el protocolo de manejo al cual fue incluida y los resultados perinatales de tal decisión.

### **COHORTE NUMERO 1.**

¿ La mortalidad perinatal del feto que desarrolla hidrops al cual se realizan transfusiones intrauterinas, es mayor en relación al feto sin hidrops con el mismo tratamiento ?.

### **COHORTE NUMERO 2.**

¿ La mortalidad perinatal del feto con y sin hidrops que mantiene un promedio de hemoglobina fetal por debajo de 7 gramos, es mayor en relación al feto que mantiene un promedio de 7 gramos o mayor hasta el momento de la interrupción ?.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **HIPOTESIS.**

### **COHORTE NO. 1**

La mortalidad perinatal del feto que desarrolla hidrops al cual se le realizan transfusiones intrauterinas es un 200% mayor en relación al feto sin hidrops con el mismo tratamiento.

### **COHORTE NO. 2**

La mortalidad perinatal del feto con o sin hidrops que mantiene un promedio de hemoglobina fetal por debajo de 7 gramos es un 200% mayor en relación al

feto que mantiene un promedio de 7 gramos o mayor hasta el momento de la interrupción.

#### **OBJETIVOS.**

1. Describir los antecedentes obstétricos adversos de las pacientes Rh negativo isoimmunizadas, incluyendo muertes perinatales, nacimientos pretérmino, procedimientos realizados para el diagnóstico y manejo en embarazos previos.
2. Describir en detalle el protocolo de estudio y de manejo al cual fue incluida al ser evaluada en el departamento de Medicina Fetal, incluyendo los resultados del mismo y las complicaciones.
3. Describir los resultados perinatales de interés para el estudio (hoja de recolección de datos).
4. Establecer la proporción de fetos con o sin hidrops y la cifra de mortalidad perinatal, realizando un análisis para evaluar riesgo relativo.
5. Establecer la proporción de fetos con o sin anemia severa y las cifras de mortalidad perinatal, realizando un análisis para evaluar el riesgo relativo.

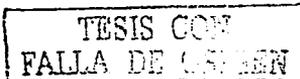
#### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

##### **SERIE DE CASOS.**

(para los primeros tres objetivos).

##### **COHORTE RETROLECTIVA.**

(para el análisis de riesgo).



## CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA LA SERIE DE CASOS

### CRITERIOS DE INCLUSION.

1. Expedientes de pacientes Rh negativo isoimmunizadas, con títulos de 1:16 o mayores, aceptadas para protocolo de manejo en el servicio de Medicina Fetal, de enero de 1996 a abril de 2002, que hayan tenido seguimiento en éste hospital y su evento obstétrico se haya resuelto en el mismo.
2. Expedientes de pacientes Rh negativo isoimmunizadas con el antecedente de espectrofotometría de líquido amniótico o manejo con transfusiones intrauterinas en embarazos previos aunque no cuente con títulos de anticuerpos en éste embarazo, atendida en el servicio de Medicina Fetal de éste hospital de enero de 1996 a abril de 2002, cuyo seguimiento se haya llevado a cabo aquí, así como la resolución de su evento obstétrico.

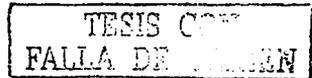
## CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA COHORTE No. 1

### CRITERIOS DE INCLUSION.

1. Expedientes de pacientes Rh negativo isoimmunizadas y fetos con hidrops, sometidos a transfusión intrauterina.
2. Expedientes de pacientes Rh negativos isoimmunizadas y fetos sin hidrops, sometidas a transfusión intrauterina.

### CRITERIOS DE NO INCLUSION.

1. Expedientes de pacientes Rh negativo isoimmunizadas con patología materna preexistente o sobreagregada como Diabetes Mellitus o hipertensión arterial.
2. Expedientes de pacientes Rh negativo isoimmunizadas con complicaciones obstétricas agudas, como DPPNI.
3. Expedientes de pacientes con parto pretérmino espontáneo o RPM.



#### **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

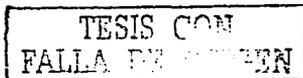
1. Fetos con defectos estructurales mayores, diagnosticados prenatalmente o en el período neonatal.

#### **CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA COHORTE No. 2**

#### **CRITERIOS DE INCLUSION.**

1. Expedientes de pacientes Rh negativo isoimmunizadas con una o mas determinaciones de hemoglobina fetal por cordocentesis durante su manejo y que hayan mantenido un promedio de todas las tomas de 7 gr/dl hasta el momento de la interrupción.
2. Expedientes de pacientes Rh negativo isoimmunizadas con una o mas determinaciones de hemoglobina fetal por cordocentesis durante su manejo y que hayan mantenido un promedio de todas las tomas igual o mayor de 7 g/dl al momento de la interrupción.

#### **CRITERIOS DE NO INCLUSION**



1. Expedientes de pacientes con patología materna preexistente o sobreagregada como Diabetes Mellitus o hipertensión arterial.
2. Expedientes de paciente con complicaciones obstétricas agudas, como DPPNI.
3. Expedientes de pacientes con parto pretérmino espontáneo o RPM.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

1. Fetos con defectos estructurales mayores, diagnosticados prenatalmente o en el período neonatal.

## OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

### VARIABLES INDEPENDIENTES.

#### HIDROPS FETAL.

##### DEFINICION CONCEPTUAL.

Acúmulo de líquido en al menos dos cavidades fetales, incluyendo tejidos blandos y polihidramnios.

##### DEFINICION OPERACIONAL.

Hallazgo ultrasonográfico de acúmulo de líquido en al menos dos cavidades fetales, incluyendo tejidos blandos y polihidramnios, éste último considerado cualitativamente antes de la semana 32 y con índice de Phelan mayor de 18 a la semana 32 y posterior, evaluado por al menos dos observadores.

##### NIVEL DE MEDICION.

Presente o ausente.

##### CATEGORIZACION.

Cualitativa dicotómica.

#### ANEMIA FETAL SEVERA.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

##### DEFINICION CONCEPTUAL

Niveles de hemoglobina fetal menores a 7 g/dl , medidos en sangre obtenida de cordón umbilical, independientemente del sitio de la toma, con Rh positivo. Con o sin datos de hidrops fetal e independientemente de la edad gestacional.

##### DEFINICION OPERACIONAL.

Niveles de hemoglobina fetal menores a 7 g/d, determinada al momento del nacimiento, como promedio de todas las tomas que se realicen de un feto.

**NIVEL DE MEDICION.**

Presente o ausente.

**CATEGORIZACION.**

Cualitativa dicotómica.

**VARIABLE DEPENDIENTE.**

**MORTALIDAD PERINATAL.**

**DEFINICION CONCEPTUAL.**

Muerte fetal que ocurre desde la semana 20 de la concepción hasta los 28 días de recién nacido.

**DEFINICION OPERACIONAL.**

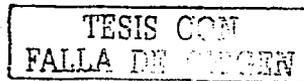
Muerte fetal que ocurre desde la semana 20 de la concepción hasta los 28 días de recién nacido, derivada de la isoimmunización a Rh materna que repercute en anemia fetal y no atribuible a defectos fetales o a otras condiciones maternas diferentes a la que se estudia.

**NIVEL DE MEDICION.**

Presente o ausente.

**CATEGORIZACION.**

Cualitativa dicotómica.



**DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.**

Se analizarán en forma prospectiva los expedientes de pacientes que cumplan los criterios de inclusión ya mencionados, se completará una hoja de recolección de datos por paciente, con letra clara de molde y sin dejar espacios en blanco. Una vez realizado esto, se conformará una base de datos y se

procederá al análisis descriptivo de las características de las pacientes y de los resultados perinatales, así como de las variables en estudio para el análisis del factor de riesgo.

#### TIPO DE MUESTREO PARA LAS COHORTES.

No probabilístico de casos consecutivos.

#### CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA.

Se utilizó para tal efecto el cálculo del estadígrafo Z para un estudio de cohortes, (table 13.B de Hulley).

Alfa bilateral 0.05.

Beta de 80

Incidencia de muerte en no hidrópicos: 20%.

Incidencia de muerte en hidrópicos: 70%.

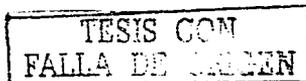
Tamaño de la muestra 14 pacientes.

#### ANALISIS ESTADISTICO.

Se empleará estadística descriptiva para los resultados de la serie de casos y RR con intervalo de confianza para evaluar el riesgo.

#### ASPECTOS ETICOS.

Investigación con riesgo menor al mínimo.



## RESULTADOS.

Se analizaron 127 expedientes de pacientes Rh negativo isoimmunizadas manejadas en el servicio de Medicina Materno Fetal, que cumplieron criterios de inclusión. Las características generales de las pacientes se enlistan en la tabla 1.

El promedio de edad de las pacientes al comienzo del estudio fue de 30.15  $\pm$  4.4 años, (rango 20 - 42)..

La edad gestacional promedio al momento del diagnóstico de isoimmunización en éste hospital fue 23.4  $\pm$  6.8 semanas (12 - 36). En cuanto a la paridad, 17 pacientes (13.4%), fueron secundigestas, en tanto que 110 (86.6%) fueron primigestas o mas, con un promedio de 3 embarazos por paciente.

Del total de pacientes, 68 (53.5%), tenían antecedente de uno o mas embarazos isoimmunizados. Solamente 17 (13.4%), se había aplicado Rhogam en el evento obstétrico previo a la isoimmunización, en tanto que en 88 (69.2%), no se aplicó y 22 (17.4%), no recuerdan.( Tabla 1 ).

Tabla I. Características generales de las pacientes.

EDAD MATERNA	30.15 $\pm$ 4.4 años
Edad gestacional al Dx	23.4 $\pm$ 6.8 semanas
Paridad (X)	3
Antecedente (%)	53.5
Rhogam (%)	13.4

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## PROCEDIMIENTOS.

### Diagnósticos.

Se realizó un total de 389 procedimientos diagnósticos en las 127 pacientes, entre amniocentesis para espectrofotometría de líquido amniótico y cordocentesis, distribuidas de la siguiente manera: Se trató a 59 pacientes (46.4%) con amniocentesis solamente, realizándose en ellas 186 procedimientos, con un promedio de 3 procedimientos por paciente; a 37

(29.1%) con cordocentesis solamente, realizándose en ellas 95 procedimientos, para un promedio 3 procedimientos por paciente; y a 31 (24.5%) con amniocentesis y cordocentesis, realizándose en éste grupo 65 y 52, respectivamente.

### Terapéuticos

Se realizó transfusión intrauterina en 45 pacientes (35.4%), en un total de 118 procedimientos, para un promedio de 3 por paciente, y volúmen transfundido de 101.2 ml por paciente. Se distribuyeron de la siguiente manera:

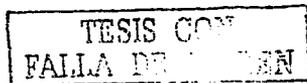
Transfusión IV 62 procedimientos en 15 pacientes, con promedio de 2 procedimientos por paciente y volúmen de 20.4 ml por evento.

Transfusión Intraperitoneal, 50 procedimientos en 12 pacientes, con promedio de 4 procedimientos por paciente y volúmen de 59.68 ml por evento.

Transfusión mixta (IV/IP), en 18 pacientes, con volúmen promedio de 51 ml por evento.

No se realizó transfusión en 80 pacientes (63%), debido en la gran mayoría de los casos a que en éstos fetos no había anemia o la había en grado leve.

No hubo información disponible al respecto en las restantes dos pacientes (1.6%).



### VIA DE NACIMIENTO.

La vía de resolución fue por cesárea en 103 casos (81%), y por parto vaginal en 24 (18.9%), las causas mas frecuentes de indicación de la cesárea fueron: isoimmunización 49 casos (47.5%), iterativa en 20 (19.4%), baja reserva fetal 8 (7.8%), oligohidramnios 7 ( 6.8%), electiva 6 (5.8%), otras 13 (12.3%).

La edad gestacional promedio al momento del nacimiento fue 34.5 semanas, con determinación de hemoglobina en sangre de cordón umbilical de 13.5 g/l,

sin embargo sólo se tuvo el resultado disponible ( consignado en el expediente) en 76 de las 127 pacientes, por lo que éste resultado, no representa el promedio real de ésta serie de casos. ( Tabla 2 ).

#### ESTANCIA HOSPITALARIA.

La estancia hospitalaria promedio para el total de pacientes fue 13 días, siendo para los fetos que recibieron transfusión, mas prolongada, de 17 días en promedio (4 - 61), en tanto que para los no transfundidos fue de  $9.9 \pm 6.9$  días (1 - 33).

Recibieron en promedio 5 días de fototerapia, siendo para los transfundidos de  $4.95 \pm 2.4$  días (2-13), y para los no transfundidos  $5.02 \pm 2.4$  (1-12). ( Tabla 2 )

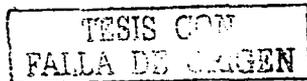
#### MORTALIDAD PERINATAL.

Se presentaron 23 casos de mortalidad perinatal entre las 127 pacientes de la serie (18.1%), de los cuales 16 fueron óbitos, con edad gestacional de presentación promedio de 30.2 sem; y 7 muertes neonatales tempranas, a causa de choque cardiogénico (2), encefalopatía hipóxico isquémica (2), y sepsis (1). ( Tabla 2 ).

.Tabla 2. Resultados perinatales de las 127 pacientes.

Edad gest. al nacimiento	$34.5 \pm 4.2$ semanas
Hemoglobina (X)	$13.5 \pm 5.2$ g *
No. óbitos	16
Días de estancia	13 días.
Días fototerapia	$5 \pm 4$ días
MNT	7

\* Resultados disponibles solo de 76 pacientes



## HIDROPS.

Se presentó hidrops en 16 fetos de los 127 casos de la serie (12.5%).

En éste grupo se presentaron 8 óbitos (50%), con edad gestacional promedio al momento del diagnóstico de muerte intrauterina de  $27.8 \pm 2.1$  semanas (24 - 31).

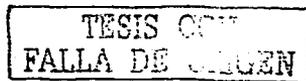
De los 8 recién nacidos vivos (50%), la edad gestacional promedio al momento del nacimiento fue  $31 \pm 2.2$  semanas (29 - 34), peso al nacer de  $1664 \pm 534$  gramos (1200 - 2500), hemoglobina  $9.08 \pm 3.9$  gr/dl (5.5 a 15), hematocrito  $27.6 \pm 13.4\%$  (13 - 34) y calificación de Apgar 4/8, (moda).

En éstos recién nacidos vivos, se presentaron 3 casos de MNT dentro de los primeros 3 días de VEU, a causa de choque cardiogénico en 2 casos y sepsis en uno.

De las cifras anteriores, se obtuvo una mortalidad perinatal total en éste grupo de 68.75%.

Transfusiones. Se realizó éste procedimiento en 14 de los 16 fetos (87.5%), con un promedio de 2.6 transfusiones por paciente. ( Tabla 3 ).

## SIN HIDROPS.



Se encontraron 111 fetos que no desarrollaron hidrops, de los 127 casos (87.5%).

En éste grupo de 111 pacientes, hubo 8 óbitos (7.2%), con edad gestacional promedio al momento del diagnóstico de muerte intrauterina de  $28 \pm 3.9$  semanas (22 - 30).

De los 103 nacidos vivos, la edad gestacional promedio al momento del nacimiento fue de  $34.9 \pm 2.5$  semanas (31 - 39), peso al nacer de  $2496 \pm 565$  (1140-3780), hemoglobina  $13.85 \pm 3.91$  g/dl (6.7-20.3), hematocrito 39.2 % (8.7-67.8) y calificación de Apgar 8/9.

Hubo 4 casos de MNT, para una mortalidad total en éste grupo de 3.60%..

Transfusiones. Se realizó éste procedimiento en 31 pacientes (27.9%). (Tabla 3):

**Tabla 3.** Características de las 127 pacientes en relación a la presencia o ausencia de hidrops.

	CON HIDROPS	SIN HIDROPS	TOTAL
No. pacientes	16	111	127
Obitos	8 (50%)	8 (7.2%)	16
Edad gest al nac (X)	31 sem	34.6 sem	
Peso al nacer (X)	1664 g	2496 g	
Hb (X)	9.08 g/l	13.8 g/l	
MNT	3	4	7
Pac. transfundidas	14	31	45

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

#### MORTALIDAD EN FETOS SOMETIDOS A TRANSFUSION INTRAUTERINA.

45 pacientes cumplieron los criterios de selección para la cohorte No.1; 14 fetos hidrópicos, y 31 en el grupo control. Las características generales de ambos grupos se enlistan en la tabla 4. No se encontraron diferencias en cuanto a edad materna, paridad, antecedente de embarazos afectados, edad gestacional al momento del diagnóstico, número de transfusiones, ni edad gestacional al nacimiento. La edad gestacional al inicio de las transfusiones

fue menor en el grupo de hidròpicos, en relación al del grupo control, ( $24.5 \pm 3.5$  sem. VS  $31.4 \pm 3.9$  sem.). Se presentaron 7 casos de óbito y 3 MNT para una mortalidad perinatal de 71.4% en el grupo de estudio, mientras que en el grupo control fueron 2 y 2 respectivamente, para una mortalidad perinatal de 12.9%, RR 5.91 ( IC 95% 3.5 - 9.6). Ver Tabla 4.

**Tabla 4.** Características de las pacientes sometidas a TIU en relación a la presencia o ausencia de hidrops.

	Con hidrops (n=14)	Sin Hidrops (n=31)
Edad materna (años)	$28 \pm 3.4$	$28 \pm 5.1$
Paridad (X)	4	3
Antec. Isoinm. (%)	71.4%	70%
Edad gest. al Dx (sem)	$20.6 \pm 5.9$	$20.1 \pm 5.4$
Inicio de transfusiones (sem)	$24.5 \pm 3.5$	$31.4 \pm 3.9$
No. De transfusiones	4	3
Edad gest. al nacer (sem)	$32.4 \pm 3.5$	$33.7 \pm 2.1$
Obitos	7	2
MNT	2	2

TESIS CON  
FALLA DE CUMPLIR

#### MORTALIDAD DE FETOS CON ANEMIA SEVERA.

62 pacientes cumplieron los criterios de selección para la cohorte No.2, 15 con anemia severa (hemoglobina menor de 7 gr/dl) y 47 en el grupo control. Las características generales de ambos grupos se enlistan en la tabla 5. No se encontraron diferencias en cuanto a edad materna, paridad, edad gestacional al diagnóstico, ni edad gestacional de inicio de transfusiones. El antecedente

de uno o mas embarazos previos isoimmunizados, fue mayor en el grupo control que en el de anemia severa, (73.3 % VS 66.6%). El número de transfusiones promedio fue mayor en el grupo de estudio en relación al grupo control (3 VS 2 procedimientos). La edad gestacional promedio al nacimiento fue menor en el grupo de anemia severa en relación al grupo control ( $31.8 \pm 2.5$  sem.VS  $34.5 \pm 2.4$  sem). Se presentaron 9 casos de óbito y 1 muerte neonatal temprana en el grupo de estudio, para una mortalidad de 66.6%, mientras que en el grupo control fueron 2 y 2 respectivamente para una mortalidad de 8.5%. RR 7.8 ( IC 95% 4.4 - 13.7). Ver tabla 5.

Tabla 5. Cracterísticas de las pacientes con y sin anemia severa.

	Hb < 7 gr (n = 15)	Hb > o = 7 gr (n = 47)
Edad materna (años)	$29 \pm 3.3$	$29 \pm 4.8$
Paridad (X)	3	4
Antec. Isoinm. (%)	66.6%	73.3%
Edad gest. al Dx (sem)	$21.1 \pm 6.1$	$19.7 \pm 6.2$
Inicio de transfusiones (sem)	$25.2 \pm 4.0$	$26 \pm 3.1$
No. De transfusiones	3	2
Edad gest. al nacer (sem)	$31.8 \pm 2.5$	$34.5 \pm 2.4$
Obitos	9	2
MNT	1	2

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONCLUSIONES

TESIS CON  
FALLA DE CUBRIR

Uno de los datos mas importante y a la vez alarmante que arroja esta serie de casos, es que del total de las pacientes incluidas, sólo en el 13.4% tenemos antecedente de haber recibido la profilaxis con inmunoglobulina anti D previo a su primer evento de isoinmunización; aún sumando el porcentaje de las que no lo recuerdan, asumiendo que si se les haya aplicado aumenta a 30.4%, que corresponde a menos de la tercera parte de las pacientes manejadas. Aún tratándose de una serie de casos, no deja de llamar la atención la proporción tan elevada de pacientes que no tuvieron una atención perinatal de calidad, lo cual no es comprensible, ya que en la mayoría de los centros de atención materna de segundo nivel se cuenta con inmunoglobulina anti D, y aunque no todas las pacientes tienen acceso a éstos centros, la detección oportuna de ellas permite su referencia, lo cual puede ayudar a disminuir la incidencia de ésta patología y su morbilidad asociada. Durante años, se ha hecho énfasis en los programas de salud de los países de tercer mundo como éste, en que la principal arma con la que contamos para el manejo de algunas enfermedades es la prevención, y si no hacemos uso de ella, es mas difícil detener la cascada de eventos que sobrevienen después.

Es importante subrayar, que a pesar de los datos arriba mencionados, el promedio de edad gestacional a que llegaron, para su manejo es de 23.4 semanas, una edad que puede considerarse adecuada para iniciar los procedimientos en tercer nivel. Además, casi la mitad de las pacientes (46.4%), requirieron manejo sólo con amniocentesis, lo cual reflejó el grado leve de su enfermedad, mientras que el 35.4% requirió transfusión intrauterina, indicio de la severidad del cuadro.

La mortalidad perinatal en general fue del 18.1%, la mayor proporción a expensas de óbitos, que aún sigue siendo muy elevada, comparada con la de los países de primer mundo, alrededor del 2%. La edad gestacional al momento del nacimiento fue en promedio de 34.5 semanas, y la hemoglobina promedio de 13.5 gramos. lo cual debe tomarse con reserva, ya que en casi la mitad de los pacientes, no tenemos registro de su cifra de hemoglobina al

nacer, (incluyendo los pacientes con MNT), por lo tanto éste dato no refleja lo que en realidad sucedió en ésta población.

En cuanto al hidrops, en ésta serie se presentó en 16 fetos (12.5%), lo cual es menor al porcentaje reportado en la literatura mundial en pacientes sin tratamiento, que es de 20% (2). Se pudo transfundir al 87.5% de los casos, a pesar de esto, la mortalidad fue del 71.4%, comparada con 12.9% en los fetos sin hidrops, una mortalidad casi 5 veces mayor, lo cual habla del mal pronóstico que representa la presencia de hidrops aún con el tratamiento adecuado.

Respecto a la anemia severa, se encontró que es un factor con mayor riesgo, (casi 7 veces mas), para mortalidad aún con el tratamiento adecuado, teniendo un impacto adverso aún mas contundente que el hidrops sobre el estado fetal.

En conclusión, se puede decir que los esquemas de manejo establecidos en éste Instituto, como es de esperarse, en general mejoran de manera importante la evolución de la enfermedad, lo cual se refleja por una reducción evidente en las cifras de mortalidad, comparada con las reportadas en los pacientes no tratados. Sin embargo esto está en dependencia del impacto que la patología tiene desde el momento mismo de su instalación, ya que aún efectuando el manejo apropiado, hay factores por sí solos, como son el hidrops y la anemia severa, que ensombrecen el pronóstico de los pacientes. A pesar de ello, esto es susceptible de cambiar en años futuros, si desde hoy se toma la prevención como la piedra angular del manejo en éstas pacientes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFIA

TESIS CCM  
FALLA DE ORIGEN

1. Bowman. The management of the hemolytic disease in fetus and newborn. *Semin Perinatol* 1997; 21:39-44.
2. Duerberck NB, Seeds JW. Rhesus immunization in pregnancy: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 1996; 48: 801-810.
3. ACOG educational bulletin. Management of isoimmunization in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 1996; 55: 183-190.
4. Gollin YG, Coppel JA. Tratamiento de la madre con sensibilización a Rh. *Clin Nort Am Gynecol Obstet.* 1994: 511-524.
5. Weiner CP, Williamson RA y cols. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165: 546-53.
6. Grab D, Wolfang E y cols. Treatment of fetal erythroblastosis by intravascular transfusions: Outcome at 6 years. *Obstet Gynecol.* 1999; 93: 165-68.
7. Pertl B, Bianchi D. Fetal and DNA maternal plasma: Emerging clinical applications. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 483-90.
8. Chavez GM, Edmons LD. Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. *JAMA.* 1991; 24: 3270-25.
9. Browman JM. Controversies in Rh prophylaxis. Who needs Rh immunoglobulin and when should it be given? *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 15: 289-95.
10. Browman JM. The management of Rh isoimmunization. *Obstet Gynecol.* 1997; 52: 1-10.
11. Weiner C, Grant S y cols. Effect of diagnosis and therapeutic cordocentesis on maternal serum alfafetoprotein concentration. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 706-12.
12. Thilanganathan B y cols. Fetal plasma eritropoietin concentration in red blood cell: isoimmunized pregnancies. *Am J obstet Gynecol.* 1992; 167: 1292-01.
13. Pollock W y cols. Studies on Rh prophylaxis. Relationship between doses of antiRh and size of antigen stimulus. *Transfusion.* 1981; 11: 333-40.
14. Pollock W y cols. Studies on Rh prophylaxis. *Transfusion.* 1981;2: 340-48.

15. Browman JM, Pollock JM. Transplacental fetal hemorrhage after amniocentesis. 1985; 66: 794-99.
16. Maisels MJ. Hiperbilirrubinemia in current therapy in neonatal perinatal medicine. 1990. Ed BC Nelson, Decker inc.

TESIS C  
FALLA DE MEN