



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

**ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

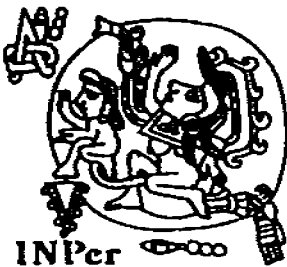
**CORRELACION ENTRE LOS PARAMETROS HEMATICOS  
PRETRANSFUSION Y PREVIOS AL SIGUIENTE  
PROCEDIMIENTO EN FETOS CON ERITROBLASTOSIS**

**T E S I S**

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

**P R E S E N T A:**

**DRA. ANDREA DEL PILAR RODRIGUEZ RODRIGUEZ**



**PROFESOR TITULAR DEL CURSO:**

**DR. ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA**

**TUTOR: DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS**

**INPer**

**MEXICO, D.F.**

**FEBRERO 2006**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE:

RODOLFO DEL PILAR RODRIGUEZ S.

FECHA:

AGOSTO 22 08

FIRMA:

Rodolfo Rodríguez de la Cabeza

Correlación de parámetros hemáticos en eritroblastosis fetal

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL

PROTOCOLO DE INVESTIGACION:  
CORRELACION ENTRE LOS PARAMETROS HEMATICOS PRETRANSFUSION  
Y PREVIOS AL SIGUIENTE PROCEDIMIENTO EN FETOS CON  
ERITROBLASTOSIS

PRESENTADO POR:  
ANDREA DEL PILAR RODRIGUEZ GONZALEZ  
RESIDENTE DE VI AÑO

ASESORADO POR:  
DRA. SANDRA ACEVEDO

MEXICO D.F, ENERO DEL 2006

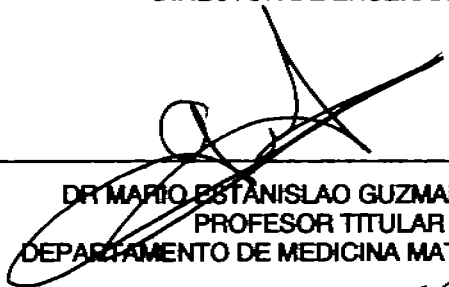
Correlación de parámetros hemáticos en eritroblastosis fetal

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**CORRELACION ENTRE LOS PARAMETROS HEMATICOS PRETRANSFUSION  
Y PREVIOS AL SIGUIENTE PROCEDIMIENTO EN FETOS CON  
ERITROBLASTOSIS**

  
DR. RICARDO GARCIA CAVAZOS  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

  
DR. MARIO ESTANISLAO GUZMAN HUERTA  
PROFESOR TITULAR  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL

  
DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS  
TUTOR  
MEDICO ADSCRITO DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

## AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR LLENAR SIEMPRE MI VIDA CON DEMOSTRACIONES DE SU EXISTENCIA QUE ME HAN LLEVADO A ROMPER MIS FRONTERAS.

A MI PADRE Y MADRE POR SER INCONDICIONALES Y ENSEÑARME EL COMO ENFRENTAR LA VIDA CON ENTEREZA, HONESTIDAD, RESPONSABILIDAD Y AMOR.

A MI HERMANA POR ENSEÑARME DESDE SU JUVENTUD CON SUS CONSEJOS LA SUPERACION, LA CONSTANCIA Y LA FE.

A MIS TIOS Y ABUELITO POR SU APOYO Y CARIÑO.

A SERGIO FERNANDO POR ENSEÑARME Y RECORRER CONMIGO EL CAMINO A LA FELICIDAD.

A MIS AMIGOS BERNARDET, DAVID, JORGE, JULIO, LUIS, OSWALDO, RUBEN Y SAYRA POR COMPARTIR EL DIA A DIA DE ESTE SUEÑO.

A MIS MAESTROS LOS DOCTORES MARIO GUZMAN, SANDRA ACEVEDO, JUAN MANUEL GALLARDO Y BERENICE VELAZQUEZ POR SU CONFIANZA Y CON LOS CUALES SIEMPRE QUEDARE EN DEUDA POR FORJAR EN MI EL COMPROMISO CON EL CONOCIMIENTO Y MIS PACIENTES, GRACIAS.

INDICE

ANTECEDENTES .....	5
JUSTIFICACION .....	8
PREGUNTAS DE INVESTIGACION .....	8
HIPOTESIS .....	8
OBJETIVOS .....	9
CRITERIOS DE INCLUSION .....	9
CRITERIOS DE NO INCLUSION .....	9
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	9
INTENCION CLINICA.....	9
DESCRIPCION Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO .....	10
HEMATOCRITO.....	10
VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO.....	10
VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO .....	10
RETICULOCITOS .....	10
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	11
TIPO DE MUESTREO.....	11
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	11
DESCRIPCION OPERATIVA.....	12
ASPECTOS ETICOS .....	12
ANALISIS ESTADISTICO .....	12
RESULTADOS.....	13
DISCUSION .....	20
ANEXO.....	24
BIBLIOGRAFIA .....	28

## ANTECEDENTES

Los embarazos de las madres Rh (-) isoimmunizadas comprometen al feto con una reacción inmunológica aloimmune, en la cual la sobrevivencia del hematíe fetal está acortada debido a la acción de anticuerpos maternos que pasan a través de la placenta y que son específicos para los antígenos de origen paterno presentes en las células rojas fetales. Al unirse forman complejos inmunes sobre la membrana celular eritrocitaria. Al pasar por el bazo producen lisis celular llevando al feto a diferentes grados de anemia.

Como reflejo de este evento se observa la reducción de la hemoglobina, sin que esta sea directamente proporcional al compromiso fetal, es así, como hay fetos con severos grados de anemia sin evidencia de signos ultrasonográficos que lo hagan sospechar o por el contrario fetos sin severas reducciones en las concentraciones de hemoglobina que desarrollan hidrops.

Solo el 20 a 25% de los fetos desarrollan hidrops y de estos el 10 al 12% lo hacen antes de las 34 semanas.

La disminución en el número de eritrocitos circulantes va a afectar el transporte de oxígeno y su aporte a nivel tisular, dando como resultado una hipoxia que compromete también a los órganos hematopoyéticos fetales, inicialmente al hígado hasta aproximadamente el segundo trimestre, cuando la médula ósea es quien toma el control definitivo, continuando así durante toda la vida. La hipoxia estimula la formación de nuevas células rojas a nivel de estos órganos en respuesta a un aumento en la eritropoyetina a nivel hepático, sin embargo, el requerimiento constante no permite completar la maduración de la célula pluripotencial hasta el eritrocito maduro y esto se refleja en la aparición de formas inmaduras en sangre periférica, conocidas como reticulocitos, resultado del incremento en la eritropoyesis a nivel medular y extramedular. Adicionalmente a este proceso, existe un incremento en la eritropoyesis a nivel hepático con la aparición de células inmaduras de mayor tamaño conocidas como eritroblastos, que reflejan exclusivamente la eritropoyesis a nivel extramedular, ambos mecanismos compensatorios intentaron mantener los niveles de oxígeno a nivel celular.

Las anemias moderadas producen un incremento en los conteos de reticulocitos en ausencia de eritroblastos y se han relacionado los valores de los mismos por encima de lo esperado para la edad gestacional como predictores de severidad de la destrucción eritrocitaria, y es así como en fetos sin criterios de transfusión intrauterina que presentaban estas importantes elevaciones en los conteos requirieron un mayor número de exanguíneo transfusiones posterior al nacimiento.



Sin embargo esta descripción fisiológica no se sucede de forma tal, el feto es muy tolerante a la hipoxia y por lo tanto a la reducción de hemoglobina se compensa inicialmente por mecanismos cardiovasculares.

Es por esto que los niveles de eritropoyetina muestran una correlación negativa  $r = -0.62$  con respecto a los niveles de hemoglobina en fetos con eritroblastosis y solo se evidencian incrementos significativos con hemoglobinas menores a  $4\text{gr/dl}$ .

Estos bajos niveles de eritropoyetina observados, son explicados por varios mecanismos, primero por una producción y acción local a nivel hepático, segundo una acción inhibitoria de los anticuerpos anti D disminuyendo la producción y actividad de la eritropoyetina y tercero por una alta sensibilidad a nivel medular a las bajas concentraciones sanguíneas de esta sustancia.

Ante este panorama, solo en caso de anemias muy severas se producirá una verdadera estimulación de la eritropoyesis fetal.

Habría que pensar entonces en un bloqueo medular o un estado hipogenerativo medular en estos fetos con enfermedad hemolítica. La sustentación de esta teoría se explica por varios hallazgos, el primero de ellos un aumento en el volumen corpuscular medio (VCM), al parecer por una reducción en el ingreso a nivel medular de sustancias sustrato para la eritropoyesis, como vitamina B 12 y ácido fólico, por efecto de la acidosis secundaria a la producción de ácido láctico y la hipoxia a nivel tisular, lo que con llevaría a una respuesta similar al de las anemias megaloblásticas, conocida así como crisis megaloblástica. Este parámetro se correlaciona directamente ( $r=0.65$ ) con el déficit de hemoglobina. Sin embargo esta predicción presenta falsos positivos dados por el número de eritroblastos a nivel periférico. En niños se ha llegado a determinar el aumento del VCM por el mismo mecanismo sin embargo también se ha observado que con la cronicidad del proceso, este valor tiende a la normalidad.

Otro elemento importante es la reducción de los conteos plaquetarios, se han sugerido varias teorías que expliquen este fenómeno, la presencia de coagulación intravascular diseminada, dado por el aumento en la liberación de tromboplastina, en estos fetos, que aumentaría el consumo plaquetario, sin embargo lo observado es que todos no llegan a presentar esta complicación, también se ha planteado la posibilidad de un efecto tóxico de las bilirrubinas, induciendo cambios en la morfología plaquetaria que aceleraría su destrucción, pero estas al parecer, no tienen acción intrauterina por el aclaramiento realizado en la placenta. También se ha sugerido un predominio de la línea roja por parte de las células pluripotenciales como mecanismo compensatorio disminuyendo la formación de megacariocitos. Esta reducción parece ser exclusivamente más severa en fetos hidrópicos que en los no hidrópicos ( $t=4.38$   $p<0.001$  y  $t=3.97$   $p<0.001$ ). Es importante anotar, que no se han realizado estudios con volumen plaquetario medio, sin embargo este parámetro hematológico estaría en relación a una maduración incompleta del megacariocito, que daría lugar a plaquetas de mayor tamaño en este proceso de hemólisis y bloqueo medular.

## Correlación de parámetros hemáticos en eritroblastosis fetal

El déficit de hemoglobina se correlaciona positivamente con los valores de eritrocitos ( $r=0.96$   $p<0.0001$ )<sup>13</sup> es por ello que cuando sus valores se encuentran por debajo de 10gr/dl se ha determinado la necesidad de transfusiones intrauterinas, cuyo objetivo es reemplazar las células eritrocitarias fetales con exposición del antígeno por células adultas con ausencia de este, disminuyendo la hemólisis a nivel esplácnico y producir un bloqueo medular secundario, que perpetua el estado hipogenerativo a nivel fetal y en la vida extrauterina.

Al parecer este reemplazo eritrocitario se logra entre la segunda y tercera transfusión, esto explica el porque la correlación entre el hematocrito fetal entre el primero y el segundo procedimiento no se tan buena ( $r=-0.34$   $p=0.11$ )<sup>14</sup> mientras que posterior a la segunda sea clínicamente significativa ( $r=-0.84$   $p<0.0001$ )<sup>15</sup>, y es por esto que se ha calculado de forma general una disminución del hematocrito en 1% diario, esto para intentar predecir cual va a ser el hematocrito previo al siguiente procedimiento, estableciendo los intervalos de tiempo entre estos y estimando el número de procedimientos necesarios, sin embargo no existe otro tipo de parámetros que permitan establecer predicciones sobre el valor del hematocrito, que dependerá de la respuesta medular y el grado de hemólisis.<sup>16</sup>

El efecto de la transfusión intrauterina sobre los parámetros hemáticos esta determinado por una reducción en el volumen corpuscular medio al ser menor en células adultas, una reducción en el conteo de reticulocitos en casi el 100% posterior al primer procedimiento, como fue descrito por Millar, y un aumento en el conteo plaquetario.

La falla en la compensación cardiovascular del feto a la anemia puede con llevar a la aparición de signos ultrasonográficos de hidrops, esta complicación fetal se ha explicado por varios mecanismos: falla cardíaca, liberación de prostaglandinas a nivel tisular con vasodilatación secundaria que asociado a la reducción de la presión coloidosmótica, por la disminución en la producción de albúmina a nivel hepático, favorecen la extravasación de líquidos y por último, un reemplazo del tejido hepático por eritropoyético aumentando la resistencia y causando hipertensión portal.

La aparición de hidrops en relación a los parámetros hemáticos muestran diferencias significativas, al parecer por existir un mayor grado de hemólisis que se observa en reducciones del hematocrito alrededor del 2% día a diferencia de los no hidróticos.

De acuerdo a lo revisado, la ausencia o bajos conteos de reticulocitos, la trombocitopenia y macrocitosis se presentan en respuesta a una falla medular, en los casos severos de anemia. Por lo tanto, su relación con el hematocrito previo a la siguiente transfusión podría encontrarse en relación a una mayor supresión medular y una mayor hemólisis extravascular en algunos de estos fetos.

## **JUSTIFICACION**

El pronóstico de los fetos con eritroblastosis se dividió en dos a partir del manejo invasivo con transfusiones intrauterinas lo cual mejoró la sobrevivencia hasta un 70 a 85% para los fetos hidrópicos y un 85 a 95% para los no hidrópicos. Sin embargo no deja de ser un procedimiento invasivo con complicaciones que pueden llevar a la interrupción del embarazo.

Se han hecho intentos entonces por predecir el índice de destrucción eritrocitaria luego de una transfusión intrauterina, de los cuales se han publicado estudios en relación a la disminución del hematocrito en un 1% diario el cual no siempre es estable y sin embargo es con el cual se realiza la programación de los procedimientos.

El llegar a establecer una correlación entre los parámetros hemáticos pretransfusión con el hematocrito previo al siguiente procedimiento, es el paso previo para establecer si alguno de los valores hemáticos evaluados en el presente trabajo, podrían, en estudios posteriores, predecir cual será el resultado posterior a la transfusión intravascular. Logrando optimizar el manejo perinatal en estos fetos.

Adicionalmente a través del presente estudio es posible evaluar la respuesta fetal a los volúmenes transfundidos en nuestra institución determinando la progresión de los parámetros hemáticos pretransfusionales en los diferentes procedimientos a los cuales son sometidos los fetos con eritroblastosis.

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACION**

1. El volumen corpuscular medio, el conteo de reticulocitos y el volumen plaquetario medio pretransfusión se correlacionan negativamente con el hematocrito fetal previo al siguiente procedimiento en fetos no hidrópicos con eritroblastosis?

2. El volumen corpuscular medio, el conteo de reticulocitos y volumen plaquetario medio pretransfusión se correlacionan negativamente con el hematocrito fetal previo al siguiente procedimiento en fetos hidrópicos con eritroblastosis?

## **HIPOTESIS**

1. El volumen corpuscular medio, el conteo de reticulocitos y el volumen plaquetario medio pretransfusión, se correlacionan negativamente con el hematocrito fetal previo al siguiente procedimiento en fetos no hidrópicos con eritroblastosis ( $r = - 0.7$ )

## Correlación de parámetros hemáticos en eritroblastosis fetal

2. El volumen corpuscular medio, el conteo de reticulocitos pretransfusión y el volumen plaquetario medio pretransfusión intrauterina se correlacionan negativamente con el hematocrito fetal previo al siguiente procedimiento en fetos hidróticos con eritroblastosis ( $r = -0.5$ )

### **OBJETIVOS**

1. Promediar los valores hemáticos con los cuales son transfundidos intravascularmente los fetos con eritroblastosis fetal con y sin hidrops.
2. Establecer la correlación entre el volumen corpuscular medio, el conteo de reticulocitos y el volumen plaquetario medio pretransfusión con el hematocrito fetal previo al siguiente procedimiento en fetos no hidróticos con eritroblastosis.
3. Establecer la correlación entre el volumen corpuscular medio, el conteo de reticulocitos y el volumen plaquetario medio pretransfusión con el hematocrito fetal previo al siguiente procedimiento en fetos hidróticos con eritroblastosis.

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Expedientes de embarazos con eritroblastosis fetal que hayan sido transfundidos intrauterina e intravascularmente en el Departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología entre el 1996 y el 2005.

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

1. Casos que no tengan disponible su expediente para análisis de datos.
2. Fetos con transfusión intraperitoneal o mbda
3. Haber recibido transfusión previa extrainstitucional.
4. Pacientes que no cuenten con los parámetros a evaluar dentro del estudio en la historia clínica.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio de Cohorte Simple

### **INTENCION CLINICA**

Curso clínico y pronóstico

## **DESCRIPCION Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO**

### **HEMATOCRITO:**

**DEFINICION CONCEPTUAL:** El volumen ocupado por los glóbulos rojos en un volumen dado de sangre centrifugada. Se expresa en porcentaje del volumen total de la muestra de sangre.

**DEFINICION OPERACIONAL:** Valor que se obtendrá por medición de Coulter previo a la siguiente transfusión intrauterina en sangre fetal, anotado en el expediente de la madre de cada paciente.

**NIVEL DE MEDICION:** Porcentaje

**TIPO DE VARIABLE:** Cuantitativa - Continua

### **VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO:**

**DEFINICION CONCEPTUAL:** Es la media del volumen de los glóbulos rojos. Indican sobredimensión o no de los eritrocitos.

**DEFINICION OPERACIONAL:** Medición realizada por un contador Coulter en muestra de sangre fetal pretransfusión y anotado en el expediente de la madre de cada paciente.

**NIVEL DE MEDICION:** Femtolitros

**TIPO DE VARIABLE:** Cuantitativa  $\pi$  Continua

### **VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO**

**DEFINICION CONCEPTUAL:** Es la media del volumen de las plaquetas. Indican sobredimensión o no de las plaquetas.

**DEFINICION OPERACIONAL:** Medición del volumen plaquetario en muestra de sangre fetal pretransfusión utilizando un contador Coulter y anotado en el expediente de la madre de cada paciente.

**NIVEL DE MEDICION:** Femtolitros

**TIPO DE VARIABLE:** Cuantitativa  $\pi$  Continua

### **RETICULOCITOS**

**DEFINICION CONCEPTUAL:** Los reticulocitos son células eritroides inmaduras que en su citoplasma cuentan con remanentes nucleares de ARN.

## Correlación de parámetros hemáticos en eritroblastosis fetal

**DEFINICION OPERACIONAL:** Medición en muestra de sangre fetal pretransfusión por contador de Coulter o por conteo manual del número de reticulocitos y el cual debe estar anotado en el expediente de la madre de cada paciente.

**NIVEL DE MEDICION:** Porcentaje

**TIPO DE VARIABLE:** Cuantitativa N Continua

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se obtuvo por medio de la tabla 13 C del Hulley para coeficiente de correlación así:

**PARA FETOS NO HIDROPICOS**

$\alpha$  bilateral : 0.05

$\beta$  : 0.20

$r$  = 0.7

Tamaño de la muestra: 13 pacientes

**PARA FETOS HIDROPICOS**

$\alpha$  bilateral : 0.05

$\beta$  : 0.20

$r$  = 0.5

Tamaño de la muestra: 29 pacientes

Se tomara la muestra de 29 pacientes para la realización del presente estudio.

### **TIPO DE MUESTREO**

No probabilístico de casos consecutivos entre el 1996 y el 2005.

### **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

Se revisará el registro de procedimientos realizados en el Departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología desde el año 1996 hasta el 2005, anotándose los números correspondientes a expedientes de fetos con transfusiones intrauterinas intravasculares, los cuales serán solicitados al archivo de la institución.

De cada uno de los expedientes se revisará que cumplan con los criterios de inclusión y se eliminarán para la revisión los que cumplan criterios de no inclusión.

Se anotarán en la hoja de registro (Anexo 1) todos los datos maternos y del recién nacido relacionados y de importancia para establecer una base de datos sobre este tipo de pacientes manejados en nuestra institución, dentro de la cual se incluirán los parámetros hemáticos pretransfusionales a cada uno de los procedimientos realizados.

## \_\_\_\_\_ Correlación de parámetros hemáticos en eritroblastosis fetal \_\_\_\_\_

Habiendo reunido toda la información se dividirán de acuerdo a la presencia o no de hidrops y se realizará el análisis estadístico descrito en el estudio entre cada uno de los intervalos de transfusiones realizados, es así el primer intervalo entre la primera y segunda transfusión, el segundo intervalo entre el segundo y tercer procedimiento y así sucesivamente.

### **DESCRIPCION OPERATIVA**

Tomadas las muestras de sangre de cordón , por punción transabdominal materna, de los fetos hidrópicos y no hidrópicos en el servicio de Medicina Materno Fetal, fueron procesadas por el laboratorio del Instituto Nacional de Perinatología en un Coulter Gen's automatizado (Coulter Electronics Inc. - USA) el cual entrego un resultado cuantitativo de todos los parámetros hemáticos, el volumen corpuscular medio y plaquetario se reportara en femtolitros y el recuento diferencial de células hemáticas en porcentaje. En algunos casos se confirmo el conteo de reticulocitos de forma manual, para lo cual se fijará la muestra en una lámina con tinción de azul cresyl brillante, realizando conteo de 500 células rojas y obteniendo el porcentaje que corresponde a los reticulocitos.

### **ASPECTOS ETICOS**

Riesgo menor al mínimo.

### **ANALISIS ESTADISTICO**

1. Se realizara análisis estadístico de tipo descriptivo para las características de la muestra.
2. Se harán las gráficas de puntos dispersos para ambos grupos, fetos hidrópicos y no hidrópicos, entre:  
VCM y Hematocrito  
Plaquetas y Hematocrito  
Reticulocitos y Hematocrito
3. Se calcularán coeficientes de correlación, por para ambos grupos, fetos hidrópicos y no hidrópicos, entre:  
VCM y Hematocrito  
Plaquetas y Hematocrito  
Reticulocitos y Hematocrito
4. Análisis de los coeficientes de correlación obtenidos.

### RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de los fetos con eritroblastosis transfundidos intravascularmente desde 1996 hasta el presente año, encontrando 64 pacientes con criterios de inclusión, 31 del grupo de pacientes con hidrops y 33 del grupo de pacientes sin hidrops.

**Tabla 1. Características Descriptivas de la población de estudio.**

CARACTERÍSTICAS	HIDROPICOS (n=31)	NO HIDROPICOS (n=33)
Edad Materna (DS)	31.2 +/- 3.1	32.5 +/- 3.5
Gestaciones (DS)	4 +/- 1	3 +/- 1
Edad Gestacional al Ingreso (Semanas) (DS)	24.4 +/- 2.8	26.7 +/- 2.8
Hematocrito Inicial (%) (DS)	13.1 +/- 6.68	24.1 +/- 7.3
Volumen Transfundido (ml) (DS)	29.3 +/- 8.2	25 +/- 5.5
Edad Gestacional al nacimiento. (Semanas) (DS)	33.3 +/- 1.9	33.5 +/- 1.3
Número de fetos evaluados con 1 solo procedimiento	21	21
Número de fetos evaluados con 2 o más procedimientos	10	12

El análisis descriptivo (Tabla 1), muestra en los fetos hidrópicos edades gestacionales más tempranas al momento del primer procedimiento, hematocritos menores y por lo tanto volúmenes transfundidos en todos los procedimientos superiores a los de los fetos no hidrópicos, junto a un mayor número de transfusiones. (Tabla 2)

Nº Transfusiones	Hidrópicos (n=31)	No Hidrópicos (n=33)
1	21	21
2	2	3
3	2	4
4	3	5
5	2	
6	1	

**Tabla 2. Transfusiones por grupo**

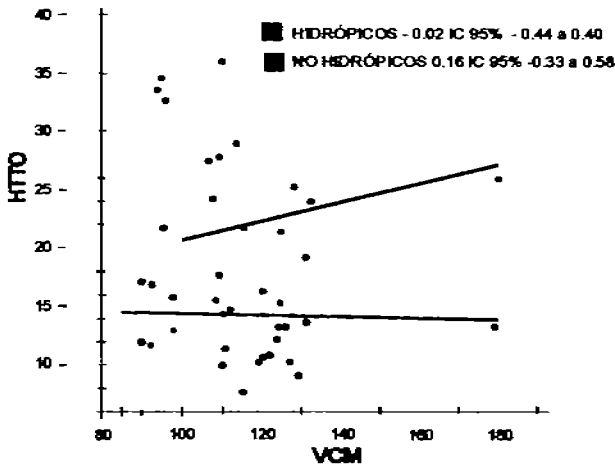
Con la totalidad de datos recogidos se realizaron las gráficas de puntos dispersos en las cuales se observó regresión lineal y posteriormente se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson de acuerdo a lo propuesto en el análisis estadístico y mediante el programa de Analyse-it para Microsoft Excel.



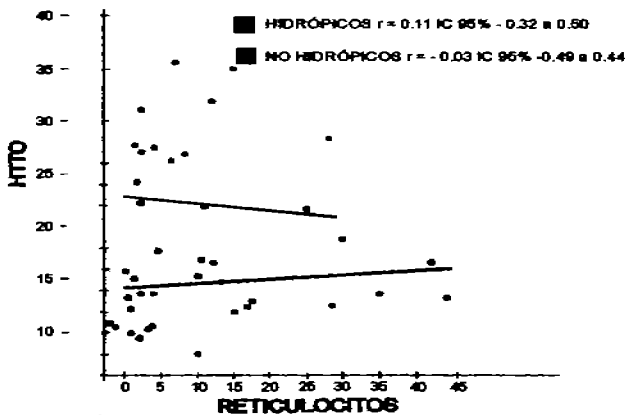
## Correlación de parámetros hemáticos en eritroblastosis fetal

Al correlacionar los datos obtenidos de 31 muestras en fetos hidrónicos, no se establecieron correlaciones biológica o estadísticamente significativas de acuerdo a lo propuesto en el presente estudio. En relación al VCM se estableció una correlación negativa, inferior a  $-0.10$ , y para conteo de reticulocitos y VPM estas correlaciones fueron positivas e inferiores a  $0.20$ . Es de anotar que para los tres parámetros hemáticos los intervalos de confianza atravesaron la unidad.

En los 33 datos de fetos no hidrónicos, se observó una correlación positiva de  $0.16$  entre el VCM y el hematocrito previo al siguiente procedimiento. El conteo de reticulocitos y el VPM mostraron correlaciones negativas inferiores a  $-0.30$  y los intervalos de confianza para los tres análisis estadísticos comprometieron el cero. Gráficas 1, 2 y 3.

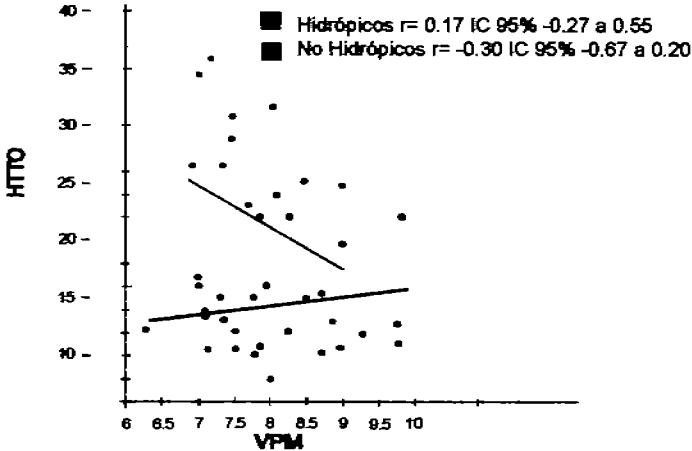


Gráfica 1. Correlación entre el volumen corpuscular medio y el hematocrito previo al siguiente procedimiento en fetos hidrónicos y no hidrónicos.



Gráfica 2. Correlación entre conteo de reticulocitos y el hematocrito previo al siguiente procedimiento en fetos hidrónicos y no hidrónicos.

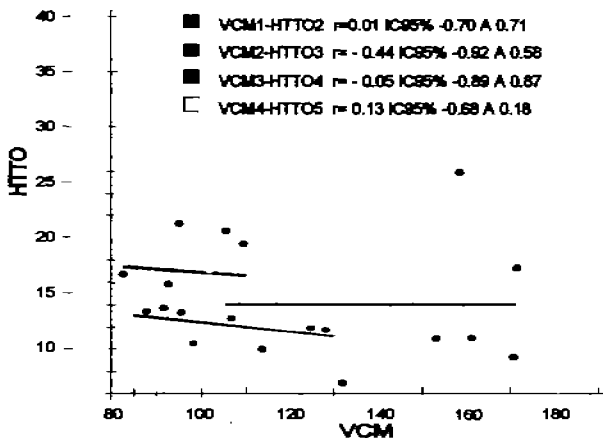
**Correlación de parámetros hemáticos en eritroblastosis fetal**



**Gráfico 3.** Correlación entre el volumen plaquetario medio y el hematocrito previo al siguiente procedimiento en fetos hidrópicos y no hidrópicos.

Al observar los resultados obtenidos entre los diferentes procedimientos y correlacionar los tres parámetros a evaluar en el presente estudio con el hematocrito previo al siguiente procedimiento, encontramos lo siguiente:

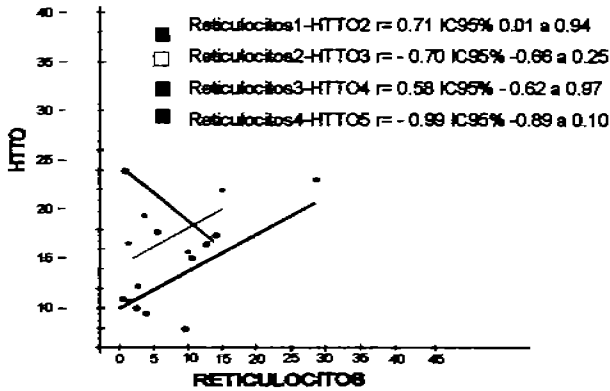
Para los fetos hidrópicos en relación al VCM se observa una correlación positiva en la primera y cuarta transfusión inferior a 0.15 y negativa en el segundo y tercer procedimiento con intervalos de confianza que atraviesan la unidad. Gráfica 4.



**Gráfica 4.** Correlación entre volumen corpuscular medio pretransfusión y el hematocrito previo al siguiente procedimiento en fetos hidrópicos.

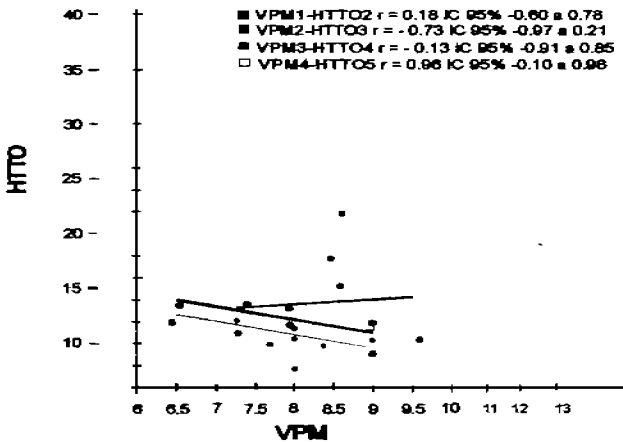
**Correlación de parámetros hemáticos en eritroblastosis fetal**

El conteo de reticulocitos pretransfusión y el hematocrito previo al siguiente procedimiento mostraron correlaciones con significancia estadística en las cuatro transfusiones, siendo positivas en el primero, con un intervalo de confianza amplio pero que no incluye la unidad, y el tercero y negativas para el segundo y cuarto pero con intervalos de confianza para las últimas tres correlaciones que atraviesan la unidad. Gráfica 5.



Gráfica 5. Correlación entre el conteo de reticulocitos y hematocrito previo al siguiente procedimiento en fetos hidrópicos

En relación al VPM los datos obtenidos permitieron establecer correlaciones con significancia biológica y estadística negativa en el segundo ( $r = -0.73$ ) y positiva en el cuarto procedimiento ( $r = 0.97$ ), las demás correlaciones fueron inferiores a 0.20 con intervalos de confianza para los 4 procedimientos que comprometieron a la unidad. Gráfica 6.

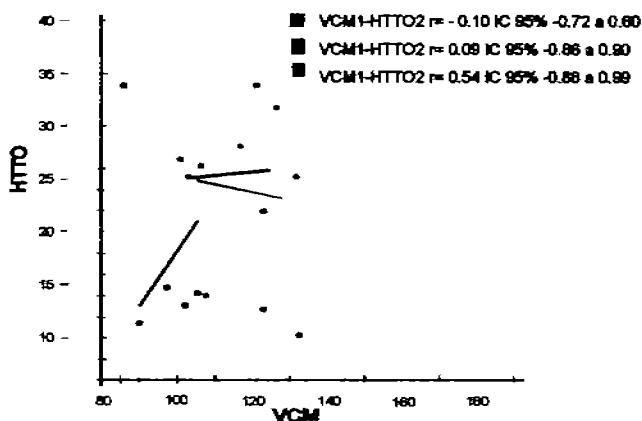


Gráfica 6. Correlación entre el volumen plaquetario medio y el hematocrito previo al siguiente procedimiento en fetos hidrópicos

## Correlación de parámetros hemáticos en eritroblastosis fetal

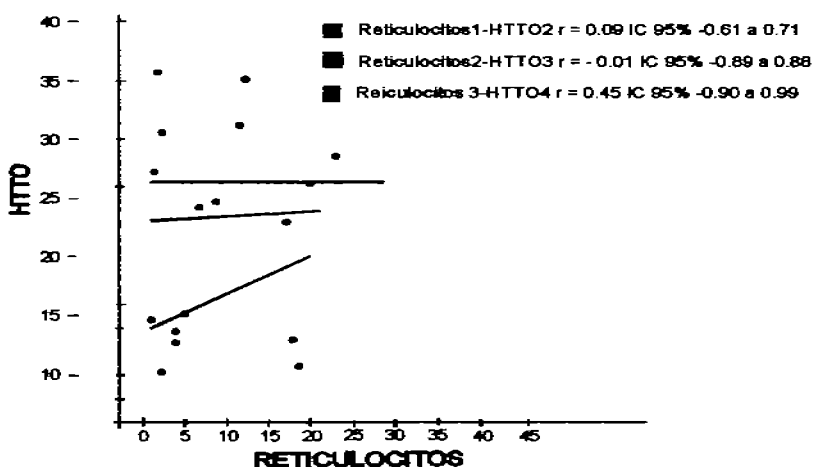
Para los fetos no hidrópicos con 33 transfusiones intrauterinas se obtuvieron los siguientes resultados:

En relación al VCM la correlación del primer procedimiento fue negativa ( $r=-0.10$ ) y para el segundo y tercero positivas pero inferiores a 0.55, con intervalos de confianza para todas las correlaciones que sobrepasan el 0. Gráfica 7.



**Gráfica 7.** Correlación entre el volumen corpuscular medio y el hematocrito previo al siguiente procedimiento en fetos no hidrópicos.

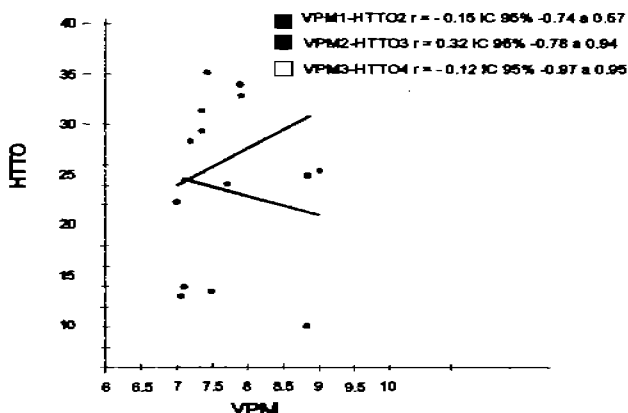
En relación al conteo de reticulocitos y el hematocrito previo al siguiente procedimiento las correlaciones fueron inferiores a 0.5 para las 3 transfusiones, siendo negativas para la primera y tercera, y positiva para la segunda y los intervalos de confianza comprometieron la unidad para todas las transfusiones. Gráfica 8.



**Gráfica 8.** Correlación entre el conteo de reticulocitos pretransfusión y el hematocrito previo al siguiente procedimiento en fetos no hidrópicos

Correlación de parámetros hemáticos en eritroblastosis fetal

El VPM se suma a los resultados previos en este grupo de fetos sin mostrar correlaciones negativas superiores a -0.15, obtenidas en el primer y tercer procedimiento. Gráfica 9.



Gráfica 9. Correlación entre el volumen plaquetario medio y el hematocrito previo al siguiente procedimiento en fetos no hidróticos

Lo observado en los resultados permitiría plantear una hipótesis a posteriori, en relación a correlaciones negativas entre el hematocrito pretransfusión y el volumen corpuscular medio, conteo de reticulocitos y volumen plaquetario medio previos al siguiente procedimiento.

Al correlacionar los datos colocando al hematocrito pretransfusión como variable independiente, y a los parámetros hemáticos de VCM, conteo de reticulocitos y VPM previos al siguiente procedimiento como variables dependientes encontramos los siguientes resultados. (Tabla 3)

Tabla 3. Correlación entre el hematocrito pretransfusión y el VCM, conteo de reticulocitos y VPM previo al siguiente procedimiento en fetos con y sin hidrops.

PARAMETROS HEMATICOS	CORRELACION DE PEARSON	INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95%
<b>FETOS HIDROPICOS</b>		
HTTO-VCM	r = -0.11	-0.23 A 0.45
HTTO-RETICULOCITOS	r = -0.23	-0.18 A 0.87
HTTO-VPM	r = -0.29	-0.44 A 0.23
HTTO1-VCM2	r = 0.25	-0.45 A 0.76
HTTO2-VCM3	r = 0.11	-0.64 A 0.78
HTTO3-VCM4	r = -0.10	-0.84 A 0.77
HTTO4-VCM5	r = -0.43	-0.24 A -0.56
HTTO1-RETICULOCITOS2	r = 0.62	-0.02 A 0.90

Correlación de parámetros hemáticos en eritroblastosis fetal

HTTO2-RETICULOCITOS3	r= 0.04	- 0.68 A 0.73
HTTO3-RETICULOCITOS4	r= 0.32	- 0.66 A 0.90
HTTO4-RETICULOCITOS5	r= - 0.81	- 0.10 A - 0.86
HTTO1-VPM2	r= - 0.53	- 0.87 A 0.14
HTTO2-VPM3	r= 0.09	- 0.68 A 0.75
HTTO3-VPM4	r= - 0.67	- 0.65 A 0.31
HTTO4-VPM5	r= 0.48	0.10 A 0.56
<b>PARAMETROS HEMATICOS</b>	<b>CORRELACION DE PEARSON</b>	<b>INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95%</b>
<b>FETOS NO HIDROPICOS</b>		
HTTO-VCM	r= - 0.18	- 0.52 A 0.34
HTTO-RETICULOCITOS	r= - 0.21	- 0.68 A 0.17
HTTO-VPM	r= - 0.08	- 0.34 A 0.28
HTTO1-VCM2	r= - 0.06	- 0.52 A 0.62
HTTO2-VCM3	r= 0.68	- 0.03 A 0.93
HTTO3-VCM4	r= 0.11	- 0.86 A 0.90
HTTO1-RETICULOCITOS2	r= - 0.74	- 0.92 A 0.28
HTTO2-RETICULOCITOS3	r= 0.47	- 0.28 A 0.86
HTTO3-RETICULOCITOS4	r= - 0.90	- 0.99 A 0.10
HTTO1-VPM2	r= - 0.47	- 0.82 A 0.15
HTTO2-VPM3	r= - 0.71	- 0.93 A - 0.09
HTTO3-VPM4	r= - 0.44	- 0.95 A 0.72

Obteniendo correlaciones positivas y negativas de forma variable y la mayoría de estas correlaciones no presentan una significancia biológica, con intervalos de confianza que comprometieron a la unidad en casi la totalidad de los resultados. Lo cual hace que no sea posible observar la progresión esperada de los parámetros hemáticos en relación al aumento del hematocrito para ambos grupos de fetos, hidróticos y no hidróticos, en los diferentes procedimientos.

## DISCUSION

El manejo intrauterino con transfusiones intravasculares ha mejorado la sobrevivencia fetal en más del 70%, tanto para fetos hidróticos como no hidróticos, sin embargo sigue siendo en muchos casos insuficiente debido a que el compromiso fetal es incierto, principalmente en fetos con datos de hidrops, y por lo tanto las respuestas a los procedimientos en algunos casos no es la esperada. En los fetos hidróticos se han observado mayores conteos de reticulocitos y posterior a la transfusión reducciones muy variables del hematocrito, que generalmente son superiores al 2% comparado con los fetos sin hidrops, en los cuales el comportamiento más estable de los parámetros hemáticos ha permitido intentar predecir la respuesta a la transfusión intrauterina e incluso determinar un pronóstico perinatal.

La elevación del volumen corpuscular medio es uno de los cambios hematológicos esperados en los fetos con eritroblastosis como resultado de la reducción en el hematocrito y la aparición de formas inmaduras en sangre periférica, al ser graficado en un diagrama de dispersión y establecer una línea de tendencia, se observa como una gráfica de correlación negativa. Secundariamente a la transfusión intrauterina intravascular por el reemplazo eritrocitario de células fetales por adultas y el bloqueo de la eritropoyesis a nivel hepático y medular con reducción de las formas inmaduras de mayor tamaño, se producirá una disminución en el volumen corpuscular medio, incluso inferior a lo esperado para el feto sano, esto permite proponer que entre más optimo sea este parámetro en la biometría pretransfusión se obtendrá un mejor porcentaje del hematocrito previo al siguiente procedimiento, que estadísticamente determinará una correlación también negativa.

Los resultados obtenidos en fetos hidróticos, aunque no permanecen de forma estable y las correlaciones obtenidas sean inferiores a lo reconocido como significancia biológica e incluso a los valores propuestos en este trabajo teniendo en cuenta lo anotado sobre la fisiopatología de este grupo de fetos, esta acorde con lo biológicamente esperado, sin embargo, contrariamente en fetos no hidróticos posterior a la primera transfusión se establecen correlaciones positivas, lo que estaría en relación con volúmenes corpusculares elevados pretransfusión y mayores porcentajes del hematocrito previos al siguiente procedimiento, que podría ser explicado por el menor número de procedimientos intravasculares y volúmenes transfundidos requeridos por este grupo de fetos, los cuales serían insuficientes para lograr el recambio eritrocitario manteniendo células fetales de mayor tamaño en circulación, pero suficientes para compensar los cambios hemodinámicos y no afectar el resultado perinatal.

Los reticulocitos son formas inmaduras producto de la eritropoyesis medular y extramedular, que van a ser observados en sangre periférica a partir de déficit de hemoglobina, alrededor de los 2gr/dl aproximadamente, consideradas como anemia fetales leves.

## Correlación de parámetros hemáticos en eritroblastosis fetal

En los recién nacidos que no han sido transfundidos intrauterinamente los recuentos de reticulocitos llegan a ser al rededor del 30 al 40% y por el contrario en fetos que han recibido transfusiones sus recuentos al nacimiento pueden ser incluso de cero por un estado de anemia hipogenerativa producto del bloqueo medular, esto mismo es observado en las muestras sanguíneas pretransfusión entre los diferentes procedimientos, en las cuales se encuentran reducciones en el recuento de reticulocitos en relación a un aumento en el porcentaje del hematocrito lo cual permitiría establecer correlaciones negativas.

Los resultados de este estudio en relación al recuento de reticulocitos en fetos hidrópicos y no hidrópicos son variables, con correlaciones positivas y negativas que conservan el mismo patrón de distribución, siendo la primera positiva, la segunda negativa y la tercera nuevamente positiva, y conservándose así entre la cuarta y quinta transfusión para fetos hidrópicos, todas las correlaciones obtenidas en este grupo de fetos mostraron significancia biológica y estadística, y para los cuales la inestabilidad de los resultados podría ser explicado por un bloqueo medular incompleto que mantendría porcentajes elevados de reticulocitos en relación a un aumento en el porcentaje del hematocrito, sin embargo para ambos grupos de fetos podría explicarse la variabilidad de los resultados por la transfusión en si misma por el número de células adultas, que al ingresar a la circulación y ser analizadas en una muestra sanguínea fetal por el Coulter mostrará un menor recuento de reticulocitos en relación a mayor porcentaje del hematocrito previo al siguiente procedimiento, observándose estadísticamente como una correlación negativa y que secundariamente a la destrucción eritrocitaria permitiría la reaparición de las formas inmaduras en sangre periférica determinando correlaciones y gráficas de tendencia positiva, en relación a una aumento del recuento de reticulocitos pretransfusión y del hematocrito previo al siguiente procedimiento.

La reducción en el conteo de reticulocitos se ha considerado un factor pronóstico para el recién nacido dada la necesidad de un mayor número de exanguíneo transfusiones posteriores al nacimiento para fetos con altos recuentos, por lo tanto la ausencia del bloqueo medular podría no llegar afectar severamente a los fetos sin datos de hidrops sin embargo para los fetos hidrópicos podría considerarse un dato determinante para la evolución durante el embarazo y posterior al parto; para evaluar la progresión del porcentaje de reticulocitos correlacionamos el hematocrito pretransfusión y el conteo de reticulocitos previo al siguiente procedimiento en nuestros pacientes donde tampoco se observo el comportamiento esperado en ambos grupos de fetos.

Adicionalmente la eritroblastosis fetal determina una trombocitopenia marcada al parecer por una tendencia de las células pluripotenciales de diferenciarse hacia la línea eritrocitaria disminuyendo el número de megacariocitos y por lo tanto una disminución general en la producción de plaquetas, secundariamente a este proceso existirá un acortamiento en el tiempo de maduración del megacariocito y una aumento en el volumen plaquetario, que en respuesta a la transfusión intrauterina disminuirá y será expresado en un diagrama de dispersión como una



## \_\_\_\_\_ Correlación de parámetros hemáticos en eritroblastosis fetal \_\_\_\_\_

línea de tendencia negativa entre el VPM pretransfusión y el hematocrito previo al siguiente procedimiento. Teniendo en cuenta los resultados muy variables obtenidos en ambos grupos es difícil intentar concluir cuales son las modificaciones del volumen plaquetario medio en relación al aumento del hematocrito en estos fetos en los cuales las respuestas medulares a la transfusión esta determinado no solo por factores inmunológicos.

## CONCLUSION

Los procedimientos intrauterinos entre ellos la cordocentesis y las transfusiones intrauterinas han permitido acercarse a un mejor entendimiento en el comportamiento fetal ante la eritroblastosis, al evaluar los parámetros hemáticos pre y post-transfusión, sin embargo a pesar de los esfuerzos realizados en múltiples estudios, aún no existen mecanismos que permitan establecer con certeza que tan efectivo va a ser el procedimiento en relación al aumento del hematocrito y la reducción del mismo entre las transfusiones.

En respuesta a esta necesidad realizamos el presente estudio, sin embargo con los resultados obtenidos no es posible determinar si alguno de los parámetros hemáticos estudiados pueda llegar a ser útil en la evaluación o seguimiento de los fetos que sean sometidos a transfusiones intrauterinas intravasculares por eritroblastosis fetal.

A lo anterior se suma la imposibilidad de establecer diferencias entre el comportamiento de fetos hidróticos o no hidróticos ante la transfusión ya que demostraron ser muy variables, esto al parecer determinado por múltiples factores como son los volúmenes transfundidos, el número de procedimientos intravasculares realizados y la severidad de la enfermedad, que hacen difícil la evaluación y seguimiento de estos fetos.

Sin embargo este es un estudio que se une al esfuerzo de muchos otros en intentar utilizar las herramientas que se tienen a la mano, en este caso la biometría hemática, para buscar mecanismos que ayuden en el manejo o la optimización del mismo en fetos con eritroblastosis fetal.

ANEXO 1.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE		
EXPEDIENTE		
EDAD		
TIPO DE SANGRE		
PARIDAD	GESTAS	
	PARTOS	
	ABORTOS	
	CESAREAS	
	ECTOPICOS	
	MOLAS VIVOS	

OBITOS

OBITOS PREVIOS		SI
		NO
CUANTOS?		
SEMANAS DE E.G AL DIAGNOSTICO		#1
		#2
		#3
		#4
CAUSA DEL OBITO?	#1	
	#2	
	#3	
	#4	

MUERTES NEONATALES TEMPRANAS (MENORES DE 7 DIAS)

EDAD GESTACIONAL	#1
	#2
	#3
	#4
CAUSA	#1
	#2
	#3
	#4

Correlación de parámetros hemáticos en eritroblastosis fetal

ISOINMUNIZACION PREVIA		SI	NO
SE APLICO RHOOGAM EN EL ULTIMO EVENTO OBSTETRICO PREVIO A LA ISOINMUNIZACION?			
LA PACIENTE TIENE ANTECEDENTES DE EMBARAZOS CON ISOINMUNIZACION Rh EN CUANTOS?			
DESARROLLO HIDROPS?			
REQUIRIO AMNIOCENTESIS?			
A QUE EDAD GESTACIONAL SE INICIARON?			
CUANTAS SE REALIZARON?			
A QUE EDAD GESTACIONAL LLEGO AL EMBARAZO?			
REQUIRIO FOTOTERAPIA?			
REQUIRIO EXANGUINEOTRANSFUSION?			
EL PRODUCTO DE ESE EMBARAZO ESTA VIVO?			
SE REALIZARON TRASNFSIONES INTRAUTERINA?			
A QUE EDAD GESTACIONAL INICIARON?			
CUANTAS SE REALIZARON?			
EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO			
REQUIRIO FOTOTERAPIA?			
REQUIRIO EXANGUINEO TRANSFUSION?			
ESTA VIVO Y SANO?			

**EMBARAZO ACTUAL**

ACS IRREGULARES	FECHA	VALOR

AMNIOCENTESIS		SI	NO

E.G	ZONA LILEY	CONDUCTA	COMPLICACION

Correlación de parámetros hemáticos en eritroblastosis fetal

**DATOS DEL RECIEN NACIDO**  
**NUMERO DE ESQUEMAS DE MADURACION PULMONAR**  
**SEMANA DE INICIO**  
**TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA ULTIMA AMNIOCENTESIS Y EL NACIMIENTO**  
**EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO**


**VIA DE PARTO**

<b>PARTO CESAREA</b>	
<b>INDICACION</b>	

**CAPURRO**  
**APGAR**  
**SILVERMAN**  
**PESO**  
**POSTERIOR AL PARTO**

<b>UCIN</b>	
<b>UCIREN</b>	
<b>DIAS DE ESTANCIA</b>	

**PARAMETROS DEL RECIEN NACIDO**

<b>HEMOGLOBINA</b>	
<b>HEMATOCRITO</b>	

**REQUIRIO FOTOTERAPIA**  
**CUANTOS DIAS REQUIRIO FOTOTERAPIA**

**SI** \_\_\_\_\_  
**NO** \_\_\_\_\_

**REQUIRIO EXANGUINEO TRANSFUSION**  
**CUANTAS EXANGUINEOTRANSFUSIONES REQUIRIO**

**SI** \_\_\_\_\_  
**NO** \_\_\_\_\_

**COMPLICACIONES DEL RECIEN NACIDO**

<b>SDRD</b>	
<b>SEPSIS</b>	
<b>NEUMONIA</b>	
<b>ENTEROCOLITIS</b>	

**EGRESO VIVO**

**SI** \_\_\_\_\_  
**NO** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_ Correlación de parámetros hemáticos en eritroblastosis fetal \_\_\_\_

	TRANSF 1	TRANSF 2	TRANSF 3	TRANSF 4	TRANSF 5
FECHA					
E.G					
CORDO					
TV					
HB					
HTTO					
VCM					
HCM					
CHCM					
ERITROCITOS					
LEUCOS					
LINFOS					
NEUTROS					
PLAQUETAS					
VPM					
ADE					
RETICULOCITOS					

**BIBLIOGRAFIA:**

1. Shumacher B, Moise K. Fetal Transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 137-155.
2. Palis J, Segel GB. Developmental biology of erythropoiesis. *Blood Reviews* 1998; 12:106- 14.
3. Weiner CP, Williamson RA, Wenstrom KD, Sipes SL, Grant S. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 546-553.
4. Stangerberg M, Legarth J, Hong Lie C, Lingiman G, Persson B. Erythropoietin concentrations in amniotic fluid and umbilical venous blood Rh immunized pregnancies. *J Perinat Med* 1993; 21: 225-234.
5. Moya F, Grannum P, Widness J, Clemons G, Copel J, Hobbins J. Erythropoietin in human fetuses with immune hemolytic anemia and hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 353-358.
6. Millard DD, Gidding SS, Socol ML, Mac Gregor SN, Dooley SL, Ney JA, Stockman JA. Effects of intravascular, intrauterine transfusion on prenatal and postnatal hemolysis and erythropoiesis in severe fetal isoimmunization. *J Pediatr* 1990; 117: 447-454.
7. Nicolaides KH, Rodeck CH, Millar DS, Mibashan RS. Fetal haematology in rhesus isoimmunization. *Br Med J* 1985; 290: 661-663.
8. Huisman M, Egberts J, Loon J. Derivated fetal hemoglobin as a marker for red cell age in the human fetus reflecting stimulated or impaired red blood cell production. *Prenat Diagn* 2001; 21: 253-258.
9. Nicolaides KH, Thilaganathan B, Rodeck CH, Mibashan RS. Erythroblastosis and reticulocytosis in anemic fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1063-1065.
10. Urbaniak SJ, Greiss MA. Rh D haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Blood Reviews* 2000; 14: 44-61.
11. Berkowitz RL, Chittkara U, Wilkins IA, Lynch L, Plosker H, Bernstein HH. Intravascular monitoring and management of erythroblastosis fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 783-795.
12. Rodeck CH, Deans A. Red cell alloimmunization. En: *Fetal Medicine Basic Science and Clinical Practice*. 1a Ed. Churchill Livingston. 1999.

13. Radunovic N, Lockwood CJ, Alvarez M, Plecas D, Chitkara U, Berkowitz R. The severely anemic and hydropic isoimmune fetus: Change in fetal hematocrit associated with intrauterine death. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 390-393.
14. Nicolaides KH, Soothill PW, Clewley WH, Rodeck CH, Mibashan RS, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunization. *Lancet* 1998; 14: 1073N1075.
15. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. En: *Pediatric Hematology. Pediatr Clin N Am* 1996; 43: 599-621.
16. Farina A, Calderoni P, Simonazzi, Canrinci P, Rizzo N. Survival analysis of transfused fetus affected by Rh-alloimmunization. *Prenat Diagn* 2000; 20:881-885