



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**Instituto Nacional de Perinatología
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

**“Resultados perinatales en embarazadas Rh
negativo aloinmunizadas: Una comparación
entre dos protocolos de manejo”**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA:

DRA. ISELA JULIANA BARRITA DOMÍNGUEZ

**DR. MARIO ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**

**DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
DIRECTOR DE TESIS**



2011



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.

AUTORIZACION DE TESIS

**“Resultados perinatales en embarazadas Rh negativo
aloimmunizadas: Una comparación entre dos protocolos de
manejo”**

Dr. Carlos Ramírez Isarraraz
Subdirector Académico y de Gestión Educativa
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Dr. Mario Estanislao Guzmán Huerta
Jefe del Departamento de Medicina Materno Fetal
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Dra. Sandra Acevedo Gallegos
Director de Tesis
Médico Adscrito al Departamento de Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

INDICE

Portada.....	I
Hoja de autorización de tesis.....	II
Índice.....	III
Resumen.....	1
Abstract.....	2
Planteamiento del problema.....	3
Marco teórico.....	4
Objetivos.....	23
Hipótesis.....	23
Justificación.....	24
Material y Métodos.....	25
Resultados.....	31
Discusión.....	35
Conclusiones.....	37
Anexos.....	38
Bibliografía.....	49

RESUMEN

Introducción: La amniocentesis y la espectrofotometría del líquido amniótico el cual es un método que ayuda a predecir indirectamente el grado de anemia fetal ha sido el manejo estándar en el protocolo en pacientes Rh aloinmunizadas, recientemente la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media es utilizado como un método no invasivo, para cuantificar la anemia fetal y decidir cuándo usar transfusión intrauterina o decidir el nacimiento del feto.

Objetivo: a) Determinar el número de procedimientos invasivos en pacientes aloinmunizadas al Rh en seguimiento con ACM y en pacientes aloinmunizadas al Rh en seguimiento con procedimientos invasivos a partir de la semana 18. b) Determinar resultados perinatales.

Material y Métodos: Un estudio de cohorte doble retrolectiva involucro a un total de 133 pacientes Rh aloinmunizadas, manejadas entre 1999 a 2010 en el Instituto Nacional de Perinatología en el servicio de Medicina Materno Fetal, constituido por dos grupos de protocolo de manejo: grupo uno integrado por 94 pacientes Rh aloinmunizadas manejadas con espectrofotometría del líquido amniótico, grupo dos integrado por 39 pacientes Rh aloinmunizadas manejadas con velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media (VPS ACM). Las variables analizadas fueron amniocentesis, cordocentesis, transfusión intrauterina, hemoglobina y peso al nacimiento, resultados perinatales y características de morfológicas. El análisis estadístico se llevo a cabo utilizando t de Student para variables cuantitativas con distribución normal, y Prueba de Fisher fue utilizada para determinar asociación. Se estableció asociación entre las variables determinándose OR. Considerándose significancia estadística $p < 0.05$ (5%).

Resultados: Los fetos manejados con velocidad del pico sistólico de la ACM tuvieron mayor hemoglobina y peso al nacimiento, así como menor riesgo de hidrops, óbito y muerte perinatal, siendo estos significativos respecto a los fetos en pacientes Rh aloinmunizadas con protocolo de manejo invasivo.

Conclusiones: Por lo que la evaluación de la anemia fetal a través de la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media es eficiente, segura, no invasiva, fácil de repetir y con resultados adecuados. Por lo tanto debe considerarse como el estándar en el protocolo de manejo no invasivo de mujeres Rh aloinmunizadas.

ABSTRACT

Introduction: Amniocentesis and spectrophotometry of the amniotic fluid which is a method that helps to predict indirectly the degree of fetal anemia has been the estándar management protocol in patients with Rh alloimmune, recently the peak systolic velocity of middle cerebral artery is used as a noninvasive method to quantify fetal anemia and intrauterine transfusion to decide when to use or choose the Birth of the fetus.

Objetive: a) Determine the number of invasive procedures in patients alloimmune Rh in monitoring patients with ACM and Rh alloimmune the follow-up invasive procedures after the 18th week. b) To identify perinatal outcomes.

Method: A double-cohort study retrospective involved a total of 133 patients alloimmune Rh, operated between 1999-2010 at the National Institute of Perinatology in Maternal Fetal Medicine Service, consists of two groups of management protocol: one group composed of 94 patients managed with Rh alloimmune spectrophotometry of amniotic fluid, composed of 39 group to patients managed with alloimmune Rh peak systolic velocity of middle cerebral artery (P SV MCA). The variables analyzed were amniocentesis, cordocentesis, intrauterine transfusion, hemoglobin and birth weight, perinatal and demographic characteristics. Statistical analysis was carried out using the test for normally distributed quantitative variables and Fisher test was used to determine association. It was established association between the variables determined OR. Considering statistical significance $p < 0.05$ (5%).

Results: Fetuses managed with peak systolic velocity of the MCA had higher hemoglobin and birth weight and lower risk of hydrops, stillbirth and perinatal death, and these significant with respect to the Rh alloimmune fetuses in patients with invasive management protocol.

Conclusion: As the assessment of fetal anemia through the peak systolic velocity of middle cerebral artery is efficient, safe, noninvasive, easy to repeat and achieved satisfactory results. Therefore be regarded as the standard management protocol noninvasive Rh alloimmune.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La complicación de los embarazos por aloinmunización al Antígeno D, nos lleva al desarrollo de anemia hemolítica en el feto, siendo la causa de anemia fetal inmune más frecuente. Se considera que tan sólo el 10% de los casos con Enfermedad Hemolítica Perinatal desarrollan anemia fetal grave que requieren transfusión intrauterina y pese a la disminución de su incidencia, sigue representando un problema perinatal.

Aunque se sabe que la aloinmunización apenas representa 0.33% de las tasas de mortalidad perinatal, se desconoce su prevalencia.⁶ En el Instituto Nacional de Perinatología se estima que la incidencia es de 50 a 60 por cada 10,000 nacidos vivos, explicando esta incidencia por ser un centro especializado de referencia a nivel nacional.

Los procedimientos diagnósticos y de seguimiento de los fetos con riesgo de anemia utilizados actualmente en la mayoría de Hospitales de tercer nivel es a través del manejo tradicional –amniocentesis y cordocentesis-, siendo invasivos, conociendo que en manos experimentadas son seguros y confiables, sin embargo con los riesgos que estos implican, bradicardia, ruptura prematura de membranas, amenaza de parto pretermino, corioamnioitis, y de otros resultados perinatales. Con el advenimiento del procedimiento no invasivo como es la medición de la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media se han logrado reducir complicaciones que se presentaban anteriormente, disminuyendo en un 70% procedimientos invasivos, teniendo estos sensibilidades, especificidades, valor predictivo positivo y negativo similares entre ambos procedimientos al realizarse por personal capacitado.

En el Instituto Nacional de Perinatología se realiza actualmente el protocolo clínico de manejo a través de la medición de la velocidad del pico sistólico máximo de la arteria cerebral media, sin embargo es importante conocer los resultados perinatales obtenidos al utilizar este actual protocolo de manejo en relación a los resultados perinatales obtenidos con el protocolo convencional, para así poder lograr homogenizar el manejo, diagnóstico y tratamiento de embarazadas aloinmunizadas de los fetos con riesgo de anemia fetal en todas las unidades de tercer nivel del país.

MARCO TEORICO

ANEMIA FETAL

Anemia es la disminución del contenido de glóbulos rojos de la sangre o del contenido de hemoglobina en los glóbulos rojos, derivando en una incapacidad para el transporte de oxígeno a los tejidos. La anemia fetal aumenta el riesgo de morbimortalidad fetal, tanto por sí misma, como por la causa que la originó.¹

Los desordenes hematológicos pueden llevar a anemia fetal y es tan implicados en aproximadamente 10 a 27% de los casos de hidrops no inmune. La anemia fetal también puede resultar de una excesiva pérdida de eritrocitos por hemólisis, hemorragia o baja producción. La anemia severa puede causar hidrops y muerte fetal.¹

Hay muchas causas de anemia fetal, se puede clasificar en inmune y no inmune (Cuadro 1). La más común es la destrucción de glóbulos rojos fetales por anticuerpos maternos, fenómeno conocido como aloinmunización. La causa primaria de aloinmunización a glóbulos rojos es la sensibilización materna al antígeno D del sistema Rhesus, que ocurre por el paso de glóbulos rojos fetales Rh(D)+ a la madre Rh (D)-.²

Cuadro 1. Causas de anemia fetal.

INMUNES
Anticuerpos Anti D
Anticuerpos contra K del sistema Kell
Anticuerpos contra Fya del sistema Duffy
NO INMUNES
Infección por Parvovirus B19, CMV
Alfa talasemia
Desordenes enzimáticos
Deficiencia de Piruvato cinasa
Deficiencia de Glucosa fosfato isomerasa

Deficiencia de G6PD

Hemorragia feto materna

Hemorragia intracraneal

Transfusión feto a feto

Desordenes mieloproliferativo transitorio

Leucemia congénita

Secuencia Kasabach-Merritt

Síndrome Blackfan-Diamond

En el Sureste de Asia homocigotos con α -thalasemia-1 (Hemoglobina de Bart) es la causa más común de hidrops fetal, en un 60-90% de los casos. Esta enfermedad, sin embargo, es más frecuente en Canadá y Norte de América debido a un incremento en el número de inmigrantes del Sureste de Asia. La Hemorragia materna masiva, definida como pérdida de mas de 150 ml, es una rara patología que pueda ocasionar anemia severa con o sin hidrops, y muerte fetal. Las enfermedades enzimáticas de las células sanguíneas como la deficiencia de glucosa fosfato isomerasa, G6PD, y Piruvato cinasa autosómica recesiva son raras condiciones que puedan causar anemia e hydrops.⁴

En el INPer, se considera adecuada la de finición antes mencionada de anemia, pero con fines prácticos se considera el riesgo a todo feto con hemoglobina menor a 10 g / dl, por lo que estos fetos son los considerados para transfusiones intrauterinas. El hidrops fetal se observa con valores mucho menores de Hb (por debajo de 5 g/dl), pero el objetivo es evitar esta complicación, y tratar al feto mientras aun se encuentre estable.

Los niveles de hemoglobina fetal cambian al avanzar la gestación. La anemia fetal está clasificada como leve (concentraciones de hemoglobina de 0.84 a 0.65 MoM para la edad gestacional), moderada (concentración de hemoglobina menor de 0.65 a 0.55 MoM) y severa (concentración de hemoglobina menor de 0.55 MoM) en base al grado de desviación de la mediana de hemoglobina fetal para la edad gestacional. La concentración de hemoglobina y la concentración en esos puntos de corte se muestran en la Tabla 1. También se ha utilizado en la literatura, lo que es una desviación estándar (DE) siendo de 1 g/dl, considerando la anemia leve cuando la hemoglobina se encuentra entre -2 y -4 desviaciones estándar, moderada entre -4 y -6 y severa aquella menor a -6 (Ajustado por

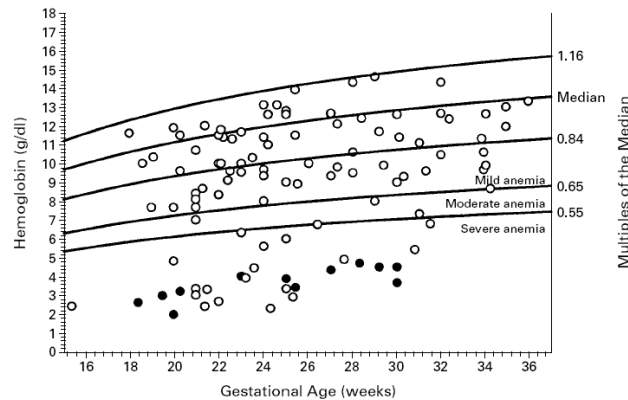
Nicolaides et al). Los diferentes rangos de hemoglobina han sido establecidos a través de muestras de sangre por cordocentesis, en 265 fetos normales, de las 18 a 40 semanas de gestación.⁵

Tabla 1. Rangos de referencia para concentración de hemoglobina en función de la edad gestacional⁶

Semanas de gestación	Múltiplos de la mediana				
	1.16	1.00 (mediana)	0.84	0.65	0.55
18	12.3	10.6	8.9	6.9	5.8
20	12.9	11.1	9.3	7.2	6.1
22	13.4	11.6	9.7	7.5	6.4
24	13.9	12.0	10.1	7.8	6.6
26	14.3	12.3	10.3	8.0	6.8
28	14.6	12.6	10.6	8.2	6.9
30	14.8	12.8	10.8	8.3	7.1
32	15.2	13.1	10.9	8.5	7.2
34	15.4	13.3	11.2	8.6	7.3
36	15.6	13.5	11.3	8.7	7.4
38	15.8	13.6	11.4	8.9	7.5
40	16.0	13.8	11.6	9.0	7.6

Rango normal 1.16-0.84 MoM.
 0.84-0.65 MoM: anemia leve
 0.65-0.55 MoM: anemia moderada
 < 0.55 MoM: anemia severa

Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, et al. Diagnosis of fetal anemia with doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 400-5.



Concentraciones de Hemoglobina en 265 fetos normales y 111 fetos que se les realizó cordocentesis. Los círculos negros indican Hidrops.

ASPECTOS FISIOPATOLOGICOS

La anemia fetal puede desarrollarse lentamente a lo largo de varios meses, asociándose una cuenta normal de reticulocitos y niveles normales de bilirrubina, y en algunos días una semana asociarse con hiperbilirrubinemia y conteo alto de reticulocitos.²

El mecanismo básico de la Enfermedad Hemolítica Perinatal es la destrucción de los glóbulos rojos fetales Rh positivos por los anticuerpos Rh materno (IgG anti-D). Los glóbulos rojos fetales sensibilizados por el anticuerpo de la madre son eliminados por el sistema retículo endotelial fetal mediante fagocitosis. Esta destrucción de glóbulos rojos produce anemia fetal, que estimula una mayor producción de hematíes y altas concentraciones de eritropoyetina fetal.

En los casos leves, el feto compensa la situación reemplazando los eritrocitos destruidos; sin embargo, en la medida que la destrucción de los glóbulos rojos sobrepasa la producción, aumentan los niveles de eritropoyetina, los recursos medulares se hacen insuficientes y comienza a ocurrir reclutamiento de hematíes primero a nivel de hígado y bazo y luego en riñones, adrenales y mucosa intestinal. Se comienzan a producir no sólo reticulocitos a nivel extramedular, sino también eritroblastos, de allí el nombre de eritroblastosis.

Este incremento de la eritropoyesis extramedular conduce a la aparición de hepatomegalia y distorsión del parénquima hepático y esplénico que a su vez lleva a la aparición de hipertensión venosa portal y umbilical y a hipoproteïnemia secundaria a insuficiencia hepática y daño endotelial. La evidencia de que la pérdida de proteínas extravasculares de vida a un defecto endotelial, posiblemente de origen hipóxico, es lo que se conoce como la "teoría del daño endotelial hipóxico", que se considera como pilar fundamental en la fisiopatología de la aloinmunización. Estas dos alteraciones conducen a la aparición del cuadro conocido como "hidropesía fetal" que tiene las siguientes manifestaciones:

1. Edema generalizado con ascitis, derrame pleural y pericárdico, edema de miembros y edema de cuero cabelludo.
2. Hepatoesplenomegalia y daño hepatocelular.
3. Insuficiencia cardíaca congestiva que contribuye a la anasarca.
4. Placenta aumentada de tamaño con edema de vellosidades placentarias y trastornos de la perfusión placentaria.

La hidropesía fetal puede ocurrir cuando la reserva funcional del sistema cardiovascular fetal no puede compensar la disminución de la hemoglobina. El resultado es un alto grado cardíaco con aumento secundario en la presión hidrostática en el sistema capilar y venoso, a lo cual se suma el compromiso de la

oxigenación tisular que conduce a una dilatación arteriolar y aumento de la permeabilidad capilar, descrito por Soothil en 1987.

Estudios previos observaron que el hidrops puede desarrollarse en fetos que presenten concentraciones de hemoglobina de 7 g/dl o menos que la media, sin embargo el uso de valores de hemoglobina por debajo de 0.55 MoM es más apropiado, porque las concentraciones de hemoglobina aumentan exponencialmente conforme avanza la edad, por lo tanto un déficit de hemoglobina de 7 g/dl puede no tener el mismo significado a las 20 semanas que a las 34 semanas.⁵

Todo esto explica la relación variable de la hidropesía con el grado de anemia fetal y aunque los fetos hidróticos están usualmente muy anémicos, algunos presentan hidropesía con niveles de hemoglobina superiores a 7 g/dl, mientras que otros no presentan hidropesía con niveles de hemoglobina de 3 a 4 g/dl.⁶

EPIDEMIOLOGIA

Se clasifica a una persona como Rh positivo a aquella que posee el antígeno D en la membrana del glóbulo rojo y como Rh negativo a aquella que carece de éste. La ausencia del antígeno D es variable según la etnia de los individuos. En poblaciones caucásicas su prevalencia es del 15% ; en chinos y japoneses es inferior al 1% ; en la raza negra oscila entre 4 y 8%, mientras que en los vascos alcanza al 33%.^{5,7}

La incidencia de la aloinmunización materna al Rh, depende de la frecuencia génica del Rh en la población de estudio. Para México se estima que aproximadamente 1% de la población indígena y cerca de 3% de la población mestiza es RhD negativo. Si no se toman las medidas de prevención correspondientes, entre 1 y 2% de estas mujeres resultaran isoimmunizadas en la etapa prenatal; aproximadamente 5 – 15% presentaran esta alteración al momento del nacimiento de su bebe, y de 3 a 6% lo harán después de un aborto. Sin embargo entre 2 y 5% de las pacientes se isoimmunizaran después de una amniocentesis o una aspiración de vellosidades coriónicas. La información sobre la enfermedad hemolítica por anti-D es escasa en México, aunque se sabe que la aloinmunización apenas representa 0.33% de las tasas de mortalidad perinatal, se desconoce su prevalencia.⁸

Desde 1968, la administración de inmunoglobulina anti D pre y posnatal a todas las embarazadas Rh negativo ha disminuido la incidencia de la enfermedad hemolítica de 45 por 10 000 nacidos a 10.2 por 10 000 en países desarrollados. La disponibilidad de la inmunoglobulina no ha eliminado el problema de la aloinmunización, ya que más de 50 antígenos irregulares de los eritrocitos están implicados en la enfermedad hemolítica neonatal y es usualmente debida a

transfusiones sanguíneas, ya que solo se realizan pruebas cruzadas para Rh y el grupo ABO.⁹ En Estados Unidos la incidencia de aloinmunización a Antígenos irregulares, se estima en 35 por 10 000 nacidos vivos. Según el centro para el control y prevención de enfermedades (CDC) en el año 2001 la sensibilización Rh afecto a 6.7 por 100 0 nacidos vivos, los cuales sumados a otras causas de aloinmunización (C, c, Kell, Kidd, Duffy, etc.), ocasionan por año más de 30 000 casos de anemia fetal debido a aloinmunización. En la mayoría de los países occidentales, su incidencia permanece estable (alrededor de 1 por 100 nacidos vivos).¹

A pesar de la introducción de la inmunoglobulina anti-D, para prevenir la aloinmunización a células sanguíneas, la enfermedad hemolítica del recién nacido continua ocurriendo debido a que carece de la profilaxis debido a aloinmunización materna contra otros antígenos de células sanguíneas para los cuales la profilaxis no está disponible, por lo que la aloinmunización sigue siendo un problema importante en varias zonas del mundo.¹⁰

ANTECEDENTES

El sistema sanguíneo Rh fue descubierto por Landsteiner y Weiner en 1940 el cual participa en la aloinmunización materna y la enfermedad hemolítica del feto y neonato (HDFN) fue descrita por primera vez por Levine y cols, en 1941.

La detección de anemia fetal puede realizarse por métodos no invasivos pero menos sensibles tales como historia obstétrica, determinación de títulos de anticuerpos en suero materno, rastreo ultrasonográfico, y estudios de Doppler fetal, terminando con métodos más invasivos; como la amniocentesis para determinar por deflexión del líquido amniótico la densidad óptica de longitud de onda de 450 nm (OD450). Bevis reconoció por primera vez que las mediciones de líquido amniótico mediante espectrofotometría aparecían cambios en la densidad óptica; como medida indirecta de las concentraciones de bilirrubina en el líquido amniótico, asociado con resultados falsos positivos y falsos negativos en aproximadamente de 10% cada uno. Las tasas de pérdidas relacionadas con la amniocentesis son reportados de 0.25 – 1 % por procedimiento, o cordocentesis para determinación directa en sangre fetal de la concentración de hemoglobina y hematocrito, así como para evaluar otros parámetros que reflejen la severidad de la anemia hemolítica (por ejemplo conteo de reticulocitos, bilirrubina sérica, o prueba de Coombs directo). El riesgo de la toma de muestra percutánea de sangre fetal depende principalmente del momento de la edad gestacional, experiencia del operador, e indicación para realizar el procedimiento, con tasa de pérdida fetal de aproximadamente 1 a 1.5%.

Liley realizó la primera amniocentesis en un humano para evaluar la bilirrubina fetal a través del análisis por espectrofotometría en una embarazada con alto riesgo de anemia, y en 1960 describió la técnica y complicaciones de la amniocentesis. En 1961, Liley describió el método mediante el cual observo cambios en la densidad óptica a una longitud de onda de 450 nm (delta OD450) para predecir la severidad de la HDN en fetos, y en 1963 realizó la primera transfusión intrauterina (intraperitoneal) en un feto anémico utilizando rayos X como guía. En 1983, la cordocentesis bajo guía ultrasonográfica fue descrita por Daffos y cols., y sigue siendo la técnica actual usada para transfusión sanguínea fetal.¹¹

Ambos la cordocentesis y amniocentesis al ser métodos invasivos implican más riesgos para la madre y el feto. Las complicaciones de la amniocentesis incluyen empeoramiento de la aloinmunización, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, bradicardia, muerte fetal, e incremento en los niveles de los anticuerpos por la hemorragia feto-materna, la cual puede aumentar la severidad de la enfermedad en un 2.3 – 17% de los procedimientos.^{12,13,14.}

SEVERIDAD DE LA ANEMIA FETAL POR ANÁLISIS DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO: AMNIOCENTESIS

La hemólisis de los glóbulos rojos fetales originada por los anticuerpos anti-D provoca un incremento de los niveles de bilirrubina en el líquido amniótico. En la Enfermedad Hemolítica Perinatal (EHP) por incompatibilidad Rh, habrá un exceso de bilirrubina según el grado de hemólisis fetal. El estudio del líquido amniótico es el que nos revela, indirectamente, el estado real de la enfermedad hemolítica en el feto.

Para la enfermedad moderada (niveles maternos anti D < 2.5 IU/ml, con adecuada historia obstétrica o títulos < 1:8), la evaluación mensual ultrasonográfica y con anticuerpos es adecuada. Cuando la concentración de anti D permanece por debajo de 5 IU/ml (< 1µg/ml) menos del 5% de los fetos afectados requerirán de exanguineotransfusión neonatal. Se puede indicar amniocentesis cuando los títulos anti D son entre 4 y 15 IU/ml (títulos > 1:32) ya que puede ocurrir anemia moderada. Se sugiere cordocentesis tempranamente (a las 18 semanas) cuando los niveles de anti D son > de 20 IU/ml.¹⁵

MÉTODO DE ESTUDIO DEL NIVEL DE BILIRRUBINA EN EL LÍQUIDO AMNIÓTICO.

Esto se logra mediante el análisis espectrofotométrico del líquido amniótico. Se efectúa la lectura en un espectrofotómetro en un rango que va de los 300-350

a los 600 -700 mili micrones de longitud de onda, en intervalos de aproximadamente 10 mili micrones entre cada lectura.

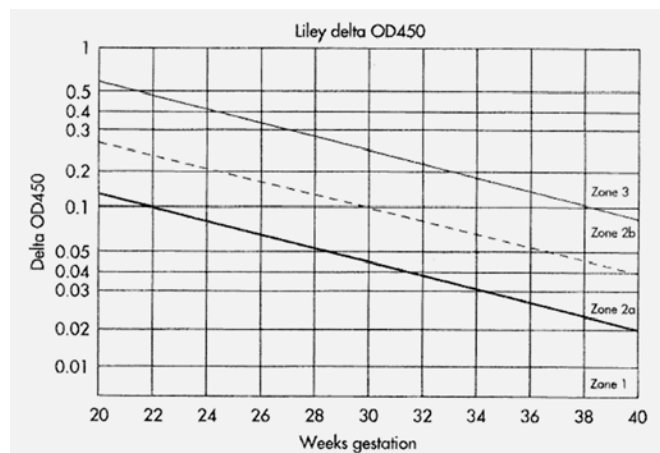
La densidad óptica (DO) diferencial a 450 nm, indica la concentración de bilirrubina en el líquido amniótico e indirectamente la concentración de hemoglobina fetal, según describió Sir W. Liley hace más de 40 años^{5,16}.

En el caso de los embarazos complicados por enfermedad hemolítica, la bilirrubina produce un pico en la longitud de onda de los 450 mili micrones y mientras más elevado es el pico, mayor es la gravedad del proceso hemolítico, no siendo así en líquido amniótico normal, siendo casi una línea recta descendente.

Esta curva se encuentra dividida en tres áreas y el valor obtenido ocupa un lugar dentro de una de las tres zonas pronósticas que tienden a disminuir a medida que aumenta la maduración plomaron. Liley desarrolló una gráfica de zonas pronósticas relacionando la DO diferencial a 450 nm con la edad gestacional del feto al momento de la amniocentesis y el daño hemolítico fetal entre las 28 y 36 semanas. Analizando la gráfica de Liley se puede inferir la magnitud del daño hemolítico fetal. El significado de las zonas pronósticas tiene el siguiente valor predictivo:

1. Zona A (I) : Feto Rh negativo o Rh positivo con enfermedad hemolítica leve.
2. Zona B baja (II): Feto Rh positivo con enfermedad hemolítica leve a moderada.
3. Zona B alta (II) : Feto Rh positivo con enfermedad hemolítica moderada a grave.
4. Zona C (III): Feto Rh positivo con enfermedad hemolítica grave (hemoglobina inferior a 9g/dl, hidrops fetal y alto riesgo de mortalidad).

Curva de Liley modificada



La gráfica de Queenan aplicadas de las 14 a 40 SDG tiene una sensibilidad para predicción de anemia fetal moderada de 83% con una especificidad de 94%, un valor predictivo positivo de 83% y Negativo de 96%¹⁷

Esta metodología presenta problemas: no puede predecir el desarrollo de anemia de causa hemolítica como en la aloinmunización al antígeno Kell o anemia de causas no inmunes y las curvas de Liley no sirven para embarazos menores de 27 semanas.

SEVERIDAD DE LA ANEMIA FETAL POR ANÁLISIS DE LA SANGRE FETAL: CORDOCENTESIS

Este procedimiento está considerado el estándar de oro, el cual, en manos experimentadas la mortalidad fetal atribuible al procedimiento es de 1.4% antes de las 28 semanas y la muerte perinatal de 1.4% después de las 28 semanas haciendo un total de 2.7%. Se asocia a una mayor frecuencia de hemorragia fetomaternal que la amniocentesis siendo de 40%, 65.5% si la placenta es anterior y 16.6% si es posterior. También se ha reportado bradicardia fetal en un rango de 3.1 a 12%. Por este motivo se recomienda su uso en situaciones donde exista una fuerte sospecha de afección grave fetal^{15,17}.

La muestra sanguínea fetal por cordocentesis mide la concentración de hemoglobina fetal, siendo una prueba que evalúa presencia o ausencia de enfermedad, usando la cordocentesis casi exclusivamente para transfusión intrauterina¹⁸

Normalmente hay un descenso de la bilirrubina a medida que la gestación progresa, debido a la progresiva maduración hepática fetal, a edades gestacionales menores el descenso es parabólico y no lineal, en las zonas de Liley alcanzando los niveles más altos entre las 22 y 24 semanas. En un estudio realizado entre las 18 y 25 semanas de edad gestacional, se encontró escasa correlación entre la DO a 450 nm y la hemoglobina fetal circulante. De ahí que los autores recomiendan efectuar el análisis de la sangre fetal obtenida por cordocentesis en aquellos casos que requieran evaluación de la anemia fetal antes de las 26 semanas de edad gestacional¹⁵.

Otra indicación de cordocentesis era cuando la ubicación de la DO a 450 nm era de 25% superior de la zona B alta o en la zona C, o si la DO 450 nm era poco fiable en el 2º trimestre del embarazo y en aquellos casos en los que tenían antes de las 26 semanas valores de anticuerpos anti-D superior a 1/128.

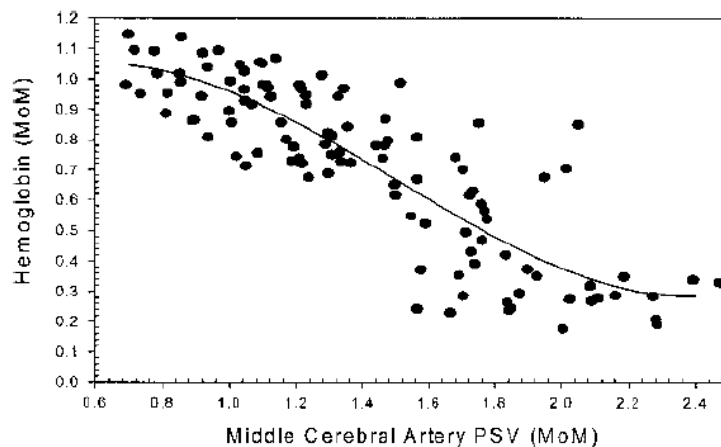
Actualmente el procedimiento se reserva a pacientes que muestran un incremento en el pico sistólico de la arteria cerebral media por arriba de 1.5 MoM con un beneficio directo que permite evaluar el hematocrito y decidir eventual transfusión¹⁶.

Estos estudios no deben realizarse antes de la semana 17 o 18 de embarazo. Antes de ese momento no se produce la muerte fetal o el desarrollo de hidrops, tal vez porque el sistema reticuloendotelial fetal es demasiado inmaduro para provocar la destrucción de los eritrocitos cubiertos de anticuerpos.

USO DE LA ULTRASONOGRAFÍA DOPPLER DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA

¿PORQUE INCREMENTA LA VELOCIDAD DE FLUJO DURANTE LA ANEMIA?

En estudios de animales se ha observado el aumento de la velocidad sanguínea en varios lechos vasculares de fetos anémicos debido a aumento del gasto cardíaco y disminución de la viscosidad sanguínea (circulación hiperdinámica), en fetos humanos anémicos, hay una relación cubica entre arteria cerebral media y la hemoglobina previa a la primera transfusión.



Regresión lineal que muestra la relación entre el pico de velocidad sistólica de la arteria cerebral media y hemoglobina. Los valores son reportados en MoM.

Todo indica que pequeñas disminuciones en la hemoglobina fetal solo ocasionan mínimos cambios en el gasto cardíaco y la viscosidad sanguínea por lo que la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media (MCA-PSV) puede estar normal o ligeramente aumentada. Cuando la anemia se vuelve severa la relación MCA-PSV y hemoglobina se vuelve lineal, y el valor de la hemoglobina puede ser exactamente medido. En cierto momento, cuando la anemia se torna más severa y el hidrops se desencadena, el gasto cardíaco se mantiene en meseta, esto explica por qué los fetos anémicos con o sin hidrops pueden tener similares MCA PSV.

Se sabe que la velocidad del flujo de un fluido es inversamente proporcional a su densidad. Si se estima la velocidad del flujo sanguíneo fetal, se podrá obtener conclusiones respecto de la densidad de la sangre, y el principal componente de su densidad es la concentración de glóbulos rojos. Hoy es posible evaluar la velocidad del flujo sanguíneo fetal mediante doppler; esta medición es posible en la arteria cerebral media porque permite el abordaje con un ángulo de insonación de 0°. ³

G. Mari reconoce la importante contribución de muchos investigadores que en los últimos 20 años han utilizado Ultrasonografía Doppler para describir la asociación entre anemia fetal y circulación hiperdinámica fetal. ¹⁹ En 1987 en el Colegio Baylor de Medicina en Houston, Texas, USA, junto con otros investigadores, estudiando los efectos de transfusión intravascular en la circulación del feto, donde se usó equipo ultrasonográfico (2D), que no tenía sistema Doppler a color; G. Mari notificó que en todos los casos de anemia fetal, las ondas de la Arteria Cerebral Media MCA (seguido de la transfusión) tenía un valor inferior a la velocidad del pico sistólico (PSV) que antes de la transfusión, informándose este concepto varios años después. ^{20,21} Se pudo obtener una señal clara y buena de este vaso colocando la muestra de volumen paralelo a la ala mayor de esfenoideas. La anatomía de la MCA sugiere que este vaso podría ser mostrado con un ángulo de cero grados y por lo tanto, la velocidad de la sangre podría medirse. Siendo capaces de confirmar en cada caso que la velocidad en anemia fetal fue mayor que la encontrada seguida de transfusión, el estudio fue presentado en la Sociedad de Investigación en Ginecología en 1990. ²² Sugiriendo que para el diagnóstico de anemia fetal, el MCA-PSV era mejor parámetro que el índice de pulsatilidad.

Varios parámetros ultrasonográficos y de doppler han sido utilizados para el diagnóstico de anemia fetal. Doron y colaboradores, compararon el doppler versus otros parámetros ultrasonográficos en 16 fetos no hidróticos con aloinmunización en el 2003 donde midieron la velocidad máxima en vena umbilical intrahepática (IHUV), la longitud del lóbulo derecho hepático el perímetro esplénico, y la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media fetal MCA-PSV, la MCA-PSV doppler fue el mejor predictor de anemia fetal (100% de sensibilidad, 100% especificidad) el cual fue propuesto por Giancarlo Mari el cual propiamente no utilizar ángulo independiente y además realizar la medición en un vaso que no requiriera corrección del ángulo, no así con los de más de bido a que no se encuentra correlación entre la evaluación Doppler y la anemia fetal, encontrándose para la IHUV (83% sensibilidad y 80% especificidad) y perímetro esplénico (66% sensibilidad y 64% especificidad) y lóbulo hepático derecho (33% sensibilidad y 90% especificidad) ²³.

En 1993 se reportó que la MCA-PSV tenía una sensibilidad del 100% para detectar fetos con anemia severa por aloinmunización pero los falsos positivos

superaban el 50% y en 1995 estos resultados fueron confirmados por Mari y cols. en uno de los primeros estudios prospectivos²⁴

Mari G, describió una fórmula donde observó la correlación entre la hemoglobina fetal y el PSV ACM para la presencia de anemia fetal. Los valores fueron expresados en múltiplos de mediana (MoM), a través de la siguiente fórmula: $y = 0.6835 + MCA-PSV MoM \times 1.2794 - 1.2885 MCA-PSV^2 + 0.2861 \times MCA-PSV^3$.

Sin embargo en el 2000 Mari y cols. realizaron puntos de corte estrictos para poder detectar al 100% fetos con anemia moderada y severa, para no perder algún feto con anemia moderada o severa que pudiera tener riesgo de hidrops y muerte, desarrollando los nomogramas respectivos de MCA-PSV en los fetos normales para la anemia, el valor de umbral óptimo de la MCA-PSV es de 1.29 MoM para anemia leve, 1.50 MoM para anemia moderada y 1.55 MoM para anemia severa según la edad gestacional. La sensibilidad de la velocidad del pico sistólico para la predicción de anemia moderada y severa en fetos sin hidrops fue del 100% (IC 95% 86-100), con una tasa de falsos positivos del 12%, el valor predictivo positivo fue de 65% y valor predictivo negativo de 100%.⁵

TABLE 3. EXPECTED PEAK VELOCITY OF SYSTOLIC BLOOD FLOW IN THE MIDDLE CEREBRAL ARTERY AS A FUNCTION OF GESTATIONAL AGE.

WEEK OF GESTATION	MULTIPLES OF THE MEDIAN			
	1.00 (MEDIAN)	1.29	1.50	1.55
	cm/sec			
18	23.2	29.9	34.8	36.0
20	25.5	32.8	38.2	39.5
22	27.9	36.0	41.9	43.3
24	30.7	39.5	46.0	47.5
26	33.6	43.3	50.4	52.1
28	36.9	47.6	55.4	57.2
30	40.5	52.2	60.7	62.8
32	44.4	57.3	66.6	68.9
34	48.7	62.9	73.1	75.6
36	53.5	69.0	80.2	82.9
38	58.7	75.7	88.0	91.0
40	64.4	83.0	96.6	99.8

Otro estudio multicéntrico realizado por Mari y cols.¹² para evaluar la factibilidad de la MCA-PSV como único método diagnóstico con intención de tratamiento de cordocentesis a fetos que necesitaran transfusión intrauterina; este estudio encontró que el *límite óptimo de MCA-PSV para identificar anemia moderada era de 1.50 MoM, con sensibilidad de 100% y un 12% de falsos*

positivos y para anemia severa 1.55 MoM con sensibilidad del 100% y falsos positivos del 15%, este estudio fue el único clasificado con nivel de evidencia 1 en una revisión sistemática de técnicas no invasivas para detectar anemia fetal debido a aloinmunización.^{26,27}

Zimmermann y cols., realizaron un estudio multicentrico con la intención de tratar en base a la tendencia de la MCA PSV.²⁸ La decisión para realizar cordocentesis se basó exclusivamente en los valores de MCA PSV y se confirmó que la medición de la MCA PSV es un método exacto para monitorear estos embarazos con riesgo de anemia fetal, con sensibilidad del 88%, especificidad del 87% VPN del 98% y VPP del 53% para anemia moderada y severa antes de las 35 semanas, se evidenció que los falsos positivos se incrementaron luego de las 35 semanas de gestación; esto al parecer al aumento del tamaño y diámetro de los vasos, además se postula que los patrones de vigilia-sueño fetal podrían aumentar el gasto cardiaco fetal. Sanin Blair y cols en un nuevo ensayo clínico mostraron en 30 fetos isoimmunizados que luego de las 35 semanas de gestación la sensibilidad de la ACM PSV fue de 66%, especificidad de 85%, VPP de 33%, y el VPN de 96%, los falsos positivos del 15% y los falsos negativos del 4% lo que indico un buen resultado para llevar estos fetos a término.²⁹

El uso del pico de velocidad sistólica de la arteria cerebral media fetal (MCA-PSV) para el diagnóstico de anemia fetal ha sido uno de los pocos descubrimientos de la medicina fetal que está cambiando el estándar de manejo de los embarazos afectados. Se realizó un estudio multicentrico en el 2005 demostrando que el 70% de los procedimientos invasivos realizados para el diagnóstico de anemia fetal no eran necesarios porque se encontraron fetos no anémicos o solo con anemia leve.¹⁰

Una de las ventajas de usar la MCA-PSV es que puede ser fácilmente medido en la mayoría de las pacientes. Ya que la mayoría de los fetos en el eje longitudinal de la cabeza en un plano transversal, el ángulo de insonación entre el haz del ultrasonido y la dirección del flujo sanguíneo puede mantenerse tan cercano a los cero grados, y por lo tanto, el pico de velocidad sanguínea puede exactamente medirse. Cuando el ultrasonografista es adecuadamente entrenado, generalmente toma de 5 a 15 minutos para hacerlo. La forma de medición descrita por Mari G, permite reproducibilidad interobservador e intraobservador.

En el INPer 2008 se realizó la estandarización de la técnica de medición de la flujometría Doppler de la arteria cerebral media fetal, en un estudio transversal, donde se encontró que para los tres observadores existió una buena concordancia con ellos mismos al realizar las mediciones.

De acuerdo con los criterios de Landis y Koch, las concordancias del observador 1 y 2 son casi perfectas, la del observador 3 es substancial; todas confiables. La variabilidad intraobservador para la velocidad sistólica pico de la arteria cerebral media: Observador 1, 2, 3 la Correlación intraclase es de 0.983, 0.922, 0.651, con

IC 95% (.951-.995), (0.772-0.979), (.022-.906) respectivamente para cada observador. Se obtuvo un grado de concordancia casi perfecto para la MCA-PSV la variabilidad interobservador la correlación intraclase de .859, con IC 95% (.587-.962), los resultados obtenidos reflejan que la técnica estandarizada para obtener las mediciones es altamente reproducible cuando se realiza por observadores capacitados.

La MCA-PSV no diagnóstica todos los casos de anemia fetal, porque en los casos de anemia leve, la velocidad no necesariamente cambia. Sin embargo, la correlación entre la hemoglobina y MCA-PSV se vuelve más exacta cuando la gravedad de la anemia incrementa.

La ultrasonografía Doppler ha sido usada en la predicción de anemia fetal en embarazos complicados por Infección por Parvovirus B19. Delle Chiaie et al encontró una correlación inversa entre las mediciones de MCA-PSV y valores de hemoglobina en fetos con riesgo de anemia fetal debido a aloinmunización sanguínea e infección fetal por Parvovirus. Un estudio multicentrico longitudinal en fetos con riesgo de desarrollar anemia por infección por parvovirus, la medición de la MCA-PSV predice anemia fetal con una sensibilidad de 94.1%. Todos los casos de anemia moderada y severa fueron detectados solo con MCA-PSV o en combinación con ecografía en tiempo real.³⁰

También puede ser una prueba útil en los casos de anemia fetal severa debido a hemorragia materno-fetal. Un incremento en la VPS ha sido reportado en los casos de hemorragia feto-materna severa y aguda, Así como también es confiable en el diagnóstico de anemia fetal después de la muerte intrauterina de un gemelo monocorionico.^{31,32}

En el INPer se realizó un estudio transversal en el 2009 sobre la eficacia de los diferentes métodos de cálculo que utilizan el pico sistólico de la arteria cerebral media para predecir anemia fetal moderada a severa. La Eficacia del método de MoM propuesto por Mari para calcular anemia moderada a severa fue de la siguiente: sensibilidad que se obtuvo fue del 33.33%, especificidad del 97.77%, VPPN del 88% VP-PP del 75%, y eficacia del 87.03%, con el Método de Desviaciones estándar propuesto por Sheier una sensibilidad del 44.44%, Especificidad del 97.77%, VPN del 89.79%, VPP del 80% y Eficacia del 88.88% y finalmente la que mayor eficacia presentó, fue la de el método de estimación de la hemoglobina fetal a través de la fórmula matemática propuesta por Mari, teniendo una sensibilidad del 88%, especificidad de 95.55%, VPN de 97.72%, VPP del 80%, eficacia del 94.44%, utilizando un programa de computadora que luego de introducir la MCA-PSV, y edad gestacional analiza y predice la anemia fetal, siendo el método más eficaz para el diagnóstico de anemia moderada a severa (ANEXO II).

RESULTADOS PERINATALES

En la literatura no contamos con suficiente evidencia acerca de los resultados perinatales; sin embargo en dos estudios realizados por Nardoza y cols en el 2005³⁷ compararon los resultados perinatales en embarazadas Rh aloinmunizadas manejadas con espectrofotometría por análisis del líquido amniótico o velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media, en sus resultados obtenidos en el grupo manejado por espectrofotometría y en el grupo manejo por velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media (VPS ACM) que necesitaron transfusión intrauterina fue de (25.7% y 24.0%); el peso al nacimiento de (33.8 y 24.0%); prematuridad (41.9% y 32.0%); tasas de cesárea de (66.2% y 64.0%); respectivamente, así como mortalidad perinatal (siendo para la mortalidad fetal de 8.1% en el grupo manejado por espectrofotometría ; 4.0% en el grupo manejado con VPS de la ACM, y muerte neonatal de 5.4% y 4.0% en los mismos grupos respectivamente), siendo similares los resultados en ambos grupos. El hematocrito neonatal fue significativamente más bajo y la necesidad de transfusión neonatal fue significativamente mayor en el grupo de espectrofotometría que en el grupo donde se utilizó VPS de la ACM. Concluyendo que los fetos manejados con ultrasonografía doppler tienen un hematocrito mayor al nacimiento y menor necesidad de transfusión neonatal, sugiriendo que este método no invasivo de monitorización para anemia fetal es la mejor elección.

En otro estudio realizado por Nardoza y cols en el 2007³⁸ donde evaluaron y compararon la mortalidad perinatal de embarazadas Rh aloinmunizadas durante un periodo de 9 años, utilizando los dos métodos de protocolo: amniocentesis o velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media, encontraron los siguientes resultados: manejaron 74 pacientes con amniocentesis y 25 con estudio doppler. La mortalidad perinatal fue significativamente mayor en las 99 Rh negativo aloinmunizadas que en pacientes no aloinmunizadas siendo 192 (12.5% vs 1% p = 0.001) y no difirió la mortalidad de acuerdo al protocolo utilizado (amniocentesis 13.5% vs Doppler cerebral 8.0%, p = 0.725). La edad gestacional y peso al nacimiento promedio manejado con amniocentesis (35.7 semanas y 2586 g) no difirió significativamente de esos manejos con Doppler. Concluyeron que la mortalidad perinatal de embarazadas Rh aloinmunizadas es alto y no difiere de los embarazos manejados a través de amniocentesis o por evaluación Doppler cerebral. Obteniendo los mismos resultados en relación a mortalidad perinatal (tanto fetal, como neonatal) con respecto al estudio realizado en el 2005.

TRANSFUSION FETAL

A raíz de la transfusión intrauterina, cambia las características de la sangre fetal, dado que en gran medida se sustituye por células adultas. Cuando se comparan las células sanguíneas del feto, con células del adulto tienen un tamaño disminuido, y rigidez celular pero con una propensión aumentada a la agregación eritrocitaria. Además las células poseen disminución en la capacidad de transporte de oxígeno comparado con las células fetales, cuando están presentes en la circulación fetal. Esto podría explicar los cambios que sufre la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media post transfusión.^{33,34}

Giancarlo Mari ha reportado que el pico sistólico de la arteria cerebral media puede diagnosticar la anemia fetal aun en fetos que han tenido una transfusión, no se conoce en qué grado cambia la composición de la hemoglobina, responsable de los cambios hemodinámicos circulatorios en los fetos transfundidos por segunda ocasión.

Stefos y Mari, en un estudio retrospectivo donde evaluaron 55 fetos con anemia fetal, donde se realizó VPS ACM antes y después de las transfusiones sanguíneas, los valores de la VPS ACM estuvieron por encima de los valores normales, y se normalizaron posterior a las primera, segunda y tercera transfusión, solo uno permaneció aumentado posterior a transfusión, los autores concluyeron que la sensibilidad es del 100% y los falsos positivos alcanzan el 12% pudiéndose aplicar para determinar el momento de la segunda y tercera transfusión.³⁵

En los casos tratados con transfusiones intrauterinas la predicción de anemia fetal grave o moderada mediante VPS ACM es menos exitosa que en los casos que no se han tratado. El índice de falsos positivos en la detección de por lo menos el 95% de fetos con anemia grave mediante MCA PSV es de alrededor del 15% tras la primera transfusión, del 40% después de la segunda y del 90% tras la tercera, esta baja posibilidad de predicción de anemia fetal mediante velocimetría Doppler después de la transfusión sanguínea intrauterina se puede atribuir en parte a alteraciones de la viscosidad sanguínea.

El MCA PSV puede ser usado para la segunda y tercera transfusión fetal, pero su punto de corte para detectar anemia severa, luego de la segunda transfusión es de 1.32 MoM a 1.69 MoM para anemia moderada; anemia severa mayor a 1.69 MoM siendo estos valores mayores que en los fetos anémicos no transfundidos, posiblemente esto se debe a que las células sean de menor tamaño y mayor rigidez, estas características cambian la viscosidad de la sangre y así la VPS ACM es un poco mayor para la hemoglobina dada. La sensibilidad en estos puntos de corte es del 100%

y la especificidad del 63% y de 94% para la anemia moderada y severa respectivamente.³⁶

PROTOCOLOS DE MANEJO

AMNIOCENTESIS DEL LÍQUIDO AMNIOTICO CON ESPECTROFOTOMETRIA

Conociendo las diferentes técnicas de manejo que existen para el diagnóstico, tratamiento y/o seguimiento de pacientes embarazadas inmunizadas, en el Instituto Nacional de Perinatología se practicaba el siguiente protocolo clínico de manejo respecto con la técnica convencional; siendo la siguiente; como se resumen en el **(Anexo IV, V y VI)**:

La paciente si en cualquiera de las determinaciones de anticuerpos irregulares se consideraba inmunizada, se realizaba lo siguiente:

- Debería ser enviada de forma inmediata a la consulta del departamento de **Medicina Materno-Fetal**.
- Si los títulos de anticuerpos irregulares eran menores de 1:16 a partir de la semana 20 se efectuaban determinaciones de los mismos cada 4 semanas con un control prenatal estricto.
- Cuando el nivel de anticuerpos irregulares alcanzara las cifras de 1:16 o mayores, y los antecedentes NO sugirieran enfermedad hemolítica grave (hidropesía fetal, óbito, transfusiones intrauterinas en embarazos previos, exanguineo-transfusiones) y no se encontraran datos de hidropesía en el estudio de ultrasonido se programaba para AMNIOCENTESIS con el objeto de realizar estudio espectrofotométrico. Dicha espectrofotometría se realizaba a partir de la semana 26 si NO había datos de enfermedad hemolítica grave. En estos casos se utilizaba la curva de Liley hasta la semana 27, a partir de la cual se utilizaba la curva de Liley modificada por Senties.
- El estudio espectrofotométrico se repetía conforme al resultado del esquema de Liley de acuerdo a:
 - Zona I repetir en 3 semanas
 - Zona II tercio inferior, repetir en 2 semanas
 - Zona III Tercio medio, repetir en 1 semana, II tercio superior y zona II se procedía a CORDOCENTESIS para determinación del estado hematológico.
- Si existían antecedentes de enfermedad hemolítica grave y/o existían datos de hidropesía en el ultrasonido, la CORDOCENTESIS para evaluación hematológica se consideraba realizarla a partir de la semana 20.
- En caso de hematocrito fetal menor a 30% y a hemoglobina menor a 10 gr/dl se procedía a transfusión intrauterina .
- En todas las pacientes inmunizadas se realizaba cardiotocografía externa semanal o a intervalos más frecuentes de acuerdo a la severidad de la enfermedad.
- Se practicaba seguimiento ultrasonográfico de acuerdo a cada caso en particular.
- A partir de la semana 32 se determinaban pruebas de madurez pulmonar.

- Al momento del nacimiento se tomaban muestras de cordón umbilical para determinación de ; G RUPO y R H, C oombs di recto, H EMATOCRITO y Bilirrubinas del recién nacido.

La conducta y el momento de interrupción del embarazo se realizaba de acuerdo al estudio espectrofotométrico y/o hematológico.

La vía de interrupción del embarazo se determinaba de acuerdo a las condiciones obstétricas.

Al término en pacientes con espectrofotometría en zona I y zona II tercio inferior. A las 37-38 semanas en pacientes con espectrofotometría en zona II tercio medio y valores hematológicos de hemoglobina por arriba de 10 g y hematocrito mayor al 30%. En todos los casos de bía tener estudio de madurez pulmonar antes de programar interrupción.

VELOCIMETRIA ULTRASONOGRAFICA DOPPLER DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA

Actualmente en el Instituto Nacional de Perinatología, se realiza el diagnóstico, seguimiento y en el mejor de los casos tratamiento en embarazadas aloinmunizadas, a través de la velocimetria ultrasonográfica doppler de la arteria cerebral media, con el siguiente protocolo clínico; como se resume en el **(Anexo IV, VII y VIII)**

Si en cualquiera de las determinaciones de anticuerpos irregulares se considera a la paciente aloinmunizadas se procederá de la siguiente forma:

- La paciente debe ser enviada en forma inmediata a la consulta de l Departamento de Medicina Fetal.
- Si los títulos de anticuerpos irregulares son menores de 1: 16 a partir de la semana 20 se efectúan determinaciones de los mismos cada 4 semanas con un control prenatal estricto.
- Cuando el nivel de anticuerpos irregulares alcance cifras de 1:16 o mayores se iniciara seguimiento con velocidad del pico sistólico máximo de la arteria cerebral media (ACM). Se realizan tres mediciones seriadas semanales a partir del diagnóstico para observar la tendencia; si las mediciones se mantienen estables en el área de NO anemia, se espaciaran las mediciones cada dos semanas. En caso de que los valores de velocidad del pico sistólico máximo de la ACM queden por arriba de 1.50 MoM para la edad gestacional, o los valores de la hemoglobina por debajo de 0.65 MoM para la edad gestacional, se decide la realización de CORDOCENTESIS. Si el resultado de la cordocentesis indica Rh positivo en el feto y niveles de hemoglobina fetal por debajo de 0.65 MoM para la edad gestacional, se

realiza transfusión intrauterina. Posteriormente al procedimiento se continúa vigilancia con Doppler de la ACM fetal semanal para decidir el intervalo para la siguiente transfusión.

- En todas las pacientes inmunizadas con anemia corroborada por cordocentesis que requiera transfusión intrauterina se realiza cardiotocografía externa a partir de la semana 27 antes y después del procedimiento para evaluar actividad uterina y presencia de datos ominosos tales como patrón sinusoidal de la frecuencia cardíaca fetal, trazo silente o descensos profundo y repetidos de la frecuencia cardíaca fetal.
- Se practica seguimiento ultrasonográfico para evaluar datos de hidrops y Doppler de la arteria cerebral media a intervalos de dos semanas o más frecuentemente de acuerdo a cada caso en particular.
- A partir de la semana 32 se puede determinar madurez pulmonar (en casos seleccionados en los que se encuentre plenamente justificado).
- Se iniciará esquema de inductores de madurez pulmonar de acuerdo a la norma del Instituto.
- Al momento del nacimiento se toman muestras de cordón umbilical para determinación de: grupo y Rh, Coombs directo, hematocrito y bilirrubina del recién nacido.

La conducta y el momento de interrupción del embarazo se realizará de acuerdo al comportamiento del pico sistólico máximo en la ACM.

La vía de interrupción del embarazo se determinará de acuerdo a las condiciones fetales y obstétricas (a término en paciente que se mantengan todo el embarazo con VPS en la ACM por debajo de 1.50 MoM para la edad gestacional y hemoglobina calculada por arriba de 0.65 MoM para la edad gestacional y en pacientes con embarazo de 34 semanas o más que presenten VPS en ACM por arriba de 1.50 MoM para la edad gestacional y hemoglobina fetal por debajo de 0.65 MoM para la edad gestacional).

OBJETIVO GENERAL

- Determinar el número de procedimientos invasivos en pacientes aloimmunizadas al Rh en seguimiento con ACM y en pacientes aloimmunizadas al Rh en seguimiento con procedimientos invasivos a partir de la semana 18 y resultados perinatales

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar las características demográficas en embarazadas Rh aloimmunizadas en seguimiento con ACM y embarazadas Rh aloimmunizadas en seguimiento con procedimientos invasivos.
- Determinar el número de amniocentesis en pacientes aloimmunizadas al Rh en seguimiento con ACM y en pacientes aloimmunizadas al Rh en seguimiento con procedimientos invasivos a partir de la semana 18.
- Determinar el número de cordocentesis en pacientes aloimmunizadas al Rh en seguimiento con ACM y en pacientes aloimmunizadas al Rh en seguimiento con procedimientos invasivos a partir de la semana 18.
- Determinar el número de transfusiones intrauterinas en pacientes aloimmunizadas al Rh en seguimiento con ACM y en pacientes aloimmunizadas al Rh en seguimiento con procedimientos invasivos a partir de la semana 18.
- Determinar los resultados perinatales en pacientes aloimmunizadas al Rh en seguimiento con ACM.
- Determinar los resultados perinatales en pacientes aloimmunizadas al Rh en seguimiento con ACM.
- Comparar los resultados perinatales en pacientes aloimmunizadas al Rh en seguimiento con ACM y en pacientes aloimmunizadas al Rh en seguimiento con procedimientos invasivos.

HIPOTESIS

El número de procedimientos invasivos en pacientes aloimmunizadas al Rh en seguimiento con ACM es menor en comparación con el número de éstos en pacientes en seguimiento con procedimientos invasivos a partir de la semana 18 semanas de gestación.

Los resultados perinatales diversos en pacientes aloimmunizadas al Rh en seguimiento con ACM no son mayores en relación con aquéllas que se siguen con procedimientos invasivos

JUSTIFICACION

La aloinmunización materna al Rh continua siendo un problema de salud pública; para México se estima que aproximadamente 1% de la población indígena y cerca de 3% de la población mestiza es Rh D negativo. La anemia fetal puede causar Hidrops y muerte fetal por lo que representa reto en la Medicina Fetal. Los costos derivados de la atención perinatal que incluyen el seguimiento prenatal con procedimientos invasivos como la amniocentesis y la cordocentesis, la atención neonatal de los recién nacidos anémicos en unidades de terapia de alta especialidad, así como los tratamientos o manejos a niños con presencia de discapacidades son muy altos. Las complicaciones como son la morbilidad y mortalidad que se presentan de esta patología son devastadoras, ocasionando la muerte fetal o neonatal temprana.

El Diagnóstico de anemia fetal puede plantearse en el contexto del estudio de un hidrops o ante la existencia de una patología que puede causar anemia fetal. En el primer caso se trata de confirmar que el hidrops esta causado por anemia. En el segundo supuesto se trata de realizar el seguimiento adecuado de la patología para diagnosticar y tratar la anemia antes que se desarrolle hidrops. Reconocer el diagnóstico de anemia fetal, las tasas de supervivencia pueden exceder el 90% si la anemia se diagnostica y trata con transfusiones intrauterinas de manera oportuna.

Sin embargo a pesar de las grandes ventajas de la prueba no invasiva, no ha ganado amplia aceptación, debido principalmente a una experiencia limitada con el procedimiento. En el Instituto Nacional de Perinatología se ha realizado manejo tanto convencional utilizando amniocentesis del líquido amniótico, cordocentesis, así como la medición de la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media (VPS ACM), sabemos que es en la actualidad la mejor técnica para evaluación de embarazadas aloinmunizadas; por ser un método no invasivo. En el Instituto se cuenta con médicos capacitados, entrenados y estandarizados para la realización de los procedimientos, así como recursos materiales y financieros, sin embargo no contamos con resultados perinatales a través de estos protocolos clínico de manejo de embarazadas aloinmunizadas. Es por lo anterior importante conocer acerca de los resultados perinatales obtenidos tanto por manejo convencional y a través de la evaluación del VPS de la ACM, motivo por el cual se decidió realizar esta investigación para obtener y analizar las experiencias en nuestra población

MATERIAL Y METODOS

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿El número de procedimientos invasivos en pacientes aloimmunizadas al Rh en seguimiento con ACM es menor en relación con aquellas en seguimiento con procedimientos invasivos a partir de la semana 18 sin incrementar los resultados perinatales adversos?

DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte doble retrolectiva.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Embarazadas atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes para control prenatal Rh negativo de Marzo de 1999 a Abril de 2010.

UNIDADES DE OBSERVACION

Expedientes de pacientes con embarazos Rh negativo aloimmunizadas que recibieron atención en el servicio de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología de marzo de 1999 a abril de 2010.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Expedientes de pacientes embarazadas Rh negativo aloimmunizadas en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes durante el periodo de estudio de marzo de 1999 a abril de 2010.
- Expediente de los recién nacidos de madres aloimmunizadas que fueron manejados en el servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes durante el periodo de estudio de marzo de 1999 a abril de 2010.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- Pacientes con expedientes en los cuales no esté consignado alguno de los datos de interés.
- Embarazos gemelares.
- Embarazadas con presencia preeclampsia .

CALCULO DE LA MUESTRA

$$n = \frac{[Z\alpha * \sqrt{2p(1 - p)} + Z\alpha * \sqrt{p1(1 - p1) + p2(1 - p2)}]^2}{(p1 - p2)^2}$$

En donde:

El nivel de riesgo será de 0.05, con un poder estadístico del 80%

- **n** = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- **Z α** = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- **Z β** = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- **p1**= Valor de la proporción en el grupo de referencia
- **p2**= Valor de la proporción en el grupo de la nueva técnica
- **p**= Media de las dos proporciones

$$p = \frac{p1 + p2}{2}$$

Son 90 pacientes por cada grupo.

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Manejo por velocimetria ultrasonografica doppler de la arteria cerebral media para determinar anemia

Definición conceptual. Método de evaluación ultrasonográfica de la velocimetria doppler de la arteria cerebral media para determinación de anemia fetal.

Definición operacional. Medida de la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media por doppler para determinar grado anemia fetal por medio del cálculo computarizado utilizando la fórmula propuesta por Mari (anexo 2) . Considerando 10gr/dl como punto de corte de anemia fetal moderada a severa.

Escala de medición: Realizada / No realizada

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Manejo por amniocentesis de liquido amniótico para espectrofotometría para determinar anemia fetal

Definición conceptual: Método de evaluación del líquido amniótico para la determinación directa de bilirrubina por DO en una longitud de onda 450 nm, a través de amniocentesis para determinación de anemia fetal.

Definición operacional: Procedimiento para determinar niveles en líquido amniótico de bilirrubina midiendo el cambio de la densidad óptica en una longitud de onda de 450 nm (ΔOD_{450}). Graficadas en la curva de Li ley para diagnosticar anemia fetal moderada a severa

Escala de medición: : Realizada, No realizada

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

RESULTADOS PERINATALES

Muerte fetal

Definición conceptual: Muerte fetal después de las 20 semanas de gestación o en pesos mayores o iguales a 500 g.

Definición operacional: Muerte fetal que ocurre después de las 20 semanas de gestación.

Escala de medición: Presente o ausente

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Muerte neonatal

Definición conceptual: Muerte del recién nacido ocurrida dentro de los 28 días de vida extrauterina.

Definición operacional: Muerte del recién nacido ocurrida dentro de los 7 días de vida extrauterina.

Escala de medición: Presente o ausente

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Sepsis neonatal

Definición conceptual: Síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, la cual se confirma al aislarse en el hemocultivo algún microorganismo y se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida.

Definición operacional: Diagnóstico realizado por médico Neonatólogo y constatado en el expediente clínico.

Escala de medición: Presente o Ausente

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Hidrops

Definición conceptual: Acumulación de líquido en dos o más cavidades serosas, destacando la ascitis y el derrame pleural y/o pericárdico, siendo un edema subcutáneo en el feto.

Definición operacional: Diagnóstico ultrasonográfico realizado por médico Materno- Fetal presentando el feto acumulación de líquido en dos o más cavidades serosas, destacando la ascitis y el derrame pleural y/o pericárdico.

Escala de medición: Presente o Ausente

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Amniocentesis

Definición conceptual: Procedimiento que se realiza mediante inserción de una aguja hueca a través de la pared abdominal dentro del útero para extraer líquido amniótico – 20 ml – del saco que rodea al feto.

Definición operacional: Número de procedimientos realizados a los fetos que presentaron títulos de anticuerpos igual o mayor a 1:8 o 1:16, el cual se obtuvo de los expedientes de las madres no inmunizadas.

Escala de medición: Unidad.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Cordocentesis

Definición conceptual: Punción realizada a nivel de la vena umbilical del feto para extracción de sangre para determinar presencia de anemia fetal.

Definición operacional: Número de procedimientos realizados a los fetos que presentaron anemia fetal moderada y/o severa de acuerdo a las curvas de Liley o Hemoglobina menor a 0.64 MoM, el cual se obtuvo de los expedientes de las madres no inmunizadas.

Escala de medición: Unidad

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Transfusión intrauterina

Definición conceptual: Recuperación celular de Glóbulos rojos y plaquetas para proporcionar aumento inmediato en la entrega de oxígeno a los tejidos a través de

la punc ión d e l a v ena u mbilical d el feto en l a c ual s e i ntroduce s angre o componentes de la misma al torrente sanguíneo.

Definición operacional: Numero de procedimientos invasivos intrauterino realizado por médicos Materno-Fetal en fetos que presentan anemia moderada y/o severa, obtenido en el expediente de los recién nacidos.

Escala de medición: Numérica

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

1. Se r evisaran l a t otalidad d e l os ex pedientes c línicos de l as pac ientes aloinmunizadas l as c uales h ayan s ido ev aluadas c on pr otocolo c línico d e manejo a través de amniocentesis del liquido amniótico por espectrofotometría (como control histórico), y aquellas evaluadas por el protocolo clínico mediante velocimetria ultrasonográfica doppler de la arteria cerebral media, de acuerdo a los criterios de selección antes mencionados, siendo de 90 pacientes para cada grupo.
2. Se revisaran los expedientes de los recién nacidos en los cuales se obtendrán la variables respecto a los resultados perinatales y c aracterísticas obstétricas del feto.
3. El l istado d e c asos serán obtenidos mediante l as l ibretas d e citas q ue s e manejan en el servicio de M edicinan M aterno – Fetal, du rante l e periodo d e 1999 a 2010.
4. Los d atos obtenidos de l os pac ientes – características dem ográficas – y neonatos (ANEXO III) se v aciaran a l a hoj a electrónica del SPSS 17. 0 codificados y posteriormente cada uno de los datos de las variables se realizara el análisis de los datos.

ANALISIS ESTADISTICO

1. Se r ealizara es tadística des criptiva de l as c aracterísticas dem ográficas y obstétricas de ambos g rupos, e mbarazadas aloinmunizadas manejas c on amniocentesis de liquido amniótico y velocimetria ultrasonográfica doppler de la arteria cerebral media y se det erminaran m edia, m ediana para v ariables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas.
2. Se pr esentaran t ablas y gráficos para de scribir variaciones y promedios respectivamente.
3. En la comparación de ambos m anejos c línicos para s aber s i ex isten diferencias estadísticas en los resultados perinatales se utilizara ji cuadrado si las f recuencias es peradas s on s uficientemente g randes, s i l as f recuencias esperadas son menores a 3 podemos utilizar Test de Fisher o Corrección de Yates c uando l as f recuencias es peradas s on m enores de 5. Si l a s

distribuciones son paramétricas utilizaremos T de Student para comparación de variables cuantitativas.

4. Se considerara significativa con una $p < 0.05$.
5. Se utilizara el programa estadístico SPSS versión 17.0 para dicho análisis

ASPECTOS ETICOS:

No fue necesario de bido a que se recolecto la información directamente de l expediente clínico.

El presente estudio no presento riesgo adicional para ninguno de los participantes (riesgo menor al minimo). Sin embargo, se efectuaron las acciones necesarias para proteger la identidad de las pacientes, además de mantenerse en custodia la base de datos original. La realización de este estudio no afecto el manejo recomendado por el medico tratante para las distintas condiciones que presentaron las pacientes del estudio.

RESULTADOS

Se realizó la revisión de una doble cohorte retrolectiva integrada por dos grupos de protocolo de manejo de pacientes Rh aloimmunizadas, el estudio incluyó 138 mujeres embarazadas Rh negativas aloimmunizadas en el Instituto Nacional de Perinatología en el servicio de Medicina Materno Fetal entre 1999 y 2010, de las cuales fueron eliminadas 5 pacientes debido a que 2 no contaban con expediente completo, 2 no presentaron resolución del embarazo en el INPer y 1 era gemelar, incluyéndose para dicho análisis un total de 133 pacientes. Únicamente pacientes con anticuerpos anti-D mayor de 8 fueron incluidas. Fueron divididas en 2 grupos: El grupo uno consistió en 94 mujeres embarazadas aloimmunizadas quienes se manejaron con Espectrofotometría de Líquido Amniótico; el grupo dos de 39 mujeres embarazadas aloimmunizadas quienes fueron manejadas con Velocidad del Pico Sistólico de la Arteria Cerebral Media (VPS ACM) fetal.

Las siguientes variables fueron analizadas en los dos grupos de manejo clínico: Realización de Transfusión intrauterina, cordocentesis, amniocentesis, edad gestacional al nacimiento, peso fetal al nacimiento, hemoglobina al nacimiento, edad gestacional de ingreso al protocolo clínico, óbito, muerte neonatal (en los primeros siete días al nacimiento), fetos que desarrollaron hidrops y Sepsis.

Durante el periodo de estudio, de un total de 74 amniocentesis que fueron realizadas, la mayoría de las pacientes tuvo una amniocentesis (18 pacientes), a 5 pacientes se les realizó dos amniocentesis, a 6 pacientes 3 amniocentesis, a 5 pacientes 4 amniocentesis, a una paciente 5 amniocentesis y a otra 6 amniocentesis. No hubo complicaciones relacionadas a la amniocentesis. Este procedimiento fue realizado en el 74/94 (78%) de las pacientes que se manejaron con Espectrofotometría del líquido amniótico, y siendo del 0% en el grupo que se maneja con velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral.

Se realizaron 47% (45/94) transfusiones intrauterinas en el grupo de manejo con Espectrofotometría del líquido amniótico y 20.51% (8/39) en el grupo de manejo con velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media, siendo significativo (47% vs 20.51% $p=0.003$) el número de procedimiento realizado en el grupo de manejo invasivo.

Tabla 1 . Resultados de 133 mujeres embarazadas Rh alógenizadas quienes fueron manejadas con Espectrofotometría de Líquido Amniótico o Velocimetría Doppler de la Arteria Cerebral Media Fetal.

	Grupo de Espectrofotometría n = 94	Grupo de Velocimetría Doppler VPS ACM n = 39	Valor de p
Amniocentesis	74 (78%)	0 (0%)	
Cordocentesis	99	31	
Transfusión intrauterina	45 (47%)	8 (20.51%)	0.003 *
Edad gestacional al nacimiento	34.6 SDG	36.6 SDG	
Peso al nacimiento	2173 g	2538 g	0.001 †
Hemoglobina al nacimiento	10.7 gr/dl	13.2 gr/dl	0.002 †
Edad gestacional de ingreso al protocolo	23.5 SDG	26.1 SDG	

† Se utilizó T de Student. * Prueba de Fisher. P significativa < 0.05

La mortalidad perinatal fue mayor y estadísticamente significativa ($p = 0.03$) en el grupo manejado por espectrofotometría, respecto al manejado por velocidad del pico sistólico de la Arteria Cerebral Media, con un OR de 5.80 e IC 95% (0.791-42.66) para Óbito y no teniendo diferencia estadísticamente significativa respecto a la muerte neonatal entre ambos protocolos de manejo, con un OR de 3.05 IC (0.360-25.72) para el grupo manejado por espectrofotometría. Tabla 2.

Tabla 2. Mortalidad perinatal en pacientes aloimmunizadas Rh negativo de acuerdo al protocolo de manejo.

	EFA		VPS- ACM		<i>p</i>	OR	IC 95%
	n	%	n	%			
Mortalidad Perinatal	21/94	22.34	2/39	5.12			
Óbito	14/94	14.89	1/39	2.56	0.032	5.80	(0.791-42.66)
Muerte neonatal	7/94	7.44	1/39	2.56	0.261	3.05	(0.360-25.72)

EFA. E espectrofotometría de l Lí quido Amniótico. **VP S-ACM. V** elocidad d el pico sistólico de la Arteria Cerebral Media. **P** significativa < 0.05

Hubo u n t otal d e 2 9 c asos de H idrops f etal entre l as 133 em barazadas aloimmunizadas (22 en el g rupo m anejado c on E spectrofotometría del l íquido amniótico y 3 en el g rupo m anejado c on v elocidad del pi co s istólico, s iendo estadísticamente s ignificativo (*p* 0.026) en el g rupo m anejado c on Espectrofotometría. Teniendo el grupo de la Espectrofotometria un OR de 3.66 IC 95% (1.029-13.06) d e p resentar h idrops, r especto al g rupo m anejado c on velocidad del picos sistólico de la arteria cerebral media. (Tabla 3).

Tabla. 3 Resultado perinatal en pacientes aloimmunizadas Rh negativo de acuerdo al protocolo de manejo.

	EFA		VPS- ACM		<i>p</i>	OR	IC 95%
	n	%	n	%			
Hidrops	22/94	23.40	3/39	7.69	0.026	3.66	(1.029-13.06)
Sepsis	7/94	7.44	0/39	-	0.082	6.77	(0.377-107.97)

EFA. E espectrofotometría de l Lí quido Amniótico. **V PS-ACM. V** elocidad d el pico sistólico de la Arteria Cerebral Media. **P** significativa < 0.05

En cuanto a las características demográficas, la edad materna promedio de las pacientes no inmunizadas y manejadas con espectrofotometría del líquido amniótico fue de 30.1 años (rango de 16 a 41 años), y las mujeres no inmunizadas con una edad promedio de 28.6 años (rango de 20 a 40 años), no encontrando diferencias significativas. La paridad en el grupo manejado con espectrofotometría fue de 4 (rango de 2 a 9) y en el grupo del protocolo clínico a través de la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media fue de 3 (rango de 1 a 6).

Tabla.4 Características Demográficas de 133 embarazadas no inmunizadas manejadas con EFA y VPS-ACM		
Características	EFA n = 94	VPS- ACM n = 39
Edad materna		
Promedio	30.1	28.6
Rango	16-41	20-40
Paridad		
Mediana	4	3
Rango	2-9	1-6

EFA. Espectrofotometría de Líquido Amniótico. VPS-ACM. Velocidad del pico sistólico de la Arteria Cerebral Media.

DISCUSION

En este estudio, la mortalidad perinatal fue mayor en pacientes aloimmunizadas manejados con espectrofotometría del líquido amniótico y velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media, que la reportada por otros en Canada, Oslo, Carolina del Norte, y en el estudio realizado por Nardoza en 2007. (38).

Durante el siglo XX la aloimmunización al Rh fue reconocida clínicamente, la fisiopatología fue comprendida, el tratamiento fue establecido, y medidas preventivas fueron creadas para eliminar dicha patología. Desafortunadamente la incidencia de esta enfermedad disminuye de forma muy baja en ciertos países, en parte debido a que carecen de información médica, y en parte debido a el alto costo del medicamento usado para prevenirla. (Gammaglobulina anti-D).

La resolución del embarazo tempranamente es importante, antes que la anemia fetal severa conduzca a una significativa morbi-mortalidad perinatal. Los fetos de mujeres inmunizadas tuvieron tasas elevadas de mortalidad perinatal en el grupo manejado con espectrofotometría del líquido amniótico, siendo significativo respecto al grupo manejado con velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media, siendo de acuerdo al manejo de protocolo clínico, sin embargo en otros estudios realizados por Nardoza 2005 y 2007 la mortalidad perinatal no difirió de acuerdo al protocolo utilizado. La prematuridad fue mayor en los fetos manejados con espectrofotometría del líquido amniótico (34.6 SDG) que en el grupo manejado con velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media (36.6 SDG), y probablemente contribuya a la mayor mortalidad y morbilidad observada en el grupo manejado por espectrofotometría del líquido amniótico. Otra variable importante a considerar es el bajo peso; menor de 2500 g, que fue estadísticamente significativo en el grupo con manejo a través de espectrofotometría (2173 g en promedio vs 2538 g) respecto a los manejados por velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media, esto muy probablemente relacionado a que las semanas de gestación promedio a la que nacieron estos fue de 36.6 semanas.

El peso promedio y hemoglobina al nacimiento en embarazadas aloimmunizadas manejadas con amniocentesis (2173 g y 10.7 g/dl) difiere significativamente de esos manejados con velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media (2538 g y 13.2 g/dl). Los fetos de mujeres embarazadas manejadas con velocimetría de la arteria cerebral media, sin embargo, tienen una mayor hemoglobina al nacimiento que esos manejados a través de la espectrofotometría del líquido amniótico.

De acuerdo al protocolo de manejo realizado en la Institución, hubo diferencia significativa en relación a las transfusiones intrauterinas realizadas en

el grupo de manejo a través de la espectrofometría vs velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media (45 (47%) vs 8 (20.51%) p 0.003).

A pesar de importantes avances técnicos y con protocolos actuales de manejo disponibles, los fetos de mujeres inmunizadas siguen estando sujetos a riesgos considerables, por lo tanto la prevención del feto para que no presente enfermedad hemolítica es esencial. El primer paso es el uso de gamma globulina anti-D de acuerdo a las recomendaciones de la organización mundial de la salud. Una educación médica adecuada son también importantes no solamente para implementar una prevención, sino también para garantizar un manejo obstétrico óptimo. Mientras que los sistemas de salud pública deben garantizar la constante y adecuado suministro de inmunoglobulina a todas las mujeres que lo necesitan, los médicos son responsables para su prescripción correcta para asegurar la prevención de enfermedad al Rh. La planificación familiar también debe ser ofrecida a las mujeres inmunizadas, ya que la severidad de la enfermedad hemolítica aumenta con embarazos consecutivos.

La principal limitación de este estudio es el pequeño número de pacientes incluidas en el grupo del segundo periodo de estudio – manejo clínico a través de velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media -. Sin embargo lo que le da fuerza a nuestro estudio es el número total de pacientes aloinmunizadas (133) la cual es amplia comparada a otras publicaciones. De los puntos que favorecen este estudio es que es dirigido específicamente para comparar los resultados perinatales de los tratados con protocolo clínico a través de espectrofotometría del líquido amniótico o velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media en nuestro hospital, por un largo periodo de tiempo, información no prevista en otras unidades hospitalarias, y pocos estudios publicados mundialmente.

Los resultados de este estudio pudieran tener un sesgo temporal, ya que las embarazadas aloinmunizadas en los dos grupos de protocolo clínico fueron manejados en diferentes tiempos.

CONCLUSIONES

Los descendientes de mujeres Rh aloinmunizadas manejadas con los protocolos clínicos a través de espectrofotometría del líquido amniótico o velocidad del pico sistólico diastólico fueron respecto a peso al nacimiento, hemoglobina al nacimiento, presencia de hidrops, transfusiones intrauterinas y óbito, ya que las mujeres Rh aloinmunizadas que fueron manejadas con velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media tuvieron descendientes con una mayor hemoglobina y peso al nacimiento y bajas tasas de transfusiones intrauterinas, así como menos tasas de óbitos e hidrops que en aquellas manejadas con espectrofotometría del líquido amniótico. Estos son hallazgos positivos y favorecedores para nuestra investigación, ya que en los estudios publicados y de acuerdo a los conocimientos que se tienen los resultados perinatales no difieren respecto al tipo de protocolo de manejo clínico utilizado, sino que la importancia radica en que uno es invasivo y otro no.

Por lo que la evaluación de la anemia fetal a través de la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media es eficiente, segura, no invasiva, fácil de repetir y con resultados inmediatos. Por lo tanto debe considerarse como el estándar en el protocolo de manejo no invasivo de mujeres Rh aloinmunizadas.

ANEXOS

ANEXO I

TECNICA DE MEDICION DE ARTERIA CEREBRAL MEDIA

La paciente será colocada en semifowler, ligeramente inclinada sobre su lado izquierdo. Las mediciones se obtienen con una frecuencia cardiaca fetal de 120 a 160 latidos por minuto, en ausencia de movimientos maternos y fetales.

La arteria cerebral media se visualiza en un plano transverso del cráneo fetal. La cabeza fetal se observa inicialmente en el corte axial utilizando para las mediciones biométricas, posteriormente se realizan cortes más caudales hasta llegar a la base del cerebro. Inmediatamente debajo de los tálamos, se observa una pulsación redondeada ligeramente ecogénica, la cual corresponde al polígono de Willis, se aplica Doppler color.

La arteria cerebral media se ramifica del polígono de Willis hacia ambos lados, y se continua en dirección antero-lateral hacia las órbitas, a nivel del hueso esfenoides. Se magnifica la imagen de tal forma que la arteria cerebral media ocupe el 50% de la imagen. La ventana se coloca en el tercio proximal de la arteria cerebral media, a 2 mm de su origen de la arteria carótida interna. Las velocidades de flujo sanguíneo se miden con un ángulo de insonación lo más cercano a cero grados. La frecuencia de repetición de pulsos que se utiliza es de 4 a 6 kHz, el filtro de pared se establece en 120 Hz. Se realiza el cálculo a partir de cinco ciclos cardiacos y se almacena la imagen, el análisis se realiza automáticamente por el equipo de ultrasonido a partir de la imagen almacenada. Los índices velocimétricos se calculan a partir de la media de los valores. El promedio de intensidad espectral para el Doppler pulsado y Doppler color es constantemente menor en 100 mW/cm².



- 1.- El feto necesita estar en reposo (sin movimientos corporales o respiratorios)
- 2.- Debe identificarse el polígono de Willis debe ser localizado con Doppler color.
- 3.- Debe enfocarse el área de la Arteria Cerebral Media con un

zoom del 50% y visualizarse en todo su trayecto.

4.-El volumen muestra se coloca a 1 mm después del origen de la arteria cerebral media a 2 cm de la arteria carótida interna

5.- El angulo de isonación debe ser lo más cerca posible a los cero grados.

6.- Se debe repetir la medicón 3 veces.

ANEXO II
FORMULA PROPUESTA POR MARI G. PARA DETERMINAR HEMOGLOBINA FETAL MEDIANTE VELOCIDAD DEL PICO SISTOLICO DE LA ARTERIA CEREBRAL.

IDENTIFICACIÓN DE ANEMIA FETAL POR MCA-PSV		
Conversión		Ingresar
Hemoglobina (Hgb) en g/L	12	g/L
		1.2
		g/dL
Datos		Ingresar
Se está evaluando un feto para anemia, utilizando el Doppler de la Arteria Cerebral Media?	Y	-):-):-)
Semanas de gestación	25	SDG
Velocidad Sistólica Máxima de Arteria Cerebral Media (MCA-PSV) en cm/seg	45	cm/seg
Cálculos		Resultado
Datos completos?	Yes	
Evaluación apropiada?	Yes	-):-):-)
Mediana esperada de Hgb fetal en g/dL utilizando la ecuación de Mari et al.	12.2	g/dL
Mediana esperada de Hgb fetal en g/dL utilizando la ecuación JMP	12.1	g/dL
Mediana esperada de MCA-PSV en cm/seg utilizando la ecuación de Mari et al.	31.8	cm/seg
Mediana esperada de MCA-PSV en cm/seg utilizando la ecuación JMP	31.9	cm/seg
MCA-PSV como MoM de la ecuación de Mari et al.	1.41	MoM esperados de MCA-PSV
Hemoglobina fetal estimada como MoM	0.72	MoM esperados de Hgb
Indica una anemia...	Leve	
Predicción de Hgb basada en MoM predecido	8.8	g/dL
0		Severa
0.55		Moderada
0.65		Leve
0.84		Ninguna

ANEXO III
FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS
Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinoza de los Reyes
Departamento de Medicina Materno Fetal

**RESULTADOS PERINATALES EN FETOS ANEMICOS DE EMBARAZADAS
ALOINMUNIZADAS MANEJAS CON VELOCIDAD DEL PICO SISTOLICO DE
LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA O AMNIOCENTESIS .**

Nombres: _____ **Registro:** _____

Apellidos: _____ **Edad:** _____

Dirección: _____ **C.P.:** _____

Teléfono de casa: _____ **Raza:** _____

Escolaridad: _____ **FUM:** ___/___/___ **Edad gestacional de ingreso:** _____

Antecedentes Gineco-obstetricos:

Gestas: ___ **Partos:** ___ **Abortos:** ___ **Cesáreas:** ___ **Obitos:** ___
MNT: _____

Obitos previos: si ___ no ___.

En caso afirmativo: S D G _____. **Por al oinmunización:** si ___
no _____

Muerte neonatal temprana: si ___ no _____

En caso afirmativo: S D G _____. **Por al oinmunización:** si ___
no _____

Antecedente de hijos con hidrops: _____ **Antecedente de vacuna Rhogam:** _____

Titulos de anticuerpos: P ositivo _____. **Titulos:** _____
Negativos: _____

Manejo / Vigilancia:

Amniocentesis: si _____ n o _ _____ C uantas se r ealizaron:

En caso de ser afirmativo:

1ª. S DG: _____ T itulos d e Anticuerpos: _ _____ Zona
Liley _____

2ª. S DG: _ _____ T itulos de Anticuerpos: _____ Zona
Liley _____

3ª. S DG: _ _____ T itulos de Anticuerpos: _____ Zona
Liley _____

4ª. S DG: _ _____ T itulos de Anticuerpos: _____ Zona
Liley _____

5ª. S DG: _ _____ T itulos de Anticuerpos: _____ Zona
Liley _____

Velocidad d el p ico si stólico d e l a ACM: si _____ n o _____ C uantas
mediciones: _____

1ª. SDG: _____ Hb MoM _____ VPS ACM MoM _____

2ª. SDG: _____ Hb MoM _____ VPS ACM MoM _____

3ª. SDG: _____ Hb MoM _____ VPS ACM MoM _____

4ª. SDG: _____ Hb MoM _____ VPS ACM MoM _____

5ª. SDG: _____ Hb MoM _____ VPS ACM MoM _____

6ª. SDG: _____ Hb MoM _____ VPS ACM MoM _____

Cordocentesis: si _____ no _____ C uantas: _____

1ª. SDG _____ Hb _____ Hto _____

2ª. SDG _____ Hb _____ Hto _____

3ª. SDG _____ Hb _____ Hto _____

4ª. SDG _____ Hb _____ Hto _____

Se realizo transfusión intrauterina: si _____ no _____ C uantas:

1ª. SDG _____ IP _____ IV _____

2ª. SDG _____ IP _____ IV _____

3ª. SDG _____ IP _____ IV _____

4ª. SDG _____ IP _____ IV _____

5ª. SDG _____ IP _____ IV _____

- IP. Intraperitoneal. IV. Intravascular

Datos al nacimiento:

Edad gestacional al nacimiento: S DG por FU M _____ S DG por CAPURRO _____

Peso al nacimiento: _____ g

grs: _____ Eutrofico: _____ Hipotrofico _____ Hipertrofico _____

Via de resolución: cesarea: _____ vaginal: _____

Vivo al nacimiento: si _____ no: _____

Apgar : al minuto: _____ A los 5 minutos: _____

Días estancia: _____ días

Requirio fototerapia: si _____ no _____ Cuantos días: _____

Hb al nacimiento: _____ gr/dl

Hto al nacimiento: _____ %

Requirio exanguineotransfusión: si _____ no _____

Cuantas: _____

Complicaciones perinatales

Sepsis neonatal: si _____ no _____

Hidrops: si _____ no _____

Otras complicaciones: si _____ no _____ Cuales: _____

Muerte neonatal: si _____ no _____ Causa registrada en el expediente: _____

Muerte fetal: si _____ no _____ Causa registrada en el expediente: _____

**ANEXO IV
ARBOL DE DECISIONES.**

PACIENTE EMBARAZADA Rh (-).

DETERMINACION DE ANTICUERPOS IRREGULARES



NEGATIVO



**REPETIR A LA
SEMANA 20, 26,32,38**



NEGATIVOS



**RESOLUCION NORMAL
DEL EMBARAZO.**



**DETERMINACION DE
GRUPO Y Rh FETAL**



POSITIVO



**APLICACION DE
INMUNOPROFILAXIS**



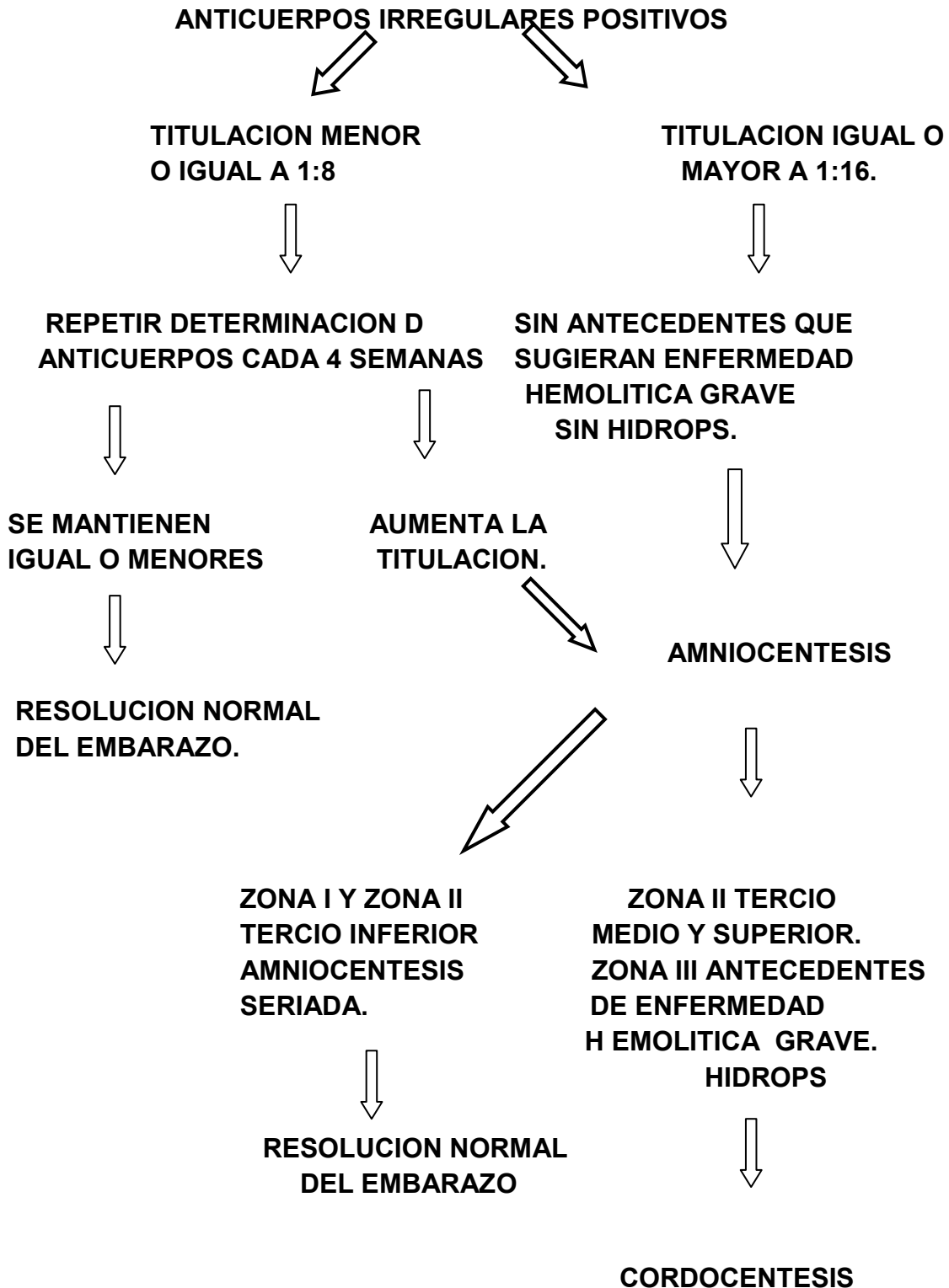
NEGATIVO



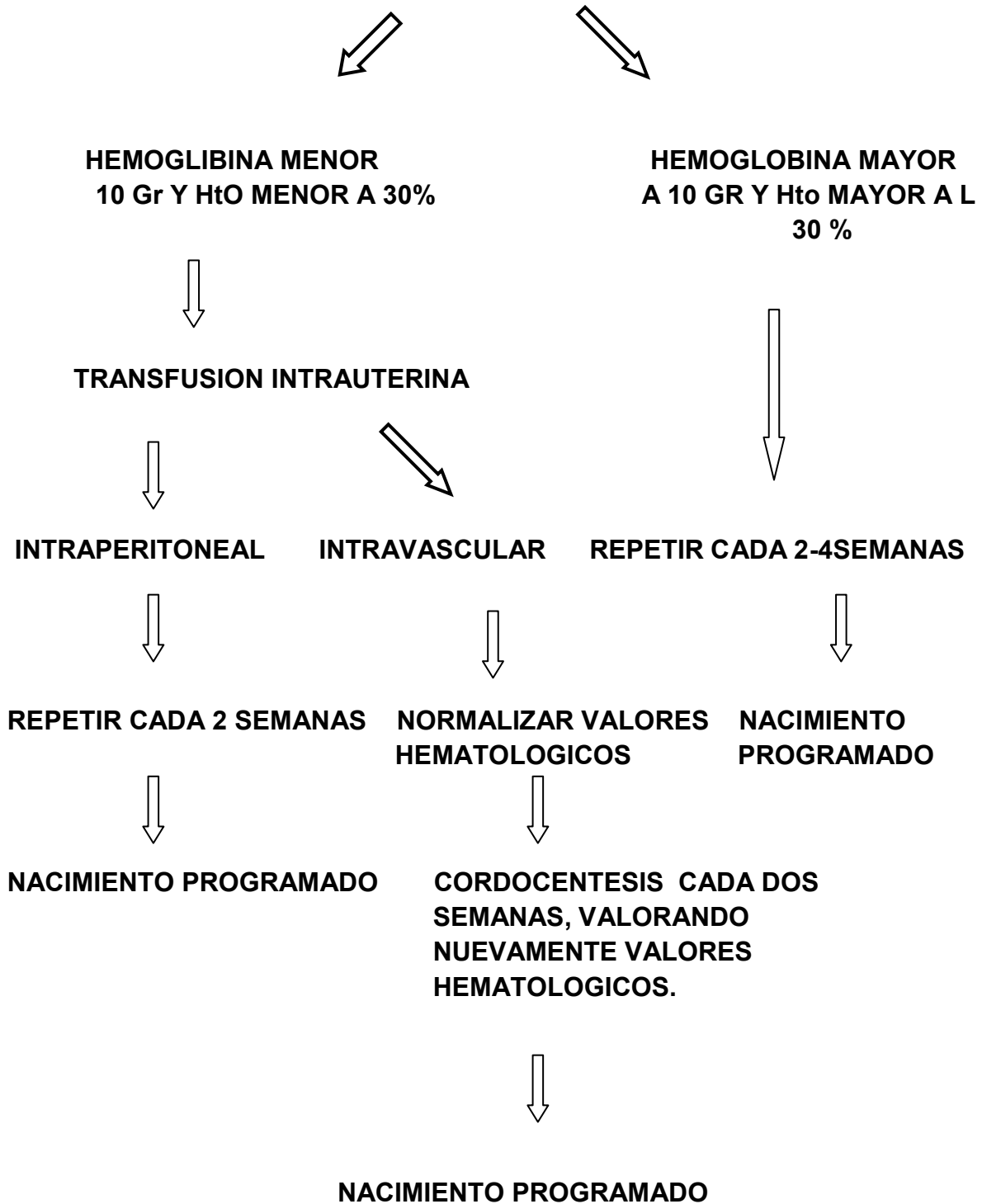
**NO APLICAR
INMUNOPROFILAXIS.**

ANEXO V

MANEJO CLINICO CONVENCIONAL : ESPECTROFOTOMETRIA DE LIQUIDO AMNIOTICO

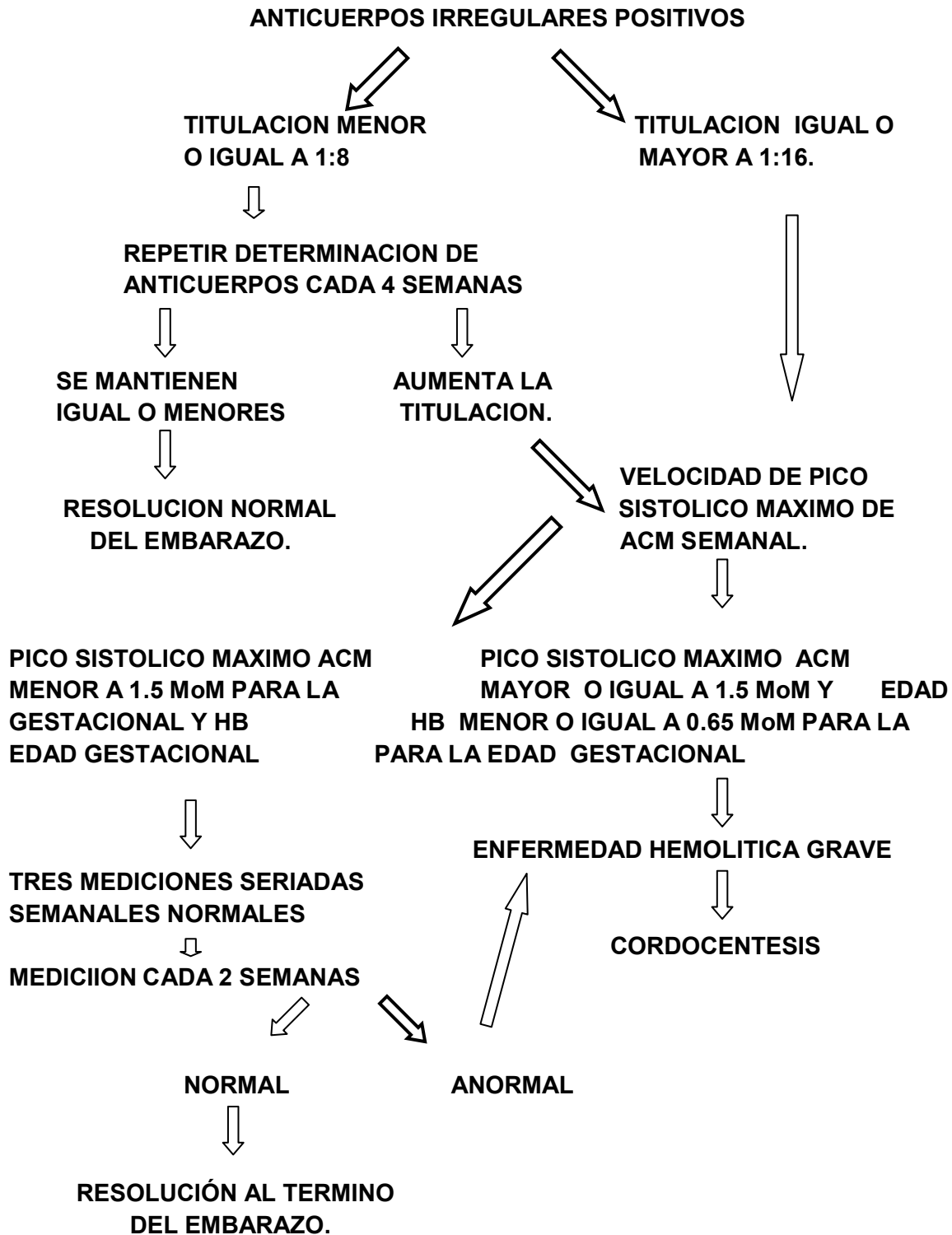


ANEXO VI
CORDOCENTESIS



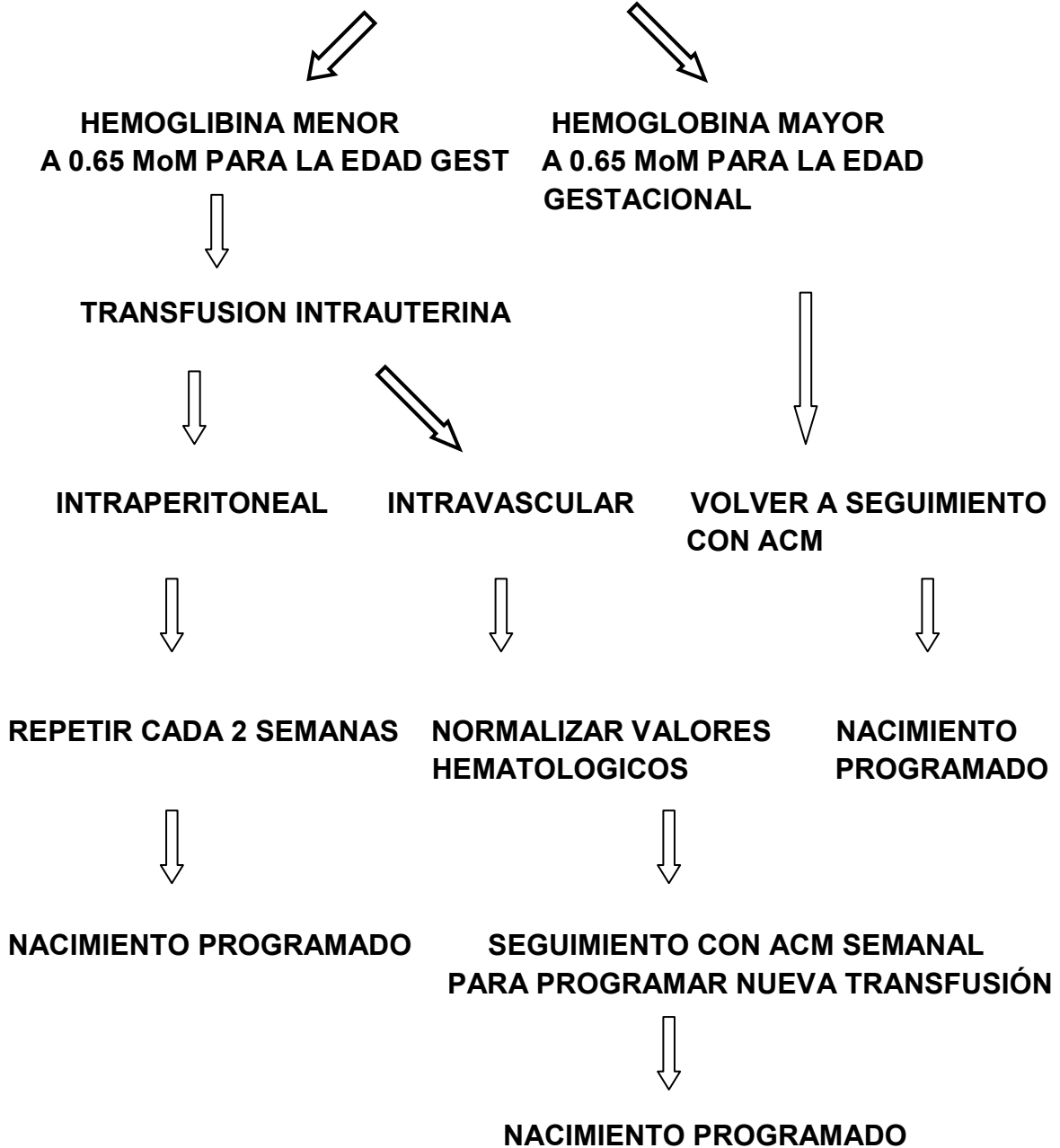
ANEXO VII

MANEJO CLINICO CONVENCIONAL : VELOCIDAD DEL PICO SISTOLICO DE LA ARTERIA CEREBRAL



ANEXO VII

CORDOCENTESIS



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Doppler de arteria cerebral media: la mejor prueba para el diagnóstico y seguimiento de la anemia fetal. *MedUNAB* 2005; 8:95-102 .
- 2- Harrington K, Fayyad A. Prediction of fetal anemia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002,14;177-85
- 3- El doppler de la arteria cerebral media reemplaza a la espectrofotometría del líquido amniótico como el estándar en el manejo de la isoimmunización fetal. *Rev chil obstet ginecol* 2007; 72(4)
- 4.-Segata M, Mari, G. Fetal anemia: new technologies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004 16(2):153-8.
- 5.-Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*. 2000; 342: 9-14.
- 6.-Nicolaides KH, Rodeck CH, Mibashan MD, Kemp JR. Have Liley charts outlived their usefulness? *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 90.
- 7.-Kurmanavicius J, Streicher A, Wright M, Wisser J, Muller R, Royston P, et al. Reference values of fetal peak systolic blood flow velocity in the middle cerebral artery at 19-40 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 50-53.
- 8.- Baptista HA, Fany Rosenfeld F, Leiss T. Prevención de la isoimmunización materna al RhD, con anti globulina antiD. *Salud Publica Mex* 2001;43:52-58.
- 9.-Detti L, Mari G, MD. Noninvasive Diagnosis of Fetal Anemia. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 923-30.
- 10.-Saade GR, Noninvasive Testing for Fetal Anemia. *New England Journal Medicine*. 2000, 342: 52-53
- 11.-Opinion, Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **25**: 323-330
- 12.- Nishie E, Brizot M, Liao A, Carvalho M, et al. A comparison between middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid optical density at 450 nm in the prediction of fetal anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(1):214-219
13. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1339-44.
14. Weiner CP, Okamura K. Diagnostic fetal blood sampling-technique related losses. *Fetal Diagn Ther* 1996;11:169-75.
- 15.-Urbaniak SJ, Greiss MA. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Blood Rev* 2000; 14: 44-61.
- 16.-Harkness U, Spinnato J. Prevention and management of RhD isoimmunization. *Clin Perinatol* 2004;31:721-42
- 17.-Creasy RK, Resnik R. Maternal-fetal medicine. 5th Ed. Philadelphia, Pennsylvania. Saunders, 2004:537-61
- 18.- Oepkes D. Invasive versus non-invasive testing in red-cell alloimmunized pregnancies. *Europ J Obstet Gynecol Reproductive Biology* 2000; 92: 83-89

- 19.- Abdel-Fattah SA, Soothill PW, Carroll SG, Kyle PM. Noninvasive diagnosis of anemia in hydrops fetalis with the use of middle cerebral artery Doppler velocity. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **185**: 1411–1415
- 20.- Mari G, Rahman F, Oloffson P, Oczan T, Copel JA. Increase of fetal hematocrit decreases the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by rhesus alloimmunization. *J Matern Fetal Med* 1997; **6**: 206–208.
- 21.- Stefos T, Cosmi E, Detti L, Mari G. Correction of fetal anemia on the middle cerebral artery peak systolic velocity. *Obstet Gynecol* 2002; **99**: 211–215
- 22.- Mari G, Moise JK, Kirshon B, Deter R, Gounsolin W, Carpenter RJ Jr. Middle cerebral artery pulsatility index and maximal velocity as indicators of fetal anemia. 37th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, St Louis, MO, USA, 1990; Abstract 253
- 23.- Dukler D, Oepkes D, Seaward, G, Windrim R, Ryan G. Noninvasive tests to predict fetal anemia: A study comparing Doppler and ultrasound parameters. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **188**(5):1310-1314
- 24.-Mari G, Ardrignolo A, Abuhamad AZ, et al, Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 199;5:400-405
- 25.- Scheier M, Hernández E, Carmo A, Dezerega V, Nicolaidis H. Prediction of fetal anemia in Rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **23**: 432-36
- 26.- Sanin-Blair J, Bonato E, Hernandez-Andrade E, Sagala J, Cabero L, et al. Predictive value of peak systolic velocity in the middle cerebral artery to detect fetal anemia in red-cell alloimmunized pregnancies beyond 35 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol. Special Issue: 14th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2004; **24**(3):309
- 27.- Divakaran T, Waugh J, Clark T, Khan K, Whittle M, Kilby M. Noninvasive Techniques to Detect Fetal Anemia Due to Red Blood Cell Alloimmunization: A Systematic Review. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **98**(3):509-517.
- 28.-Zimmermann R, Durig P, Carpenter RJ, Jr et al. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunization prospective multicentre trial with intention-to-treat. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; **109**: 746-752.
- 29.- Sanin-Blair J, Bonato E, Hernandez-Andrade E, Sagala J, Cabero L, et al. Predictive value of peak systolic velocity in the middle cerebral artery to detect fetal anemia in red-cell alloimmunized pregnancies beyond 35 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol. Special Issue: 14th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2004; **24**(3):309
- 30.-Cosmi E, Mari G, Delechiaia L, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002; **187**:1290–1293
- 31.- Sueters M, Arabin B, Oepkes D. Doppler sonography for predicting fetal anemia caused by massive fetomaternal hemorrhage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **22**:186–189.

- 32.- Senat AV, Loizeau S, Couderc S, et al. The value of the middle cerebral artery peak velocity in the diagnosis of anemia after intrauterine death of one monozygotic twin. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1320–1324
- 33.-El Bouhmadi A, Boulot P, Laffargue F, Brun JF. Rheological properties of fetal red cells with special reference to aggregability and disaggregability analyzed by light transmission and laser backscattering techniques. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000;22:79-90.
- 34.- Welch R, Rampling MW, Anwar A, Talbot DG, Rodeck CH. Changes in hemorheology with fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:726-32.
- 35.- Theodor Stefos, Erich Cosmi, Laura Detti, Giancarlo Mari. Correction of fetal anemia on the middle cerebral artery peak systolic velocity. *Obstet Gynecol* 2002; 99 : 211-15
- 36.- Detti L, Oz U, Goney I, Ferguson JE, Bahado Singh RO, Mari G. For the collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in anemic fetuses. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1048-51.
- 37.- Nardoza L, Camano L, Moron A, Da Silva Pares D., Chinen P, Torloni M. Pregnancy outcome for Rh alloimmunized women. *International Journal of Gynecol Obstet.* (2005) 90, 103-106.
- 38.- Nardoza L, Camano L, Fernandes A, Chinen P, Torloni M, Cordioli E, Junior E. Perinatal mortality in Rh alloimmunized patients. *European Journal of Obstet Gynecol and Reproductive Biol* 132 (2007) 159-162