UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

Resultados perinatales en pacientes embarazadas con diagnóstico de anemia fetal severa y/o hidrops sometidas a transfusión intrauterina intravascular o exanguinotransfusión intrauterina

T E S I S

Que para obtener el título de especialista en:

MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA:

Dr. Fernando Nieto Landeros.

Dra. Sandra Acevedo Gallegos.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DE ESPECIALIZACION EN

MEDICINA MATERNO FETAL

Dr. Juan Manuel Gallardo Gaona.

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS

Dr. José Antonio Ramírez Calvo.

ASESOR DE TESIS

Ciudad de México. Año 2017.

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS.

"Resultados perinatales en pacientes embarazadas con diagnóstico de anemia fetal severa y/o hidrops sometidas a transfusión intrauterina intravascular o exanguinotransfusión intrauterina"

PRESENTA: Dr. Fernando Nieto Landeros.

Dra. Viridiana Gorbea Chávez.
Director de Educación en Ciencias de la Salud.

Dra. Sandra Acevedo Gallegos.
Profesor titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal.

Dr. Juan Manuel Gallardo Gaona.
Director y asesor de tesis.
Profesor del curso de Medicina Materno Fetal

Dr. José Antonio Ramírez Calvo
Asesor de tesis.
Profesor del curso de Medicina Materno Fetal

INDICE GENERAL

SECCIÓN	PÁGINA
Planteamiento del problema	7
Introducción	8
Marco Teórico	10
Objetivos	13
Justificación	14
Material y Métodos	15
Criterios de Selección	16
Variables de estudio	17
Operacionalización de las variables	19
Descripción del proyecto	26
Diagrama de flujo	27
Cronograma de actividades	28
Aspectos éticos	29
Resultados	30
Discusión	38
Conclusiones	43
Anexos	44
Referencias bibliográficas	48

ABREVIATURAS	
ABREVIACION	**SIGNIFICADO**
BH	Biometría Hemática
BI	Bilirrubina indirecta
BT	Bilirrubina total
CSEIUT	Casos sometidos a exanguinotransfusión intrauterina
CSIUT	Casos sometidos a transfusión intrauterina intravascular
DE	Desviación estándar
EIUT	Exanguinotransfusión intrauterina
Hb	Hemoglobina
HFNI	Hidrops fetal no inmune
Hto	Hematocrito
IUT	Transfusión intrauterina intravascular
MoM	Múltiplos de la Mediana
PSV-ACM	Pico sistólico de velocidad máxima de la Arteria Cerebral Media
RCTG	Registro Cardiotocográfico
VCM	Volumen corpuscular medio

RESUMEN EN ESPAÑOL

Introducción: La anemia fetal severa es una causa importante de morbimortalidad perinatal, el diagnóstico y tratamiento oportuno mediante transfusión intrauterina intravascular (IUT) o exanguinotransfusión intrauterina (EIUT) han mejorado el pronóstico perinatal. **Objetivo:** Describir los resultados perinatales en fetos con anemia severa y/o hidrops sometidos a IUT y/o EIUT en el Instituto Nacional de Perinatología. **Métodos:** Se realizó una serie de casos descriptiva, retrolectiva tomando como fuente de datos los expedientes clínicos de pacientes embarazadas y neonatos con diagnóstico de anemia fetal severa y/o hidrops sometidas a IUT y/o EIUT, con control prenatal y resolución del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología del 1 de Enero de 2009 al 1 de Abril de 2016. **Resultados:** Se realizaron 40 procedimientos en 14 fetos, de los cuales el 87.5% de los procedimientos fueron IUT, y 12.5% EIUT. La concentración promedio de hemoglobina en la primera cordocentesis en los CSIUT fue 5.19 g/dl y en los CSEIUT de 3.35 g/dl. Antes de la segunda cordocentesis la concentración promedio de hemoglobina para los CSIUT fue de 5.2 g/dl y para los CSEIUT de 5.95 g/dl. Se diagnosticó Hidrops en 3 casos (21.4 %). Dos de ellos pertenecían a los CSEIUT y fueron óbito. Se obtuvieron 12 recién nacidos vivos, el promedio de edad gestacional al nacimiento fue de 29.6 semanas para CSEIUT y de 33.0 semanas para CSIUT con Hemoglobina promedio al nacimiento de 6.36 g/dl y 8.7 g/dl respectivamente. Todos requirieron de exanguinotransfusión al nacimiento. Con una complicación y muerte neonatal temprana en uno de los fetos pertenecientes a CSEIUT. El promedio de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales fue de 24.2 días. La supervivencia global fue del 78.5 %. **Conclusiones:** La transfusión intrauterina intravascular y/o exanguinotransfusión intrauterina continúan siendo piedras angulares en el tratamiento de la anemia fetal severa. La supervivencia en nuestra serie de casos fue del 78.5 % de forma global, lo que es comparable con lo reportado en la literatura. **Palabras clave:** Anemia fetal severa, transfusión intrauterina intravascular, exanguinotransfusión intrauterina, hidrops, resultados perinatales.

ABSTRACT

Introduction: Severe fetal anemia is a major cause of perinatal mortality and morbidity, diagnosis and treatment by intravascular intrauterine transfusion (IUT) or intrauterine exchange transfusion (EIUT) have improved perinatal outcome. **Objective:** To describe the perinatal outcome in fetuses with severe anemia and / or hydrops under IUT and / or EIUT at the National Institute of Perinatology. **Methods:** A series of descriptive, retrolective cases was performed using as data source medical records of pregnant patients and infants with a diagnosis of severe fetal anemia and / or hydrops under IUT and / or EIUT with prenatal care and pregnancy resolution in the National Institute of Perinatology of January 1, 2009 to April 1, 2016. descriptive statistics were performed for qualitative variables with frequency measurements as prevalences expressed in percentages and quantitative variables with central tendency statistics on average, and dispersion measures (DE). **Results:** 40 procedures were performed in 14 fetuses, of which 87.5% of the procedures were IUT, and 12.5% EIUT. The average concentration of hemoglobin in the first chordocentesis in CSIUT was 5.19 g / dl and the CSEIUT of 3.35 g / dl. Before the second cordocentesis the average concentration of hemoglobin for CSIUT was 5.2 g / dl and for CSEIUT of 5.95 g / dl. Hydrops was diagnosed in 3 cases (21.4%). Two of them belonged to the CSEIUT and were death. They obtained 12 live births, the average gestational age at birth was 29.6 weeks and 33.0 weeks CSEIUT for CSIUT with birth Hemoglobin average 6.36 g / dl and 8.7 g / dl respectively. All required exchange transfusion at birth. With complication and early neonatal death in one fetus belonging to CSEIUT. The average stay in Neonatal Intensive Care Unit was 24.2 days. Overall survival was 78.5%.

Conclusions: intravascular intrauterine transfusion and / or intrauterine angular exanguinotransfusión remain in the treatment of severe fetal anemia stones. Survival in our series of cases was 78.5% overall, which is comparable with that reported in the literature.

Keywords: severe fetal anemia, intrauterine intravascular transfusion, intrauterine exchange transfusion, hydrops, perinatal outcome

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La anemia fetal es causa importante de morbimortalidad tanto fetal como neonatal. El diagnóstico y manejo de esta patología ha revolucionado el pronóstico perinatal. A nivel mundial son pocas las series publicadas con resultados de exanguinotransfusión intrauterina (en adelante, EIUT), de la misma forma, tampoco se ha documentado si éste procedimiento aporta beneficios a la terapéutica de fetos con anemia fetal severa. Existe evidencia que apunta a los beneficios de realizar transfusión intrauterina en fetos con anemia severa.

Se conoce que algunas complicaciones de la transfusión intrauterina intravascular (en adelante, IUT), pueden ser secundarias a la sobrecarga vascular, particularmente en los casos de anemia fetal severa y/o hidrops. La exanguinofusión intrauterina supone el beneficio fisiológico de transfundir menores cantidades de volumen sanguíneo y por tanto disminuir la sobrecarga vascular, además de la remoción de anticuerpos anti-eritrocitos.

No existen estudios en México que describan la experiencia de exanguinotransfusión intrauterina en el tratamiento de anemia fetal severa, siendo éste uno de los procedimientos invasivos más exitosos en Medicina Fetal. Por tanto, se describirán los resultados obtenidos de los fetos con anemia fetal severa y/o hidrops sometidos a transfusión intrauterina intravascular y los resultados obtenidos con exanguinotransfusión intrauterina.

INTRODUCCIÓN

Liley en 1961 describió el uso de la amniocentesis para predecir la gravedad de la anemia hemolítica a través de la medición de los niveles de bilirrubina mediante análisis por espectrofotometría del líquido amniótico. En una ocasión, por error recolectó líquido de ascitis en lugar de líquido amniótico, este evento le dio la idea de que la trasfusión intraperitoneal de sangre podría ser un método efectivo para corregir la anemia fetal. Inicialmente la posición fetal era determinada por Rayos X, para visualizar un medio de contraste soluble en agua (urografin) en el intestino fetal, que posteriormente era combinado con un medio de contraste soluble en lípidos para visualizar la línea externa de la piel. Bajo anestesia local se introducía una aguja en el espacio peritoneal fetal. Aunque inicialmente la tasa de sobrevida de los fetos con anemia grave mejoro, los resultados especialmente para los fetos con hidrops o muy pequeños se mantuvo baja. (1)

Posteriormente, esto daría la pauta para la realización de cordocentesis, con la cual nos es posible conocer la concentración de hemoglobina y hematocrito fetal. Hasta el momento se considera el estándar de oro para el diagnóstico, sin embargo por tratarse de un método invasivo, se asocia a comorbilidades como; pérdida fetal (1 a 2% y hasta 25% con hidrops) e incremento en la aloinmunización, por lo que no es el método ideal si no se tiene planeado realizar una transfusión. (2) Con el avance tecnológico, éste método invasivo ha sido reemplazado por el Ultrasonido Doppler para determinar VPS-ACM y estimar el nivel de hemoglobina fetal para el diagnóstico de anemia fetal. (3)

En 1982 Kirkinen y Col, propusieron la idea de utilizar la velocimetría Doppler en el seguimiento clínico de la anemia fetal. (3) El aumento de la velocidad del pico sistólico arterial en anemia se ha demostrado tanto en animales como en humanos. Aunque la base fisiopatológica de éste fenómeno no está claramente establecido, se ha sugerido que se debe a un incremento del gasto cardiaco y una disminución de la viscosidad sanguínea. En estudios posteriores la

velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media (VPS-ACM) demostró una sensibilidad del 100%, una especificidad del 88%, un valor predictivo positivo del 65% y un valor predictivo negativo del 100% para la detección de anemia moderada y grave. (4)

La técnica que se utiliza actualmente para trasfusión intrauterina en el cordón umbilical fue descrita por primera vez por Rodeck en 1981 utilizando a la fetoscopia como guía para introducir la aguja. Los avances en la resolución en el ultrasonido permitieron a pioneros como Ferdinand Taffos en París y Jens Vang en Copenhagen realizar cordocentesis y trasfusión directa en la vena umbilical guiadas por ultrasonido (5). La IUT realizada en la porción intrahepática de la vena umbilical fue por primera vez descrita por Nicolini (6) en 1990, y puede ser una alternativa segura a la trasfusión umbilical en particular en casos en los que la placenta se encuentra posterior. De 1987 a la fecha la técnica intravascular se ha convertido en el método de elección. (7)

Las primeras experiencias en México de atención y tratamiento de la enfermedad hemolítica del feto y del neonato fueron reportadas en 1967 por Luis Sentíes en el Hospital de Ginecoobstetricia número 1 en la Ciudad de México. En 1969 se realizó en la ciudad de Monterrey Nuevo León, el primer simposio Nacional sobre aloinmunización Materno-Fetal; asistieron Philip Levine, descubridor del factor Rh, William A. Liley, iniciador del procedimiento. El Instituto Nacional de Perinatología publicó en 1986 una serie de resultados con transfusión intrauterina peritoneal y, en otra posterior, se registraron 24 pacientes con 55 procedimientos efectivos de transfusión intrauterina peritoneal (dos o más fueron fallidos) con un 71 % de recién nacidos vivos, aunque la mortalidad total fue de 54 % y la morbilidad y mortalidad referida el procedimiento alcanzó 14 %. (8)

La transfusión intrauterina intravascular y/o exanguinotransfusión intrauterina continúan siendo una piedra angular en el tratamiento de la anemia fetal para una gran variedad de causas. En manos experimentadas, se consideran

actualmente procedimientos relativamente seguros. Sin embargo, las complicaciones que incluyen aquellas fatales siguen ocurriendo. (7)

MARCO TEÓRICO

La anemia fetal resulta de la degradación o hemólisis de las células rojas de la sangre, alteración temporal en su producción, perdida o dilución, hemoglobinopatías y defectos enzimáticos de la membrana eritrocitaria, entre otros. Cualquier enfermedad fetal que condicione anemia severa puede ser susceptible de tratamiento mediante transfusión intrauterina. Sin embargo, como en todos los procedimientos invasivos en terapia fetal, el conocimiento de la indicación y la enfermedad subyacente son importantes para lograr un resultado exitoso. La principal indicación de la transfusión intrauterina, sigue siendo la anemia fetal debido a aloinmunización Rh. Aunque también se han reportado éxito en la etiología no inmune: infección por parvovirus B19, hemorragia feto-materna, síndrome de transfusión feto-feto, etc. (7)

La severidad de la anemia fetal puede categorizarse basándose en las concentraciones de Hemoglobina (en adelante, Hb), expresadas en múltiplos de la mediana (en adelante, MoM) (Ver anexo 1), según la edad gestacional como leve (0.84-0.65 MoM), moderada (0.64– 0.55 MoM) y severa (<0.55 MoM). Mediante el cálculo computarizado de la concentración de hemoglobina a partir del Pico Sistólico de la Arteria Cerebral Media (ver anexo 2). Y según la VPS-ACM como leve (1.29-1.5 MoM), moderada a severa (>1.5 MoM) (ver anexo 3). Un feto con Hb menor de 5/dl (0.47MoM a las 18 semanas de gestación y 0.36MoM a 37 semanas de gestación) puede desarrollar hidrops. (3) Si el feto se considera con anemia moderada-grave (VPS-ACM >1.5MoM o hidrops), se debe realizar cordocentesis para obtener el hemograma fetal. Se indica transfusión intrauterina si la hemoglobina fetal se encuentra por debajo de 4 DE (anemia moderada) para la edad gestacional o Hb fetal <8g/dL (3) La hemoglobina fetal por cordocentesis se utiliza para el diagnóstico de anemia fetal severa, cuando

ésta se encuentra por debajo de 6 desviaciones estándar (DE) la edad gestacional y también es indicación de transfusión fetal. (Ver anexo 1) (9)

Existen numerosas técnicas para el tratamiento de la anemia fetal, como transfusión intraperitoneal, intravascular por punción venosa en la porción intrahepática de la vena umbilical o cerca del sitio de inserción placentaria (simple o por recambio). La elección de la vía de acceso para el procedimiento depende de la edad gestacional, la accesibilidad del cordón umbilical, y la experiencia del médico. (10)

La transfusión intrauterina ha sido ampliamente utilizada porque mejora las tasas de supervivencia de los fetos anémicos. (11) Sin embargo, es un procedimiento que tiene una tasa de complicaciones de hasta el 3.1 % (1) Algunas complicaciones pueden ocurrir de manera secundaria a sobrecarga vascular particularmente en casos de hidrops fetal complicados con falla cardiaca. Por lo cual, la exanguinotransfusión intrauterina (en adelante, EIUT) se ha propuesto como una alternativa para evitar la transfusión de grandes cantidades de volumen de sangre y por tanto disminuir la sobrecarga hídrica. Además, en casos de aloinmunización, la eficacia de la terapia con exanguinotransfusión intrauterina permite la remoción de anticuerpos antieritrocitos y reduce el número de eritrocitos incompatibles de la circulación fetal. (12)

El primer caso de tratamiento mediante exanguinotransfusión uterina guiado por ultrasonido fue reportado por Jacquelin B en 1986. (12) Posteriormente en 1989 se realizó un estudio que incluyó 200 exanguinotransfusiones intrauterinas en el cual se determinó que se podría realizar con sangre materna con un valor de hematocrito materno del 75%, en este estudio el recambio se realizó hasta conseguir niveles de hemoglobina de 16 mg/dl o hematocrito del 45 %. Inicialmente se realizó al mismo tiempo que una transfusión intraperitoneal, para a continuación realizarlo de forma independiente con un intervalo de un mes, con intensión de mantener los niveles de hemoglobina. Los resultados respecto a 107 fetos sometidos a exanguinotransfusión intrauterina mostraron una

supervivencia global del 78.5%. La tasa de sobrevida para los fetos sin hidrops fue del 91.6% mientras que del 61.7% para aquellos que tenían hidrops. La ventaja de la exanguinotransfusión intrauterina demostró ser una corrección rápida y eficiente de la anemia con la eliminación de las células rojas incompatibles. (13)

Consecutivamente un estudio retrospectivo publicado en 2014 que incluyó pacientes sometidas a EIUT entre Enero de 1999 a Enero de 2012 en un centro regional en Paises Bajos reportó un total de 225 procedimientos de EIUT realizados en 86 fetos. La indicación para el procedimiento fue aloinmunización en el 83.3 % de las pacientes, así como infección por Parvovirus B19 en el 13.5 %. El veintiséis por ciento de los fetos tenían hidrops antes de la primera EIUT. Ocurrió muerte fetal en el 2.7% de los procedimientos, ruptura prematura de membranas de 0.9%, cesárea de emergencia en el 3.6% de los procedimientos. La supervivencia global fue del 87.5- 90 % para el grupo de aloinmunización y 76.9 % para el grupo con infección por Parvovirus B 19. (14)

En 2014 se publicó un estudio retrospectivo, en dos centros en Lille, Francia (2006 a 2011). Con la intención de comparar el tratamiento para fetos con anemia severa mediante transfusión intrauterina intravascular (IUT) versus exanguinotransfusión (EIUT). Incluyó 241 procedimientos en 84 pacientes que fueron sometidas a transfusión intrauterina intravascular y 87 pacientes que fueron sometidas a exanguinotransfusión. La edad gestacional al momento de la primera transfusión fue similar entre los dos grupos, así como el promedio de hemoglobina fetal previa al procedimiento. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en el consumo de hemoglobina por día entre la primera y segunda transfusión en ambos grupos, el tiempo promedio entre transfusiones fue muy semejante, así como la tasa de complicaciones asociadas al procedimiento fue similar en ambos grupos. Concluyendo que la realización de EIUT en lugar de IUT no se encuentra relacionada a un mayor riesgo de complicaciones, pero tampoco se encontró beneficio en el intervalo entre procedimientos ni en la supervivencia de los fetos con hidrops. (15)

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Describir los resultados perinatales en fetos con anemia severa y/o hidrops sometidos a transfusión intrauterina intravascular y/o exanguinotransfusión intrauterina en el Instituto Nacional de Perinatología del 1 Enero de 2009 al 1 Abril de 2016.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Describir los resultados perinatales en fetos con anemia severa y/o hidrops sometidos a transfusión intrauterina intravascular en el Instituto Nacional de Perinatología del 1 Enero de 2009 al 1 Abril de 2016.

- Describir los resultados perinatales en fetos con anemia severa y/o hidrops sometidos a exanguinotransfusión intrauterina en el Instituto Nacional de Perinatología del 1 Enero de 2009 al 1 Abril de 2016.

JUSTIFICACION

- La infusión de las células rojas de la sangre al feto es uno de los procedimientos terapéuticos intrauterinos más exitosos.
- Algunos estudios observacionales han demostrado claramente que la transfusión intrauterina del feto gravemente anémico mejora la supervivencia. Sin embargo la tasa de complicaciones asociadas a éste procedimiento es del 3.1%.
- Algunas complicaciones pueden ser secundarias a sobrecarga vascular (hidrops fetal con falla cardiaca).
- En el Instituto Nacional de Perinatología hasta el momento no se han realizado estudios que describan los resultados perinatales de la transfusión intrauterina intravascular y/o la exanguinotransfusión intrauterina en los fetos con anemia fetal grave y/o hidrops.

.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

- **TIPO DE DISEÑO DE INVESTIGACION:** Serie de casos.
- **TIPO DE ESTUDIO POR ANALISIS DE DATOS:** Descriptiva.
- **TIPO DE ESTUDIO DE INVESTIGACION:** Observacional.
- **TIPO DE ESTUDIO POR RECOLECCION DE DATOS:** Retrolectivo.
- **TIPO DE ESTUDIO POR TEMPORALIDAD:** Longitudinal.
- **DURACIÓN DEL ESTUDIO:** Del 1 Enero de 2009 a 1 de Abril de 2016.
- **LUGAR DONDE SE REALIZARA EL ESTUDIO:** Instituto Nacional de Perinatología.

POBLACION DE ESTUDIO:

- Pacientes con embarazo único en quienes se haya realizado el diagnóstico de anemia fetal grave y/o hidrops en el Instituto Nacional de Perinatología o haya sido referida y se confirme el diagnóstico prenatal del mismo y hayan sido sometidas a exanguinotransfusión intrauterina o transfusión intrauterina intravascular. Con control prenatal y resolución del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo de 1 Enero de 2009 a 1 Abril de 2016.

DISEÑO DEL MUESTREO:

- No probabilístico de casos consecutivos.

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA:

- No es necesario el cálculo de la muestra se trata de un estudio descriptivo en cual se incluyeron la totalidad de las pacientes con embarazos complicados con anemia fetal severa y/o hidrops a quienes se realizó transfusión intrauterina intravascular o exanguinotransfusión intrauterina.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con embarazo único, con diagnóstico prenatal de anemia fetal severa y/o hidrops que fueron sometidas a exanguinotransfusión Intrauterina o transfusión intrauterina intravascular cuya resolución del embarazo haya sido en el Instituto Nacional de Perinatología.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes que cuenten con expedientes clínicos incompletos tanto maternos como neonatales.

VARIABLES DE ESTUDIO

- Edad materna.
- Grupo y Rh sanguíneo materno.
- Número de gestación.
- Aplicación de inmunoglobulina antiD en gestación previa.
- Antecedente de feto con anemia.
- Antecedente de óbito.
- Antecedente de muerte neonatal temprana.
- Anticuerpos irregulares.
- Valor del pico sistólico de la arteria cerebral media.
- Anemia fetal.
- Hidrops.
- Edad gestacional al momento del diagnóstico.
- Hemoglobina fetal estimada al momento del diagnóstico.
- Intervalo de tiempo entre el diagnóstico de anemia fetal y el procedimiento.
- Hemoglobina fetal estimada en MoM previo al procedimiento.
- Valor del pico sistólico referido durante el procedimiento.
- Hemoglobina fetal, Hematocrito, Volumen corpuscular medio, reticulocitos y Grupo y Rh fetal por cordocentesis.
- Exanguinotransfusión.
- Transfusión intrauterina intravascular.
- Volumen sanguíneo transfundido.
- Número de transfusiones.
- Intervalo de tiempo entre las transfusiones.
- Complicación por procedimiento. (Bradicardia fetal, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, Ruptura prematura de membranas, óbito).
- Edad gestacional al momento de la interrupción del embarazo.

- Peso al nacimiento.
- Transfusión al nacimiento.
- Exanguinotransfusión al nacimiento.
- Hemoglobina de control post-transfusión a las 24 horas.
- Bilirrubinas totales a las 24 horas.
- Ictericia neonatal.
- Fototerapia.
- Bilirrubinas totales al suspender fototerapia.
- Muerte neonatal temprana.

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición.
Edad Materna	Edad cronológica en años cumplidos por la madre al momento de la interrupción del embarazo.	Edad cronológica en años cumplidos al momento de la interrupción del embarazo.	Cuantitativa discreta.	Número de años.
Grupo sanguíneo materno	Clasificación de la sangre de acuerdo con las características antigénicas presentes en la superficie de los glóbulos rojos y en el suero de la sangre. Dichos antígenos son los A, B, O.	Clasificación de la sangre de acuerdo con las características antigénicas presentes en la superficie de los glóbulos rojos y en el suero de la sangre. Dichos antígenos son los A, B, O.	Cualitativa nominal.	A, O, B, AB
Rh sanguíneo materno	Proteína integral de la membrana de los glóbulos rojos, determinada por el antígeno D. Los Rh positivos presentan dicha proteína en sus eritrocitos y Rh negativa no la presentan.	Proteína integral de la membrana de los glóbulos rojos. Los Rh positivos presentan dicha proteína en sus eritrocitos y Rh negativa no la presentan.	Cualitativa nominal dicotómica.	Rh positivo Rh negativo
Número de gestación	Cantidad de embarazos que ha tenido determinada mujer.	Número de embarazos cursados por la paciente incluyendo el actual o último.	Cuantitativa discreta.	Número de gestaciones
Inmunoglobulina Anti D	Anticuerpos específicos de inmunoglobulina G dirigidos contra el antígeno D de los eritrocitos humanos. Que se administra en casos de incompatibilidad Rh.	Anticuerpos específicos de inmunoglobulina G dirigidos contra el antígeno D de los eritrocitos humanos. Que se administra en casos de incompatibilidad Rh.	Cualitativa, nominal dicotómica.	Si/No
Antecedente de embarazo con feto con anemia	Antecedente ginecoobstétrico de gestación previa en el cual se diagnóstica por VSP de la ACM o por cordocentesis anemia fetal.	Antecedente ginecoobstétrico de gestación previa en el cual se diagnóstica por VSP de la ACM o por cordocentesis anemia fetal secundaria a aloinmunización.	Cualitativa nominal dicotómica.	Si/No
Antecedente de	Muerte fetal intrauterina durante la gestación, a	Muerte fetal intrauterina durante la gestación, a	Cualitativa	Si/No

óbito	partir de las 20 semanas de gestación y antes de la resolución del embarazo.	partir de las 20 semanas de gestación y antes de la resolución del embarazo. Secundario a aloinmunización.	nominal	
Antecedente de Muerte Neonatal Temprana	Muerte del neonato en los primeros 7 días de vida, en gestación previa.	Cese de las funciones vitales in útero o posterior al nacimiento (no reversible a las maniobras de reanimación) en fetos o recién nacidos con diagnóstico de anemia fetal constada en el expediente clínico por parte del servicio de Medicina Materno Fetal o pediatría (durante el periodo neonatal temprano y tardío, 28 días del nacimiento)	Cualitativa nominal.	Si/No
Anticuerpos irregulares	Son aglutininas contra glóbulos rojos que están presentes en algunas personas que no tienen el antígeno correspondiente en la superficie de sus eritrocitos.	Son aglutininas contra glóbulos rojos que están presentes en algunas personas que no tienen el antígeno correspondiente en la superficie de sus eritrocitos. Proporción de anticuerpos irregulares reportados por el laboratorio. Se tomará el primer valor referido.	Cuantitativa discreta.	1:16, 1:32, 1:64 etc…
VSP – ACM (MoM)	Medición obtenida por Doppler de la Arteria Cerebral Media de la velocidad de flujo del pico sistólico.	Alteración en la velocidad de flujo pico sistólico en la Arteria Cerebral Media obtenido mediante Doppler. Valor reportado en el ultrasonido previo a la transfusión intrauterina intravascular del VSC ACM en cm por segundo y calculado para expresarlo en múltiplos de la Mediana de acuerdo a la edad gestacional. Valor	Cuantitativa continua.	Unidad con un decimal en MoM.

		reportado en centímetros sobre segundo.		
VSP- ACM	Medición obtenida por Doppler de la Arteria Cerebral Media de la velocidad de flujo del pico sistólico.	Alteración en la velocidad de flujo pico sistólico en la Arteria Cerebral Media obtenido mediante Doppler. Expresado en centímetros por segundo. ** Antes del procedimiento: Última determinación del VSP-ACM previa al procedimiento. ** Durante el procedimiento: Valor determinado durante el procedimiento.	Cuantitativa continua.	Unidad con dos decimales.
Anemia Fetal	Enfermedad de la sangre provocada por una alteración en sus componentes, disminución de la masa eritrocitaria que lleva a una disminución en la concentración de hemoglobina fetal.	Enfermedad de la sangre provocada por una alteración en sus componentes, disminución de la masa eritrocitaria que lleva a una disminución en la concentración de hemoglobina fetal. Se clasifica de acuerdo a: *** *Según la VPS-ACM:* Moderada a severa (>1.5 MoM). *** *Según la Hb fetal estimada para la edad gestacional:* Leve (0.84-0.65 MoM), Moderada (0.64– 0.55 MoM) Severa (<0.55 MoM).	Cualitativa nominal.	Leve / Moderada / Severa.

		**** Anemia Severa cordocentesis:* Cuando se encuentra por debajo de 6 Desviaciones estándar para la edad gestacional (ver anexo 1).		
Hidrops	Presencia anormal de líquido seroso en al menos dos compartimentos fetales (derrame pericárdico, derrame pleural, ascitis, edema subcutáneo).	Presencia anormal de líquido seroso en al menos dos compartimentos fetales (derrame pericárdico, derrame pleural, ascitis edema subcutáneo).	Cualitativa nominal.	Presente/ausente.
Edad gestacional al momento del diagnóstico.	Semanas transcurridas desde la fecha de última menstruación al momento en el que se hace el diagnóstico. En casos de amenorrea no confiable semanas de gestación calculadas a partir del US más temprano	Semanas transcurridas desde la fecha de última menstruación al momento en el que se hace el diagnóstico. En casos de amenorrea no confiable semanas de gestación calculadas a partir del US más temprano	Cuantitativa nominal.	Semanas de gestación
Intervalo de tiempo	Distancia que hay entre dos momentos o entre dos puntos.	Distancia que hay entre dos momentos o entre dos puntos. ** Entre el diagnóstico y el procedimiento: Semanas de gestación al momento del diagnóstico de anemia fetal y espacio de tiempo comprendido hasta el primer procedimiento de transfusión intrauterina intravascular y/o exanguinotransfusión. **Entre transfusiones: Periodo de tiempo transcurrido desde el último procedimiento al siguiente. Expresado en semanas y días.	Cuantitativo discreta.	Semanas y días.
Edad gestacional	Semanas transcurridas	Semanas transcurridas	Cuantitativa	Semanas de

al momento de la interrupción	desde la fecha de última menstruación al momento en el que se realiza la interrupción del embarazo. En casos de amenorrea no confiable semanas de gestación calculadas a partir del US más temprano.	desde la fecha de última menstruación o en su defecto semanas por ultrasonido al momento de la interrupción del embarazo.	continua.	gestación y días de gestación.
Volumen Corpuscular medio por cordocentesis	Es la media del volumen individual de los eritrocitos.	Es la media del volumen individual de los eritrocitos.	Cuantitativa discreta.	Volumen expresado en femtolitro.
Reticulocitos	Células anucleadas predecesoras de los eritrocitos que poseen gránulos de ribosomas, ARN y algunas mitocondrias.	Células anucleadas predecesoras de los eritrocitos que poseen gránulos de ribosomas, ARN y algunas mitocondrias.	Cuantitativa continua.	Entero y decimal en porcentaje.
Volumen transfundido	Cantidad de hemoderivado o producto sanguíneo necesario.	Cantidad de hemoderivado o producto sanguíneo necesario, para transfusión fetal se considera con un valor de Hematocrito de al menos el 75 % de acuerdo a la disposición por el Banco de Sangre del Instituto Nacional de Perinatología.	Cuantitativa discreta.	Mililitros transfundidos.
Número de transfusiones intrauterinas	Número de procedimientos para infundir células rojas de la sangre al feto durante la gestación.	Cantidad de procedimientos quirúrgicos realizados para infundir células rojas al feto durante la gestación.	Cuantitativa discreta.	Número de procedimientos.
Complicación por procedimiento	Cualquier acontecimiento no esperado durante el procedimiento como son: Bradicardia fetal, muerte intrauterina, hemorragia fetal etc.	Cualquier acontecimiento no esperado durante el procedimiento o inmediato al procedimiento.	Cualitativa nominal.	Presente/ausente.
Bradicardia fetal	Frecuencia cardiaca fetal menor a 110 latidos por minuto.	Frecuencia cardiaca menor a 110 latidos por minuto con una duración de 2 minutos	Cualitativa nominal.	Presente/ausente.

		durante el procedimiento.		
Desprendimiento placentario	Separación parcial o total de la placenta de su inserción decidual en el fondo uterino previa al nacimiento del feto	Separación parcial o total de la placenta de su inserción decidual en el fondo uterino previa al nacimiento del feto durante el procedimiento.	Cualitativa nominal.	Presente/ausente.
Ruptura prematura de membranas	Es la pérdida de la continuidad de las membranas amnióticas que se presenta antes de las 37 semanas de gestación con salida de líquido amniótico transvaginal que se presenta antes del inicio del trabajo de parto.	Es la pérdida de la continuidad de las membranas amnióticas que se presenta antes de las 37 semanas de gestación con salida de líquido amniótico transvaginal que se presenta antes del inicio del trabajo de parto durante el procedimiento o en las 24 horas subsecuentes al mismo.	Cualitativa nominal.	Presente/ausente.
Óbito	Muerte fetal "in útero" durante la gestación, a partir de las 20 semanas y hasta el momento del parto	Muerte fetal "in útero" durante la gestación, a partir de las 20 semanas y hasta el momento del parto. Durante el procedimiento o en las siguientes 24 horas de realizado.	Cualitativa nominal.	Si/No
Edad gestacional al nacimiento	Semanas transcurridas desde la fecha de última menstruación al momento del nacimiento. En casos de amenorrea no confiable semanas de gestación calculadas a partir del US más temprano.	Semanas transcurridas desde la fecha de última menstruación al momento del nacimiento. En casos de amenorrea no confiable semanas de gestación calculadas a partir del US más temprano.	Cuantitativa nominal.	Semanas de gestación
Peso al nacimiento	Fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por la acción del campo gravitatorio local sobre la masa del cuerpo.	La determinación el peso, por medio de la balanza u otro instrumento equivalente y adecuadamente calibrado.	Cuantitativa discreta.	Gramos.
Bilirrubina	Pigmento amarillo de origen biliar que surge	Pigmento amarillo de origen biliar que surge	Cuantitativa	Unidad con un

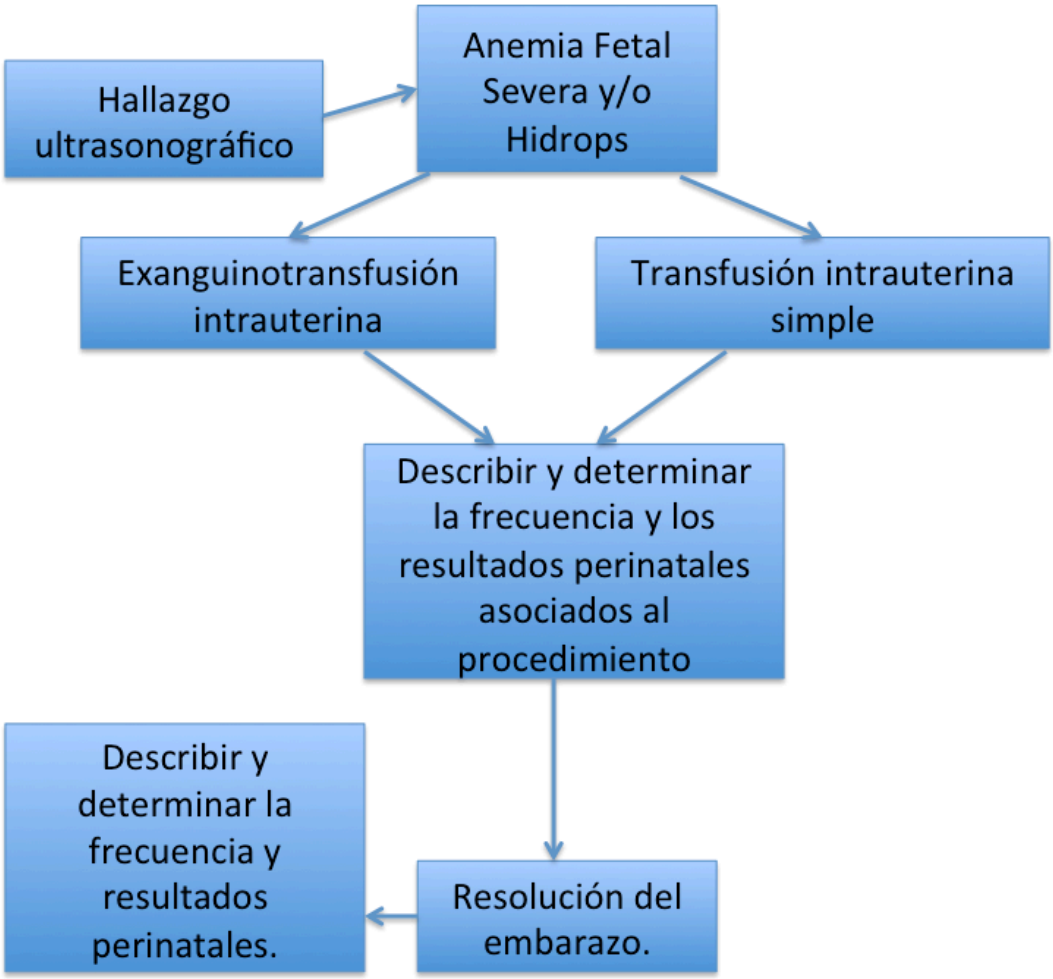
	como resultado de la descomposición de la Hemoglobina.	como resultado de la descomposición de la Hemoglobina.	continua.	decimal (g/dL).
Ictericia neonatal	Se detecta generalmente en la inspección del recién nacido cuando la bilirrubina sérica total excede los 5 mg/dl. Coloración amarillenta de piel y mucosas ocasionada por el depósito de bilirrubina.	Una ictericia será patológica (6% de recién nacidos) cuando se inicie en las primeras 24 horas, se acompañe de otros síntomas, la bilirrubina aumente más de 5 mg/dL diarios, o 0.3 mg/dl por Kg de peso, o sobrepase los límites definidos para ictericia fisiológica, la fracción directa sea superior a 2 mg/dL o dure más de una semana en el recién nacido a término.	Cualitativa nominal.	Presente/ausente.
Fototerapia	Técnica de tratamiento que emplea radiaciones electromagnéticas de origen natural o artificial para el tratamiento de Hiperbilirrubinemia.	Técnica de tratamiento que emplea radiaciones electromagnéticas de origen natural o artificial para el tratamiento de Hiperbilirrubinemia. Una forma efectiva de aumentar el área de superficie expuesta a la luz es el uso de focos adicionales (fototerapia doble o triple).	Cualitativa nominal. Cuantitativa discreta.	Si/No Si: Días.
Muerte Neonatal Temprana	Muerte del producto de la concepción entre la semana 20 de gestación o 500 gramos o más de peso hasta los siete días de nacido.	Cese las funciones vitales in útero o posterior al nacimiento (no reversible a las maniobras de reanimación) en fetos o recién nacidos con diagnóstico de anemia fetal constada en el expediente clínico por parte del servicio de Medicina Materno Fetal o pediatría (durante el periodo neonatal temprano y tardío, 28 días del nacimiento)	Cualitativa nominal dicotómica.	Presente/ausente.

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Se solicitó apoyo al departamento de Estadística y Metas Institucionales del Instituto Nacional de Perinatología, así como al servicio de Medicina Materno Fetal, para obtener la lista de las pacientes que fueron diagnosticadas con anemia fetal y sometidas a transfusión intrauterina intravascular y/o exanguinotransfusión intrauterina de acuerdo al CIE-10 de la patología, del periodo comprendido del 1 Enero de 2009 al 1 de Abril de 2016.

Con la revisión inicial de los expedientes se procedió a la selección del grupo de pacientes de estudio que cumplieron con los criterios de inclusión, y se separó del estudio aquellas que tuvieran criterios de no inclusión. Se revisaron los expedientes maternos y neonatales, se obtuvieron los datos necesarios, con la información, se realizó una base de datos utilizando el programa de Excel Windows 2010. Se realizó una descripción de las características demográficas, antecedentes y patologías de base; se obtuvieron los hallazgos del reporte ultrasonográfico para el diagnóstico de anemia fetal severa con o sin hidrops, con necesidad de transfusión intrauterina intravascular y/o exanguinotransfusión intrauterina. Se obtuvieron los datos por parte del servicio de Medicina Materno Fetal sobre procedimiento, indicación, principales hallazgos, complicaciones, valor de la Hemoglobina, Volumen Corpuscular Medio, Hematocrito al momento de iniciar procedimiento, volumen transfundido, número de procedimientos, seguimiento, edad gestacional. De los expedientes del neonato, se recabaron los principales hallazgos al nacimiento, resultados neonatales, complicaciones perinatales, el valor de hemoglobina al nacimiento, Bilirrubina al nacimiento, así como la necesidad de exanguinotransfusión neonatal, transfusión neonatal, fototerapia y días de estancia en unidad de Cuidados intensivos. . Se realizó estadística descriptiva, para las variables cualitativas con medidas de frecuencia como prevalencias expresadas en porcentajes y para las variables cuantitativas con estadísticas de tendencia central como media, moda o mediana así como medidas de dispersión (DE).

DIAGRAMA DE FLUJO



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	INICIO	TERMINO
Búsqueda bibliográfica y elaboración del protocolo	01.09.2015	15.10.2015
Registro y aprobación del protocolo.	15.10.2015	30.11.2015
Recolección de la información	23.11.2015	01.04.2016
Captura de datos	01.04.2016	15.04.2016
Análisis de datos	15.04.2016	01.05.2016
Interpretación de resultados	01.05.2016	15.05.2016
Formulación del reporte	15.05.2016	01.06.2016
Redacción y publicación de artículo científico.	01.06.2016	01.07.2016

ASPECTOS ÉTICOS

El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.

De acuerdo al de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación está considerada como investigación sin riesgo debido a que es un estudio descriptivo y no se realizó ninguna intervención.

Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevó a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la "Declaración de Helsinki" (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:

a) Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.

b) Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.

c) Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas.

e) En la publicación de los resultados de esta investigación se preservará la exactitud de los resultados obtenidos.

d) En este protocolo no requiere carta de consentimiento informado.

e) Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, y el Informe Belmont.

RESULTADOS

Se obtuvieron en el periodo de estudio un total de 15 pacientes con diagnóstico de anemia fetal severa y/o hidrops sometidas a exanguinotransfusión intrauterina (EIUT) y/o transfusión intrauterina intravascular (IUT), de los cuales no cumplió con criterios de inclusión una paciente, por no contar con expediente clínico completo, por lo que la muestra final está integrada por un total de 14 pacientes para el estudio, de las cuales, las características son las siguientes:

La media de edad de las pacientes en estudio fue de 26 +/- 4 años, con un rango que iba de los 18 a los 33 años. En promedio tenían 3.7 +/- 1.2 gestas, siendo primigesta únicamente una paciente (7.1 %). El grupo sanguíneo era negativo en 13 casos (92.8 %), siendo positivo únicamente el caso de la paciente primigesta (7.1 %) (ver tabla I), la causa de anemia fetal en este caso fue infección por Parvovirus B19. Se clasificarion como anemia fetal severa, 13 casos secundarios a aloinmunización al Rh y un caso de Hidrops Fetal No Inmune (HFNI) secundario a infección por Parvovirus B19.

Tabla I. Clasificación de las pacientes según el Rh sanguíneo

Clasificación de las pacientes según Rh		
Rh	**Número de casos**	**Porcentaje**
Negativo	13	92.8
Positivo	1	7.1

De las pacientes Rh negativo, ninguna tenía antecedente de administración de Inmunoglobulina anti-D después de la resolución de los embarazos previos, todas se encontraban aloinmunizadas con anticuerpos irregulares positivos con titulación promedio de 1:1466 y con títulos que iban de 1:8 a 1:8192. Diez casos (71.4 %) tenían antecedente de resultado perinatal adverso secundario a aloinmunización. (Ver tabla II)

Tabla II Antecedente de resultado perinatal adverso secundario a aloinmunización

Antecedente	Número de casos	Porcentaje
Muerte fetal temprana	8	57.1
Óbito	1	7.1
Anemia fetal	1	7.1

La edad gestacional promedio al inicio del control prenatal fue de 22.6 semanas de gestación, con un rango de 14 a 30 semanas. La edad gestacional al momento del diagnóstico de anemia fetal moderada fue de 24.5 semanas con rango de 19.4 a 28.6 semanas de gestación.

El tiempo promedio entre el diagnóstico de anemia fetal y el primer procedimiento fue de 4.3 días +/- 2.5 días. En los 14 pacientes se realizaron un total de 40 procedimientos de transfusión intrauterina intravascular (IUT) o exanguinotransfusión intrauterina (EIUT). (Ver tabla III)

Tabla III. Total y tipo de procedimientos realizados

Procedimiento	Número de procedimientos	Porcentaje
Transfusión intrauterina intravascular	35	87.5
Exanguinotransfusión intrauterina	5	12.5
Total	40	100

Con la finalidad de describir los resultados por separado, aquellas pacientes a las cuales se les realizó una o más EIUT, independientemente del momento o número de caso en que se haya decidido realizar el procedimiento, se les denominó casos sometidos a EIUT (en adelante, CSEIUT). Aquellas pacientes que solo fueron sometidas a IUT se les denominó como casos sometidos a IUT (en adelante, CSIUT). (Ver tabla IV)

Tabla IV. Casos sometidos a tranfusión intrauterina intravascular o Exanguinotransfusión intrauterina.

Procedimiento	Número de pacientes	Porcentaje
Transfusión intrauterina intravascular.	10	71.4
Exanguinotransfusión intrauterina.	4	28.5

Durante el procedimiento se documentó la evaluación del Pico Sistólico de la Arteria Cerebral Media (PSV-ACM) pretransfusión en 15 procedimientos (37.5 %). En los 25 procedimientos restantes (62.5%) no se documenta, por lo que se

tomó como referencia el último valor documentado en expediente antes del procedimiento. Transcurriendo un promedio de 4.2 días entre la última evaluación del PSV – ACM y el procedimiento. Con el valor del PSV – ACM y la edad gestacional se obtuvo mediante cálculo computarizado los valores promedio de Hemoglobina en MoM y Hemoglobina predicha antes de cada procedimiento. Los valores obtenidos se muestran en la tabla V.

Tabla V. Valores promedio del PSV – ACM y cálculo computarizado de la concentración de Hemoglobina antes del primer procedimiento.

Variables	Todos los casos 14	CSIUT (10/14 casos)	CSEIUT (4/14 casos)
PSV – ACM	60.6 cm/seg +/- 11.6 cm /seg	58.7 cm/seg +/-10.4	70.2 cm/seg +/- 11
PSV ACM MoM	1.80 MoM +/- 0.30 MoM	1.67 MoM +/- 0.16 MoM	2.2 MoM +/- 0.29 MoM
Hb fetal MoM	0.48 MoM +/- 0.13 MoM	0.55 MoM, +/- 0.1MoM	0.38 MoM, +/- 0.13 MoM
Hb Predicha	5.99 g/dl	6.7g/dl	4.73 g/dl

Tomando en cuenta la Hemoglobina fetal estimada en MoM en la primera evaluación, se clasificaron a las pacientes como: 10 casos (71.4 %) de anemia severa, 3 casos (21.4 %) de anemia moderada y un caso (7.1 %) de anemia leve, éste último con diagnóstico de Hidrops Fetal No Inmune. Al realizar el primer procedimiento los valores de la Biometría hemática obtenidos en la primera cordocentesis mostraron que todos los casos se encontraban con una Hemoglobina 6 desviaciones estándar (DE) menor para la edad gestacional, clasificando a todos los casos como anemia severa (Ver Tabla VI)

Tabla VI. Valores de biometría hemática (valor obtenido por primera cordocentesis)

BH	Todos los procedimientos (14)	CSIUT(10)	CSEIUT(4)
Hb	4.6 g/dl	5.19 g/dl	3.35g/dl
Hto	13.7 %	15.4 %	9.4%
VCM	140.46 fl	132.3 fl	160.6 fl
Reticulocitos	28.2 %	24.9 %	36.4 %

Se realizó el diagnóstico de Hidrops fetal en tres pacientes (21.4%), en las cuales, se realizaron 8 procedimientos: seis correspondieron a transfusión intrauterina y dos a exanguinotransfusión intrauterina. Ningún feto con hidrops fue sometido a exanguinotransfusión intrauterina como primer procedimiento de elección y ninguno mostró mejoría o regresión del Hidrops posterior a tratamiento. Los valores promedio de la biometría hemática por cordocentesis en fetos con Hidrops fueron: Hemoglobina de 4.2 g/dl, Hematocrito 12.2 %, VCM 130.55 fl, 22.8 % de Reticulocitos.

Se realizaron un promedio de 2.8 procedimientos por paciente con un rango de 1 a 6 procedimientos. El intervalo de tiempo promedio entre todos los procedimientos fue de: 10.4 +/- 5.1 días, con un rango de 3 a 25 días. El intervalo de tiempo promedio entre cada procedimiento en los CSIUT fue de 11.7 +/- 5 días con un rango de 6 a 25 días. El intervalo de tiempo promedio entre cada procedimiento en los CSEIUT fue de 8.9 +/- 3.6 días con in intervalo de 3 a 15 días.

Se realiza un segundo procedimiento en 10 pacientes (71.4%). De los cuales 8 (57.1 %) corresponden a CSIUT y dos (14.2 %) corresponden a CSEIUT.

Con el valor del PSV – ACM y la edad gestacional se obtuvieron mediante el cálculo computarizado los valores promedio de Hemoglobina en MoM y Hemoglobina predicha antes del segundo procedimiento. (Ver tabla VII)

Tabla VII. Valores promedio del PSV – ACM y cálculo computarizado de la concentración de Hemoglobina antes del segundo procedimiento.

Variables	Promedio total (10 casos)	CS IUT (8/10 casos)	CSEIUT (2/4casos)
PSV	63.6 cm/seg +/- 18.1 cm /seg	58 cm/seg +/- 16.5	68.4 cm/seg
PSV ACM MoM	1.84 MoM +/- 0.41 MoM	1.96 MoM +/- 0.31 MoM	1.9 MoM
Hb fetal MoM	0.54 MoM +/- 0.15	0.58 MoM, +/- 0.15 MoM	0.56 MoM
Hb Predicha	6.44g/dl	6.9g/dl	7 g/dl

El valor promedio de la Biometría Hemática por cordocentesis antes del segundo procedimiento para cada grupo de pacientes se puede observar en la Tabla VIII.

Tabla VIII. Valores de biometría hemática (valor obtenido después de la segunda cordocentesis)

Valores de biometría hemática (valor obtenido en la segunda cordocentesis)		
BH	IUT 8/10	EIUT 2/4
Hb	5.2g/dl	5.95g/dl
Hto	16.0%	16.5%
VCM	105 fl	83.4 fl
Reticulocitos	10.7%	15.7%

El volumen transfundido promedio en todos los procedimientos fue de 27.5 ml +/- 8.6 ml. (ver tabla IX)

Tabla IX Volumen transfundido promedio por procedimiento.

	CSIUT	CSEIUT
Volumen promedio	26.2 ml +/- 8.2 ml	Recambio: 22 +/- 4.4 ml Administración de volumen: 15 ml +/- 5 ml

El seguimiento de todos los casos se realizó mediante la determinación seriada del PSV – ACM y RCTG en busca de datos ominosos y en los casos que lo ameritó se programó para otro procedimiento. Durante las evaluaciones subsecuentes se documentan dos hallazgos: un caso (7.1%) de los pertenecientes al grupo de CSIUT, presenta en el registro cardiotocográfico patrón sinusoidal y se decide interrupción del embarazo de forma urgente por vía abdominal por riesgo de perdida del bienestar fetal. En otro de los casos (7.1 %) perteneciente al grupo de CSEIUT con hidrops (7.1%) se diagnosticó óbito, se decide interrupción del embarazo vía vaginal.

De los 40 procedimientos, se refieren complicaciones en dos procedimientos (5 %): una complicación pertenece al grupo de casos sometidos a transfusión

intrauterina intravascular, que presenta bradicardia fetal, que remite después de 5 minutos.

Otra complicación en un feto con hidrops, que pertenecía a los casos sometidos a exanguinotransfusión que presenta bradicardia, paro cardiaco, requiriendo de maniobras de reanimación, con recuperación de la frecuencia cardiaca y resolución del embarazo por cesárea de emergencia, obteniendo a pesar de éstas medidas recién nacido sin vitalidad (óbito transcesárea).

La vía de resolución del embarazo fue vaginal en 1 caso (7.1%) por diagnóstico de óbito. Los 13 casos restantes (92.8 %) fueron obtenidos vía abdominal, las indicaciones se observan en la tabla X.

Tabla X. Indicaciones de la interrupción del embarazo vía abdominal

Indicación (porcentaje/caso)	CSIUT (10)	CSEIUT (4)	Total (13)
Pretérmino/anemia fetal severa	57.1% (8)	14.2 % (2)	71.4% (10)
Riesgo de pérdida de bienestar fetal	7.1% (1)	7.1% (1)	14.2% (2)
Electiva	7.1% (1)	0	7.1% (1)

El caso de riesgo de perdida de bienestar fetal que corresponde a CSEIUT (7.1%), es el que se obtiene posterior a evolución desfavorable inmediata al procedimiento, obteniendo recién nacido sin vitalidad.

Resultados Neonatales.

Del total de casos (14), al nacimiento se obtuvieron 12 recién nacidos vivos. Los dos (14.2 %) que se obtuvieron sin vitalidad, pertenecían al grupo de CSEIUT ambos con diagnóstico de Hidrops Fetal durante las evaluaciones, uno de ellos con diagnóstico de óbito previo a la resolución. Y el otro caso (7.1 %) como complicación postprocedimiento. Las características clínicas al nacimiento se observan en la Tabla XI.

Tabla XI. Características clínicas y tratamiento de los 12 recién nacidos vivos.

	CSIUT	CSEIUT	Total
Edad al nacimiento (semanas)	33+/-2.8 (30-38)	29.6+/-2.5 (26.5-32)	32+/-2.8 (26.5-38.1)
Peso al nacimiento (g)	1911+/- 448	1807 +/-94	1881+/-378 (1356-2805)
Apgar al minuto 5	8.2 (5-9)	7	8 (5 -9)
Hemoglobina (g/dl)	8.7	6.35	8.3
Hematocrito (%)	26.07	18	24.7
VCM (fl)	103.5	90.3	101.3
Reticulocitos (%)	3.3	0.38	4.2
Exanguinotransfusión neonatal parcial (casos)	8	2	10
Exanguinotransfusión neonatal total (casos)	1	0	1

El caso que requirió exanguinotransfusión total fue por incompatibilidad a subgrupo.

Se presentó complicación durante exanguinotransfusión parcial al nacimiento en uno de los CSEIUT referida como: inestabilidad hemodinámica y Muerte Neonatal Temprana a las 10 horas de vida. Éste caso en particular, durante la gestación había sido sometido seis procedimientos intrauterinos, siendo el caso con más procedimientos referidos, sólo uno fue EIUT. Nunca presentó Hidrops. Quedando por tanto, únicamente un caso de los sometidos a EIUT con vida en las primeras 24 horas.

El destino del total de los casos (14) fue el siguiente: de los 10 casos que pertenecen a CSIUT, 9 casos (64.2%) se enviaron a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Un caso (7.1 %) a Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido II. De los 4 casos que pertenecen a CSEIUT, 3 casos (21.4 %) fueron enviados a patología. Uno (7.1 %) con Destino Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

De los recién nacidos vivos a las 24 horas (11), diez recién nacidos presentaron ictericia al nacimiento. Nueve casos corresponden a CSIUT y uno a CSEIUT.

Los laboratorios de control a las 24 horas de vida extrauterina se observan en la tabla XII.

Tabla XII. Laboratorio de control a las 24 horas de vida de los 11 recién nacidos.

Valores	Todos (11 casos)	CSIUT (10 casos)	CSEIUT (1 caso)
Hb	15.6 g/dl +/- 2.4	15.8 g/dl +/- 2.5	14 g/dl
Hto	45.2 % +/- 6.4	45.7 % +/- 6.5	39.9%
VCM	91.25 fl +/- 7.8	92.1 fl	83.1fl
Reticulocitos	4.1 %	4.5 %	0.71 %
BT	8.5 mg/dl +/- 2.4 mg/dl	8.7 mg/dl +/- 2.5 mg/dl	7.11 mg/dl
BI	7.8 mg/dl +/- 2.4 mg/dl	7.9 mg/dl +/- 2.5 mg/dl	6.33 mg/dl

Requiriendo fototerapia en todos los casos, con un promedio de 7 días +/- 5 con un rango de 3 a 22 días y Bilirrubinas totales promedio al suspender fototerapia de 5.4 mg/dl.

El promedio de días en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales fue de 24.2 +/- 16 días con un rango de 3 a 61 días. Los días totales de estancia intrahospitalaria total fueron un promedio de 40.2 días por caso +/- 21 días con un rango de 6 a 82 días. De los CSIUT el promedio de días fue de 25 en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y de 36.5 días de estancia intrahospitalaria. En el CSEIUT tuvo una estancia intrahospitalaria de 43 días totales, correspondiendo inicialmente a 17 días en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Se egresaron con vida 11 casos (78.5%) todos continúan en seguimiento pediátrico.

DISCUSIÓN

Existen reportes de transfusión intrauterina intravascular y exanguinotransfusión intrauterina en casos de anemia fetal severa con o sin Hidrops efectuados por diversos autores y centros hospitalarios, con resultados contrastantes, condicionados por variaciones en la técnica y experiencia logradas, o por la falta de homogeneidad de los casos (edad gestacional, número de transfusiones en cada feto, hidrops, tipo de transfusión). Sin embargo, resulta evidente la mejoría en el resultado perinatal en los fetos con anemia severa sometidos a tratamiento intrauterino.

En un estudio realizado en un centro de tercer nivel por Garabedian C. et al. (Enero de 1999 a Enero de 2012) con 96 casos/225 procedimientos de exanguinotransfusión intrauterina, reportó como etiología más frecuente de anemia fetal severa: aloinmunización en un 83.3 % de los casos, seguido de infección por Parvovirus B19 en un 13.5 % de los casos. (14). Lo cual coincide con nuestra serie de casos y se puede explicar quizá porque en nuestro país se reporta que alrededor del 5 % de la población embarazada es Rh negativo y hasta el 11 % de las gestantes Rh negativo se encuentran sensibilizadas al antígeno D. (16)

En un estudio retrospectivo realizado en nuestro país en el Instituto Mexicano del Seguro Social – Centro Médico Nacional de Occidente (1 de Enero de 1987 a 31 de Enero de 2008) en el que se incluyeron fetos con anemia severa secundaria a aloinmunización Rh sometidos a transfusión intrauterina (150 fetos/531 procedimientos), se refieren embarazos previos con afectación hemolítica en el 90% de las pacientes. En nuestra serie de casos el porcentaje fue menor, quizá debido a que Jalisco tiene la mayor prevalencia conocida del genotipo RhD negativo en México (hasta el 7.9% de la población). (8)

La edad gestacional reportada por Garabedian C. et al. al momento del primer procedimiento es de 26.0 semanas de gestación. con un promedio de 2.48 procedimientos por paciente. (14) Van Kamp I et al. Refiere una edad

gestacional promedio al momento de la primera transfusión intrauterina de 27.1 semanas con un promedio de 3.0 procedimientos por paciente (7), siendo semejante entre ellos y acorde con lo encontrado en nuestra serie de casos.

Ramírez - Robles et. al, reportan una Hemoglobina promedio previa al primer procedimiento de transfusión intrauterina de 8.6 g/dl (8). Garabedian C. et. al. reportan una Hemoglobina promedio previa a la primera EIUT de 6.8 g/dl. (14) En nuestra serie de casos los valores de Hemoglobina en la primera cordocentesis fueron menores para ambos grupos (CSIUT y CSEIUT) y de forma global. Esto se puede explicar por varias razones, entre ellas la heterogenidad de los casos, así como la severidad de la anemia de las pacientes de nuestra serie.

No se encuentran reportes en la literatura que permitan comparar los valores de reticulocitos antes y después de los procedimientos, sin embargo en nuestra serie de casos en la primera cordocentesis es evidente que el porcentaje de reticulocitos promedio es mayor en los casos con un menor nivel de hemoglobina (CSEIUT), esto puede ser explicado por que representan la respuesta del sistema hematopoyético a la anemia. (8) El valor promedio obtenido después de la segunda cordocentesis es muy semejante entre ambos grupos (CSIUT y CSEIUT), esto se puede explicar por que la EIUT supone el beneficio de la remoción de antígenos eritrocitarios y la supresión de la eritropoyesis fetal. (17)

Se esperaría que en nuestra serie de casos debido al nivel de Hemoglobina en la primera cordocentesis, el porcentaje de fetos con diagnóstico hidrops fuera mayor a lo referido en la literatura, sin embargo es menor y contrasta con lo referido por Garabedian C. et al. con 26% (14), Ramírez – Robles et. al. con 45 %(8), y Van Kamp I. et al. con 38 %. (7)

Poissonier et al. en una serie de casos (107 pacientes/200 procedimientos de EIUT) demostró que hasta en un 70.2 % de los fetos con Hidrops existió mejoría posterior al procedimiento. (13) A diferencia de la literatura, en nuestra serie en

ninguno de los casos con diagnóstico de Hidrops Fetal existió regresión.

Garabedian C et al. describen un volumen transfundido promedio de 119.8 +/- 55 ml, con un recambio de 96.2 ml y una diferencia promedio entre el volumen transfundido y de recambio de 23.6 ml +/- 24 ml (con una diferencia entre volumen transfundido y de recambio cercana a 0) y un intervalo de tiempo promedio entre cada EIUT de 18.6 +/- 7.2 días (14) En nuestra serie de casos el volumen transfundido promedio y el intervalo de tiempo fueron menores. El menor intervalo de tiempo entre procedimientos se puede explicar probablemente por la menor concentración promedio de hemoglobina y la gravedad de los casos. En la literatura no se reportan los valores de la Biometría hemática previos a los procedimientos subsencuentes.

Al igual que lo reportado en la literatura, en nuestra serie de casos la vía de resolución del embarazo se eligió de acuerdo a las condiciones obstétricas. (11)

De acuerdo a lo consultado en la literatura, la tasa de pérdida fetal relacionada al procedimiento oscila entre 0.9 a 4.9% por procedimiento y se ha encontrado un incremento asociado en fetos con: Hidrops, menor edad gestacional, el no utilizar agente sedante de acción corta para el feto durante el procedimiento (7), punción arterial accidental, la experiencia del operador y la gravedad de la anemia fetal (18). Van Kamp I, et al, reportan una tasa de complicaciones relacionadas con el procedimiento en IUT del 9 % así como una tasa de cesáreas de emergencia del 3.6%. (7). Siendo semejante la tasa de perdida fetal y de cesárea de emergencia en nuestra serie de casos.

La edad gestacional promedio al momento de la resolución del embarazo reportada por Van Kamp I, et al. para fetos sometidos a IUT fue de 36.3 semanas en casos sin Hidrops y de 35.4 semanas en casos con Hidrops, y el peso al nacimiento fue de 2693 g y 2665 g respectivamente. (11) En el caso de fetos sometidos a EIUT la edad gestacional promedio al momento de la resolución del embarazo fue de 34.0 semanas en casos sin Hidrops y de 34.1 para casos con Hidrops con un peso de 2498 y 2772 g respectivamente (13) con

un Apgar a los 5 minutos promedio de 9. (11) En nuestra serie de casos, la edad gestacional promedio al momento de la resolución, así como el peso y el Apgar fueron menores a lo referido en la literatura para cada grupo y de forma global. La severidad de la anemia podría explicar la menor edad gestacional al nacimiento en nuestra serie de casos y de manera consecuente el menor peso al nacer y puntaje de Apgar.

Van Kamp I. et al (11) reportan una Hemoglobina promedio al nacimiento de 10.6 g/dl. La hemoglobina promedio al nacimiento reportada en el estudio realizado por Ramírez – Robles et al. fue de 12.9 g/dl, con necesidad de exanguinotransfusión en el 23 % de los casos, mientras que la necesidad de transfusión intravascular fue de 18 %(8) En nuestra serie de casos, la hemoglobina promedio al nacimiento de los recién nacidos vivos fue menor respecto a la literatura. Con necesidad de exanguinotransfusión parcial o total en un mayor porcentaje de casos.

Respecto a la necesidad de fototerapia, lo encontrado en nuestra serie es acorde a lo reportado en la literatura. Sepúlveda-Martínez W, et al en 2013, en un estudio realizado para valorar el resultado neonatal e infantil de aloinmunización Rh durante el embarazo en la Unidad de Medicina Fetal en Santiago de Chile, reportó la necesidad de fototerapia en todos los casos sometidos a IUT (19). Esto podría explicarse por la cantidad de hemoglobina al nacimiento, la necesidad de procedimientos adicionales (transfusion o exanguinotransfusión) que condicionan hemolisis e incremento en los niveles de bilirrubinas. (19).

Van Kamp I, et al. reportan un promedio de 8 días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. (11) En nuestra serie de casos los días de estancia en Unidad de Cuidados intensivos Neonatales fueron mayores a lo referido en la literatura internacional. Esto se puede explicar por la edad gestacional al nacimiento en nuestra serie de casos ya que la prematurez, la severidad de la anemia y el riesgo de complicaciones suponen la necesidad de

una mayor cantidad de días en Unidad de Cuidados Intensivos.

La tasa de supervivencia global reportada en varios estudios para fetos con anemia severa tratados es de 84 %. Siendo del 74 % (rango de 50-91 %) para aquellos con diagnóstico de hidrops y del 94 % (rango del 70 al 100 %) para aquellos sin diagnóstico de hidrops. (11) De igual forma, Ramírez-Robles en 2010, reportó que la supervivencia fue menor en el grupo de 20 semanas sin hidrops, seguido del de 20 a 28 semanas con datos de hidrops. (8)

En la última década, las tasas de supervivencia han superado el 80% en centros especializados de todo el mundo. En algunos estudios pequeños, la incidencia de resultados adversos a largo plazo oscila de 2.8 hasta 13%. Esto se hizo evidente después de realizar el estudio LOTUS (Long-Term follow up after intra-Uterine transfusionS) que analizó los resultados después de un total de 1,284 IUT realizadas en 451 fetos en un período de 20 años. (20) Se reportó un 83 por ciento la supervivencia de los fetos con algún grado de Hidrops en comparación con el 95 por ciento de supervivencia entre los fetos sin Hidrops. (7) En nuestra serie de casos la supervivencia global y la supervivencia de aquellos fetos sin Hidrops es comparable con lo reportado en la literatura. Sin embargo para aquellos fetos con Hidrops fue menor. La sobrecarga de volumen, una menor edad gestacional, así como mecanismos de adaptación cardiovascular alterados (por ejemplo el gasto cardiaco puede caer de manera abrupta debido a un aumento agudo en la poscarga y la viscosidad sanguínea) podrían explicar estos resultados. (11)

CONCLUSIONES

- Es importante la prevención primaria en caso de mujeres embarazadas Rh negativo no aloinmunizadas.
- Es importante la referencia oportuna de toda mujer Rh negativo aloinmunizada a un centro de tercer nivel para el seguimiento, diagnóstico y tratamiento oportuno de anemia fetal.
- A pesar del número reducido de pacientes estudiados en ésta serie, en el Instituto Nacional de Perinatología no se contaba con información suficiente, para poder establecer líneas de investigación en relación al tema de Anemia Fetal Severa y/o Hidrops fetal, así como el tratamiento mediante transfusión intrauterina intravascular y/o exanguinotransfusión intrauterina.
- La transfusión intrauterina intravascular y/o exanguinotransfusión intrauterina continúan siendo piedras angulares en el tratamiento de la anemia fetal severa.
- Son necesarios estudios prospectivos, con una mayor cantidad de casos, prolectivos en los que se puedan establecer inferencias que ayuden a determinar el manejo y seguimiento adecuado de los fetos con diagnóstico de anemia severa, con la finalidad de mejorar el pronóstico, los resultados al nacimiento y mejorar la orientación y consejería a los padres.

ANEXO 1

Concentración de Hemoglobina Fetal correspondiente a la media para cada semana gestacional				
Semana Gestacional	Hemoglobina media (g/dL)	Anemia leve – 2 DE (g/dL)	Anemia moderada – 4DE (g/dL)	Anemia grave – 6 DE (g/dL)
18	11,0	9,1	7,2	5,3
19		9,3	7,4	5,5
20	11,3	9,4	7,5	5,6
21		9,6	7,7	5,8
22	11,6	9,7	7,8	5,9
23		9,9	8,0	6,1
24	11,9	10,0	8,2	6,2
25		10,2	8,3	6,4
26	12,2	10,3	8,5	6,5
27		10,5	8,6	6,7
28	12,5	10,6	8,8	6,8
29		10,8	8,9	7,0
30	12,8	10,9	9,1	7,1
31		11,1	9,2	7,3
32	13,1	11,2	9,4	7,4
33		11,4	9,5	7,6
34	13,5	11,6	9,7	7,8
35		11,8	9,9	8,0
36	13,8	11,9	10,0	8,1
37		12,1	10,2	8,3
38	14,1	12,2	10,3	8,4
39		12,4	10,5	8,6
40	14,4	12,5	10,7	-

Tabla: Concentración de Hemoglobina Fetal correspondiente a la media para cada semana gestacional y a -4 DE, valor límite para anemia fetal moderada, a partir de la cual se indicará transfusión intrauterina. (9)

ANEXO 2

Cálculo computerizado de la concentración de Hb a partir del pico de velocidad de la ACM :

EDAD GESTACIONAL: semanas: dias:

Número de transfusiones intrauterinas previas:

Velocidad máxima de la ACM: cm/sg

Calcular

RESULTADOS DEL CALCULO:

Velocidad máxima de la ACM: MoM

Grado Anemia:

Estimación de la Concentración de Hemoglobina: gr/dl MoM

Tabla para el cálculo computarizado de la Hemoglobina fetal en MoM a partir de VSC-ACM. (www.fetaltest.com) (21)

ANEXO 3

	Pico sistólico de la Arteria Cerebral Media	
Edad gestacional en semanas	Mediana	1,5 MoM
14	19,3	28,9
15	20,2	30,3
16	21,1	31,7
17	22,1	33,2
18	23,2	34,8
19	24,3	36,5
20	25,5	38,2
21	26,7	40,0
22	27,9	41,9
23	29,3	43,9
24	30,7	46,0
25	32,1	48,2
26	33,6	50,4
27	35,2	52,8
28	36,9	55,4
29	38,7	58,0
30	40,5	60,7

31	42,4	63,6
32	44,4	66,6
33	46,5	69,8
34	48,7	73,1
35	51,1	76,6
36	53,5	80,2
37	56,0	84,0
38	58,7	88,0
39	61,5	92,2
40	64,4	96,6

Valores del Doppler de la ACM correspondientes a 1,5 MoM para cada semana gestacional en el diagnóstico no invasivo de la anemia fetal (22)

BIBLIOGRAFÍA

1. Liley A. Intrauterine transfusion of Foetus in Haemolytic Disease, Brit Med J. 1963;2:1107-1109.
2. Bang J, Bock J, Trolle D. Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. Brit Med J. 1982; 284:373-378.
3. Mari G. Noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. N Engl J Med. 2000; 342(1):9-14.
4. Brennand J, Cameron A. Fetal anaemia: diagnosis and management. Best Practice & Research. Clin Obst Gyn. 2008; 22(1): 15–29.
5. Lindenburg I, Van Kamp I, Oepkes D. Intrauterine Blood Transfusion: Current Indications and Associated Risks. Fetal Diagn Ther. 2014; 36:263–271.
6. Nicolini U, Kochenour N, Greco P, Letsky E, Johnson R, Contreras M, Rodeck C. Consequences of fetomaternal haemorrhage after intrauterine transfusion. Brit Med J. 1988; 297: 1379-1381.
7. Van Kamp I, Klumper F, Oepker D, Meerman R, Scherjon S. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloinmunization. Am J Obstet Gynecol. 2005;192:171-7
8. Ramírez-Robles L, Gómez-Partida G, Guevara-Rubio G, Velázquez Gómez L. Transfusión intrauterina en aloinmunización RhD en México 1987-2008. Ginecol Obstet Mex. 2010; 78(9): 469-477.
9. Scheier M, Hernandez-Andrade E, Carmo A, Dezerega V, Nicolaides K. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004; 23: 432–436.

10. Kenneth J. Moise Jr, Argoti P. Management and Prevention of Red Cell Alloimmunization in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2012; 120(5): 1132-1139
11. Van Kamp I, Klumper F, Meerman R, Oepkes D, Scherjon S, Humphrey H, Kanhai H. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988–1999. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83:731–737.
12. Berkowitz R, Chitkara U, Wilkins I, Lynch L, Plosker H, Bernstein H. Intravascular monitoring and management of erythroblastosis fetalis. Am J Obstet Gynecol. 1988;158(4): 783-795.
13. Poissonnier M, Brossard Y, Demedeiros N, Vassileva J, Parnet F, Larsen M, Gosset M, Chavinie J, Huchet J. Two hundred intrauterine exchange transfusions in severe blood incomplatibilities. Am J Obstet Gynecol. 1989; 161(5): 709-713.
14. Garabedian C, Philippe M, Vaast P, Wibaut B, Salleeron J, Delsalle A, Rakza T, Subtil D, Houfflin.Debarge V. Is intrauterine exchange transfusion a safe procedure for management of fetal anaemia?. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014; 179: 83–87
15. Guilbaud L, Garabedian C, Carbonne B, Debarge V. Management of fetal anemia in red-cell alloinmunization: comparison of intra uterine intravascular simple transfusion and exchange transfusion. Am J of Obstet Gynecol. 2014;15 (Suppl. 84).
16. Prevencion, diagnostico y manejo de la Aloinmunizacion Materno-fetal. Mexico: Secretaria de salud, 2011: www.centec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
17. Lobato G, Silveira C, Fetal hematocrit decrease after repeated intravascular transfusions in alloimmunized pregnancies. Arch Gynecol Obstet. 2007;276:595–599.
18. Costa G, Silveira Z, Gomes I, Brum A, Kfoury A, da Silva O, Vieira A. Predictive factors of perinatal mortality in transfused fetuses due to

maternal alloinmmunization: what really matters? J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;25(8): 1333-1337

19. Sepulveda A, Figueroa J, Rencoret G, Parra M. Resultado neonatal e infantil de niños con y sin transfusión intrauterina por isoinmunización Rh durante el embarazo. Rev Chil Obstet Ginecol 2013;78(6): 447–450.
20. Verduin E, Lindenburg I, Smits-Wintjens V, van Klink J, Schonewille H, Van Kamp I, Oepkes D, Walther F, Kanhai H, Doxiadis I, Lopriore E, Brand A. Long-Term follow up after intra-Uterine transfusionS; the LOTUS study. BMC Pregnancy and Childbirth; 2010; 10:77
21. Medicina Fetal on line. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Fetaltest. 2014-2016. Disponible en: http://www.fetaltest.com/
22. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25(4):323-330.