



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

Isidro Espinosa de los Reyes

Resultados perinatales de pacientes Rh negativo aloimmunizadas:
revisión de 17 años en el Instituto Nacional de Perinatología

TESIS

Para obtener el título de la especialidad en
MEDICINA MATERNO FETAL

Presenta

DR. GUILLERMO JAIME BARRERA

Profesor titular del curso en Medicina Materno Fetal
Asesor Metodológico y Director de Tesis
DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS



CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

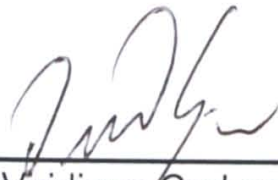
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Resultados perinatales de pacientes Rh negativo aloinmunizadas:
revisión de 17 años en el Instituto Nacional de Perinatología



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



Dra. Sandra Acevedo Gallegos
Asesor Metodológico y Director de Tesis
Profesor titular del curso de Medicina Materno Fetal

ÍNDICE

Introducción	4
Marco Teórico	5
Justificación	21
Planteamiento del Problema	22
Pregunta de Investigación	23
Objetivos	24
Material y Métodos	25
Análisis Estadístico	31
Cronograma de Actividades	31
Ética	32
Resultados	33
Discusión	39
Conclusiones	41
Bibliografía	42
Anexos	45

INTRODUCCIÓN

Las pacientes Rh-D negativas que tienen el antecedente de un hijo Rh-D positivo, o que de alguna otra forma hayan estado expuestas a eritrocitos Rh-D positivos, tienen el riesgo de producir anticuerpos anti-D. Por lo tanto, en un embarazo posterior estas pacientes tendrán el potencial de ocasionar enfermedad hemolítica en el feto o neonato correspondiente; dicha enfermedad hemolítica se asocia a una gran morbilidad y mortalidad.

La implementación de programas antenatales y postnatales de profilaxis con globulina inmune anti-D ha permitido una reducción significativa en la frecuencia de la enfermedad, así como de las complicaciones fetales o neonatales que pueden llegar a presentarse, incluyendo muerte perinatal.

Así también los programas de vigilancia y manejo prenatal, que incluyen herramientas como el ultrasonido Doppler de la arteria cerebral media y la transfusión intrauterina respectivamente, han permitido una disminución en la morbilidad y mortalidad fetal, permitiendo una vigilancia estrecha y menos invasiva, la oportunidad de actuar cuando es necesario con disminución en la necesidad de procedimientos invasivos que tienen riesgos per se y por último, mejorando los resultados y el pronóstico perinatal.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La aloinmunización es la producción de anticuerpos en el organismo de un individuo, en respuesta a la estimulación de un antígeno derivado de un miembro diferente de la misma especie.¹

La incompatibilidad Rh-D se define como la presencia de un feto Rh-D positivo (comúnmente denominado Rh-positivo) en una madre Rh-D negativo, sin que haya ocurrido sensibilización de la madre.¹

EPIDEMIOLOGÍA

La implementación de programas antenatales y postnatales de profilaxis con globulina inmune anti-D ha permitido una reducción significativa en la frecuencia de la enfermedad y por lo tanto de las complicaciones fetales y/o neonatales que puede llegar a ocasionar, tal y como la Enfermedad Hemolítica Inmune.

La prevalencia exacta de la aloinmunización Rhesus es difícil de determinar. En el año 2007 en Estados Unidos de América (E.U.A.), el registro nacional de estadísticas de la salud reportó 2003 casos de sensibilizaciones Rhesus. En dicho reporte, se verificaron 6.8 casos de aloinmunización rhesus por cada 1,000 nacidos vivos.²

En México, la prevalencia del grupo sanguíneo Rh negativo puede alcanzar hasta el 6.1%; en mujeres se calcula que es del 8.83%. La prevalencia de embarazadas con grupo sanguíneo Rh negativo es de aproximadamente 4.85%.¹

Desafortunadamente, no existen registros nacionales que describan la magnitud de la enfermedad; sin embargo, extrapolando datos de estudios nacionales, en el año 2008 en México se registraron más de 2,600,000 nacimientos (INEGI 2010), de forma hipotética, implica que existieron 131,805 embarazos Rh negativo, y de no haber un apego a las guías de profilaxis, pudieran existir entre 1318 y 2636 pacientes sensibilizadas cada año.¹

FISIOPATOLOGÍA

El grupo antigénico más importante para la formación de anticuerpos es el Rhesus (Rh). La nomenclatura estándar para designarle su tipo sanguíneo a una paciente es mediante el tipo ABO así como el Rh positivo o negativo. De dicha forma solo se determina si una mujer tiene o no el antígeno Rh-D en sus eritrocitos; sin embargo, esta nomenclatura abreviada no es técnicamente correcta debido a que el sistema Rhesus se conforma por

muchos otros antígenos, siendo de los más comunes C, c, E, e, y G. Otros antígenos que menos frecuentemente pueden causar anemia fetal son Kell, Kidd y Duffy.^{2,3}

El anticuerpo anti-D es el más frecuentemente implicado en la aloinmunización y la hemorragia feto-materna es la causa más frecuente para que esto suceda. Algunos investigadores han reportado que la hemorragia feto-materna ocurre con mayor frecuencia y volumen conforme avanza la edad gestacional. Utilizando la prueba de Kleihauer, Bowman et. al. identificó 0.01 mL o más de células fetales en 3%, 12% y 46% de mujeres en cada uno de los trimestres sucesivos del embarazo, respectivamente. En la mayoría de veces, la carga antigénica de Rh-D en los eritrocitos fetales y en sus precursores es insuficiente para estimular al sistema inmune materno. En cambio, ante una hemorragia feto-materna mayor antenatal o durante el parto, es suficiente para que los linfocitos B maternos reconozcan el antígeno Rh-D. Como toda respuesta inmune, al inicio se produce inmunoglobulina M materna la cual tiene una vida media corta, sin embargo, ocurre un cambio rápido con producción casi inmediata de inmunoglobulina G. En un nuevo embarazo, los linfocitos B de memoria esperan así una nueva exposición antigénica. Si llegan a estimularse por el antígeno Rh-D de los eritrocitos fetales, estas células plasmáticas proliferarán rápidamente y producirán anticuerpos inmunoglobulina G, lo cual incrementará los títulos maternos. Finalmente, en el proceso fisiopatológico, la inmunoglobulina G materna cruza la barrera placentaria causando hemólisis de los eritrocitos Rh-D positivos, resultando final y progresivamente en anemia fetal.^{2,4}

DIAGNÓSTICO

- Diagnóstico Genético

En 1946, Fisher y Race propusieron que en tres genes distintos se codifican los tres grupos de antígenos mayores Rhesus: D, C/c y E/e. En 1991 esto cambió al demostrarse que el locus de Rhesus se localizaba en el brazo corto del cromosoma 1, solo en dos genes: el gen RHD y el gen RHCE. A partir de este último, se considera que se producen dos diferentes proteínas probablemente como resultado de vías alternas del ARN mensajero; el cambio de citosina por guanina en el exón 5 del RHCE resulta en la formación del antígeno e en lugar del antígeno E. Y el cambio de citosina por timina en el exón 2 del RHCE resulta en el cambio de un aminoácido serina por prolina, lo que a su vez causa la expresión del antígeno C en lugar de c. Estos descubrimientos resultaron en cambios importantes en el manejo de las pacientes Rh-D sensibilizadas.

El primer paso propuesto para el manejo de las pacientes aloimmunizadas es determinar la cigosidad paterna. Aproximadamente 55% de los individuos son heterocigotos en el locus del gen RHD. En estos casos, solo 50% de los hijos serán Rh-D positivo y tendrán el potencial de ser afectados por los anticuerpos maternos. En cambio, si se determina que el feto es RHD negativo, estos fetos escaparían del efecto de los anticuerpos maternos al no heredar el antígeno putativo. Debido a que los genes RH C/c y E/e se encuentran estrechamente ligados al gen RHD, se pueden emplear los sueros junto con el antígeno para determinar la presencia del gen heterocigoto paterno basado en tablas de frecuencias de acuerdo al origen étnico.²

En la actualidad, se pueden emplear técnicas de ADN para determinar de forma precisa si uno o dos de los genes RHD paternos están presentes. Con reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) se puede determinar el estado heterocigoto u homocigoto paterno.⁵

Una vez que se confirma el estado heterocigoto paterno, el siguiente paso en la evaluación de la paciente sensibilizada es determinar el tipo Rh-D del feto. En teoría, para obtener el Rh-D fetal se podría utilizar una biopsia de vellosidades coriales, sin embargo, no se recomienda debido a que el mismo procedimiento puede ocasionar hemorragia fetomaternal lo que provocaría a su vez, alteración en los títulos maternos y empeoramiento de la enfermedad fetal en caso de Rh-D fetal positivo. Entonces se optaba por la amniocentesis, evitando el procedimiento trasplacentario para prevenir la sensibilización materna; la PCR en líquido amniótico tiene una sensibilidad de 98.7%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 96.9%. En 2% de los casos pueden ocurrir inconsistencias debido a paternidad errónea o a rearreglos en el locus del gen RHD, lo cual se puede evitar con la toma de una muestra sanguínea paterna. En caso de que se desconozca la paternidad o el padre no esté disponible, no se podrá realizar la confirmación y lo que se sugiere en ese caso es solicitar títulos maternos anti-D seriados con una diferencia de 4 a 6 semanas; si hay un incremento 4 veces o más de la titulación materna (por ejemplo, de 8 a 64) debe sospecharse la enfermedad.²

En el año 2000, Singleton et. al. reportó un estudio donde se describe la presencia de pseudogenes RHD hasta en 69% de sudafricanos de raza negra y en 21% de afroamericanos.⁶ En esta situación, las pacientes embarazadas son Rh-D negativo en las pruebas serológicas, pero tienen el gen RHD completo en sus cromosomas. Debido a que el feto hereda uno de los genes RHD de la madre, la PCR en líquido amniótico podría dar un falso positivo, es decir, el feto es Rh-D negativo serológicamente pero RHD positivo en

su genotipo. Como consecuencia se podría realizar intervenciones innecesarias con los riesgos inherentes a los procedimientos. Por lo tanto, se recomienda también una muestra sanguínea materna en conjunto con la muestra de líquido amniótico que se envía para establecer el RHD fetal, en un intento de descartar la presencia de pseudogenes RHD maternos.⁵

- ADN fetal

En la actualidad esta herramienta permite determinar, en caso de paternidad heterocigota, el Rh-D fetal en el ADN fetal libre en la circulación materna, considerándolo en muchos países un estándar en el manejo de las pacientes aloimmunizadas. Se ha determinado que el ADN fetal libre puede encontrarse en la circulación materna desde los 38 días de gestación; al término del embarazo puede conformar hasta el 6% del total del ADN circulante en la madre.^{2,5}

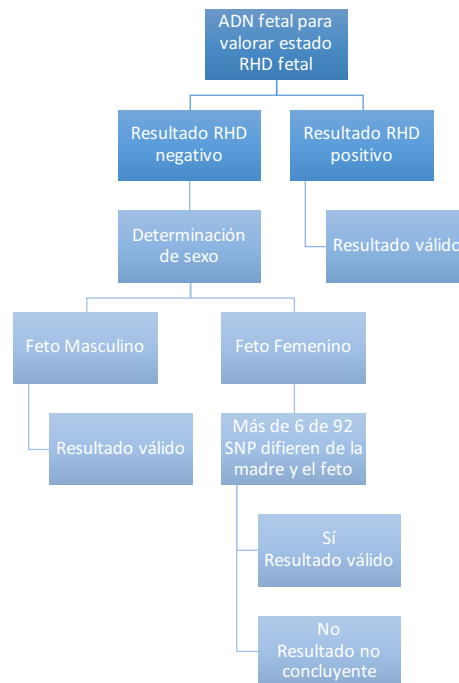
En un meta-análisis realizado por Geifman-Holtzman et. al. en 2006 con más de 2000 pacientes, se reporta una eficacia del 97% para determinar el RHD fetal en plasma materno con el uso de ésta técnica.⁷

Para la técnica de ADN fetal se obtiene una muestra sanguínea de la paciente embarazada al final del primer trimestre o al principio del segundo trimestre. Se utiliza PCR para amplificar los exones específicos del gen RHD, el cual no debe encontrarse normalmente en la circulación de una paciente Rh-D negativo. El hallazgo de los productos del exón RHD indican que el feto es RHD-positivo.⁵

En el caso de un resultado en el genotipo RHD “fetal” negativo (RHD como el de la madre), el resultado no puede ser utilizado para verificar la presencia de ADN fetal. Por lo tanto, se debe determinar el género del feto para confirmar si el ADN fetal está presente. Si se detectan productos génicos del cromosoma Y, entonces puede considerarse como un resultado RHD-negativo válido (feto masculino RHD-negativo). Sin embargo, en caso de feto femenino RHD-negativo, la presencia de ADN fetal no puede ser confirmada.⁵

Los polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) son segmentos no codificados de ADN únicos en cada individuo. Van den Boom utilizó estos fragmentos de ADN como control interno en los casos de fetos femeninos con RHD-negativo. Los SNP de la capa leucocitaria de la muestra son de origen materno. Debido a que el feto hereda SNP paternos, una diferencia de más de 6 SNP entre los de la capa leucocitaria y los del plasma indican que el ADN fetal está presente en la muestra y por lo tanto, el resultado es válido.^{5,8}

Figura 1. Algoritmo que utiliza los resultados del ADN fetal para determinar el estado RHD fetal (tomado de Moise KJ. Red Cell Alloimmunization in Pregnancy. Obstet Gynecol 2012).



- **Titulación de anticuerpos maternos**

La titulación de anticuerpos maternos es el siguiente paso en la evaluación de las pacientes Rh-D sensibilizadas. La titulación de antiglobulina humana (Coombs indirecto) es utilizada para determinar el grado de aloinmunización. De común acuerdo, los valores de títulos son reportados como la integración de la mayor dilución con la reacción de aglutinación positiva (por ejemplo, una titulación de 16 equivale a una dilución de 1:16). Como un control, la titulación en un mismo laboratorio no debe variar más de una dilución.

Una titulación crítica se define como aquella que se asocia a un riesgo incrementado de hidrops fetal, por lo que su presencia obliga a realizar otras pruebas de vigilancia. Los niveles considerados como críticos pueden variar entre las instituciones, de acuerdo a la correlación con los resultados de la enfermedad hemolítica del feto y/o recién nacido. Debido a que la mayoría de los centros hospitalarios no tienen un gran número de embarazos complicados por hidrops fetal como para determinar un nivel crítico, usualmente se establece un valor crítico de anti-D entre 8 y 32; de manera general, se considera que el valor para inicio de la vigilancia debe ser la titulación materna de 1:16.⁵

- **Velocimetría Doppler de Arteria Cerebral Media**

Debido a la importante dependencia de oxígeno para el tejido cerebral, las arterias cerebrales presentan una rápida respuesta ante hipoxemia, por lo cual muchos de los investigadores han enfocado sus estudios en la arteria cerebral media.⁹

En el año 2000, Giancarlo Mari et. al. publicó un estudio con el objetivo de determinar la utilidad de la medición de la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media (VPS-ACM) para el diagnóstico de anemia fetal. De tal forma que en 111 fetos con riesgo de anemia por aloinmunización, midieron la concentración de hemoglobina por medio de cordocentesis, así como la VPS-ACM por medio de ultrasonido Doppler. Para identificar a los fetos con anemia, los valores de hemoglobina se compararon con valores de 265 fetos normales. Encontraron en los 265 fetos normales que la concentración de hemoglobina fetal incrementa conforme avanza la edad gestacional; de los 111 fetos con riesgo para anemia, se reportaron 41 sin anemia, 35 con anemia leve, 4 con anemia moderada y 31 fetos, incluyendo 12 con hidrops, con anemia severa. La sensibilidad en el incremento de la VPS-ACM para predecir anemia moderada a severa fue del 100%, incluyendo fetos con y sin hidrops, con una tasa de falsos positivos del 12%. Los valores predictivos positivo y negativo fueron 65% y 100%, respectivamente.^{10,11}

Los resultados encontrados en el estudio de Mari se consideran un parteaguas para el manejo no invasivo de los fetos con riesgo de anemia.

- **Diagnóstico de Anemia Fetal**

Existen muchas causas de anemia fetal, siendo la aloinmunización la causa más frecuente.¹¹

Desde 1980, Hobbins sugirió que se podía sospechar de anemia fetal mediante ultrasonido al observar datos como polihidramnios, incrementó del grosor placentario, aumento del tamaño hepático fetal, hidrops, entre otros.¹² A partir de esto, diversos investigadores han utilizado distintos parámetros del ultrasonido en búsqueda de un método no invasivo para la detección de anemia fetal en casos de aloinmunización.²

Históricamente, la medición en líquido amniótico de los niveles de bilirrubinas utilizando el análisis espectral a 450 nm (ΔOD_{450}) fue considerado el método estándar para la evaluación de la severidad de la eritroblastosis in útero. Mediante dicho método, el estado fetal es determinado colocando los resultados de la espectrofotometría en una gráfica (de Liley) en casos de embarazos de segundo o tercer trimestre, o en la curva de Queenan para edades gestacionales más tempranas (19 a 25 semanas). En el gráfico de Liley (3 zonas) los

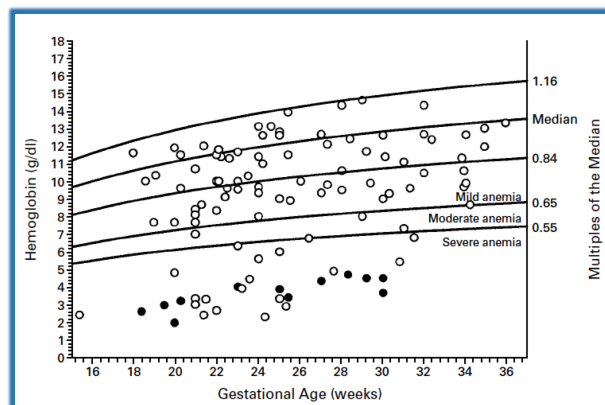
valores de densidad óptica en la zona 1 indican por lo regular un feto negativo al antígeno D o uno que tiene enfermedad leve; los de la zona 2 sugieren que el feto está en riesgo leve a moderado, considerando que los de la parte más baja de esta zona tienen una hemoglobina fetal esperada de 11.0 a 13.9 g/dL mientras que los de la parte más alta de la zona se espera que tengan un valor de hemoglobina fetal entre 8.0 a 10.9 g/dL. Los valores en la zona 3 indican un feto con riesgo de anemia severa esperando valores de hemoglobina por debajo de 8.0 g/dL, por lo cual, es necesario realizar alguna intervención obstétrica.^{13,14,15,16}

Desde la década anterior, la amniocentesis fue reemplazada por la determinación seriada de la VPS-ACM para el diagnóstico de anemia fetal.^{2,5}

En raras ocasiones se presenta hidrops con concentraciones de hemoglobina fetal por arriba de 5 g/dL, siendo un valor correspondiente a una concentración de 0.47 veces la mediana a las 18 semanas y 0.36 veces la mediana a las 37 semanas. Mari et. al. clasifica entonces los grados de anemia de la siguiente manera:

- Anemia leve: concentración de Hb de 0.84 a 0.65 veces la mediana para la edad gestacional.
- Anemia moderada: concentración de Hb < 0.65 a 0.55 veces la mediana para la edad gestacional.
- Anemia severa: concentración de Hb < 0.55 veces la mediana para la edad gestacional.

Figura 2. Concentración de hemoglobina en 265 fetos normales y 111 fetos con riesgo de anemia, a los que se le realizó cordocentesis (tomado de Mari et. al. Noninvasive diagnosis of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization).



La concentración media de hemoglobina y los puntos de corte previamente comentados de acuerdo a la edad gestacional, corresponden de la siguiente manera:

SEMANAS DE GESTACIÓN	MULTIPLoS DE LA MEDIANA (HB FETAL)				
	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

*Los valores de Hb 0.65 y 0.55 múltiplos de la mediana (MoM) corresponden a los puntos de corte para anemia leve y moderada respectivamente. Los valores 1.16 y 0.84 MoM corresponden al percentil 95 y 5 respectivamente (rangos normales).

Con base en estos resultados, la apreciación previamente descrita en la que se establecía que un feto podía desarrollar hidrops con 7 gr o menos de hemoglobina fue modificada, ya que la concentración de hemoglobina incrementa conforme avanza el embarazo y por lo tanto, un valor de Hb de 7 g/dL no tiene la misma importancia para un embarazo de 20 semanas que uno a las 34.^{5,10}

Los puntos de corte óptimos de los valores de la VPS-ACM fueron 1.29, 1.50 y 1.55 MoM para anemia leve, moderada y severa, respectivamente. Cabe mencionar que todos los fetos con anemia moderada a severa tuvieron una VPS-ACM por arriba de 1.50 MoM:

SEMANAS DE GESTACIÓN	MULTIPLoS DE LA MEDIANA (VPS-ACM en cm/seg)			
	1.00 (MEDIANA)	1.29	1.50	1.55
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

El hecho de que la prueba no diagnostique a los fetos con anemia leve tiene poca relevancia clínica, debido a que no está indicada una intervención en los fetos con anemia leve, más allá de seguir vigilándolos.^{9,10}

El uso de la VPS-ACM reduce el número de fetos a los que se les realiza un procedimiento invasivo (cordocentesis y amniocentesis) hasta en 70% de los casos.¹¹ En comparación con un método no invasivo, la cordocentesis permite una medición directa de la hemoglobina fetal, sin embargo, conlleva riesgos inherentes al procedimiento invasivo como son infección, sangrado, bradicardia fetal, ruptura prematura de membranas y riesgo de pérdida fetal en 1% de los casos.^{17,18} La amniocentesis se considera menos invasiva que la cordocentesis, con la limitante de que el valor de bilirrubinas antes de las 27 semanas es cuestionable para poder tomar una acción en base a su resultado.¹⁹ Ni para amniocentesis ni para cordocentesis existe información que dicte la periodicidad con que se deben repetir los procedimientos, además de que al tratarse de métodos invasivos pueden agravar la sensibilización materna.^{10,20}

En conclusión, la VPS-ACM es la mejor herramienta disponible para el diagnóstico de anemia fetal moderada y severa, siendo un método no invasivo, efectivo y reproducible.^{3,11,21,22}

La medición de la VPS-ACM puede iniciarse desde la semana 16 a 18 de gestación y debe repetirse en intervalos de 1 a 2 semanas. Como la velocidad normalmente aumenta conforme avanza la edad gestacional, los resultados deben ajustarse para la edad gestacional correspondiente. Existen calculadoras en la red que pueden usarse para convertir la VPS-ACM en múltiplos de la mediana y que a su vez estiman la hemoglobina fetal (por ejemplo, en www.perinatology.com).⁵

MANEJO

De manera general existen dos métodos para realizar la transfusión intrauterina: intraperitoneal e intravascular. La implementación de las transfusiones intrauterinas logró mejorar la sobrevivencia de los fetos anémicos con hidrops.⁵

A su vez se han realizado revisiones de los estudios en los que se utiliza únicamente transfusión intrauterina en comparación con transfusión en conjunto con gammaglobulina inmune, sin encontrar diferencias que nos hagan elegir entre una y otra.²³

Una vez que se inicia el manejo con transfusiones intrauterinas, el intervalo para realizar nuevas transfusiones es controversial. Algunos centros hospitalarios utilizan intervalos empíricos de 10 días, 2 semanas e incluso 4 semanas para la segunda, tercera y subsecuentes transfusiones. Otros expertos recomiendan que los intervalos se calculen en base a la tasa de decremento previo de la hemoglobina fetal de 0.4, 0.3 y 0.2 g/dL/día para los intervalos de la primera, segunda y tercera transfusión, respectivamente.²⁴ Se puede anticipar una rápida disminución en el hematocrito fetal en el intervalo tras la primera transfusión en los fetos con hidrops en comparación de los fetos sin hidrops (1.88% por día comparado con 1.08% por día).⁵

La precisión de 1.5 MoM de la VPS-ACM para detectar anemia moderada a severa antes de la primera transfusión, ha llevado a elucidar que esta herramienta podría también ser útil para determinar el momento necesario de transfusiones subsecuentes. En un estudio por Detti et. al. se propone utilizar la VPS-ACM pero con un punto de corte modificado de 1.32 MoM en lugar de 1.5 MoM para indicar la segunda transfusión intrauterina.²⁵

Actualmente se llevan ensayos clínicos multicéntricos para determinar si los mismos puntos de corte (1.5 MoM) son útiles para indicar transfusiones subsecuentes.⁵

- **Tratamiento de la Anemia Fetal Temprana (antes de las 20 semanas) y resultados perinatales**

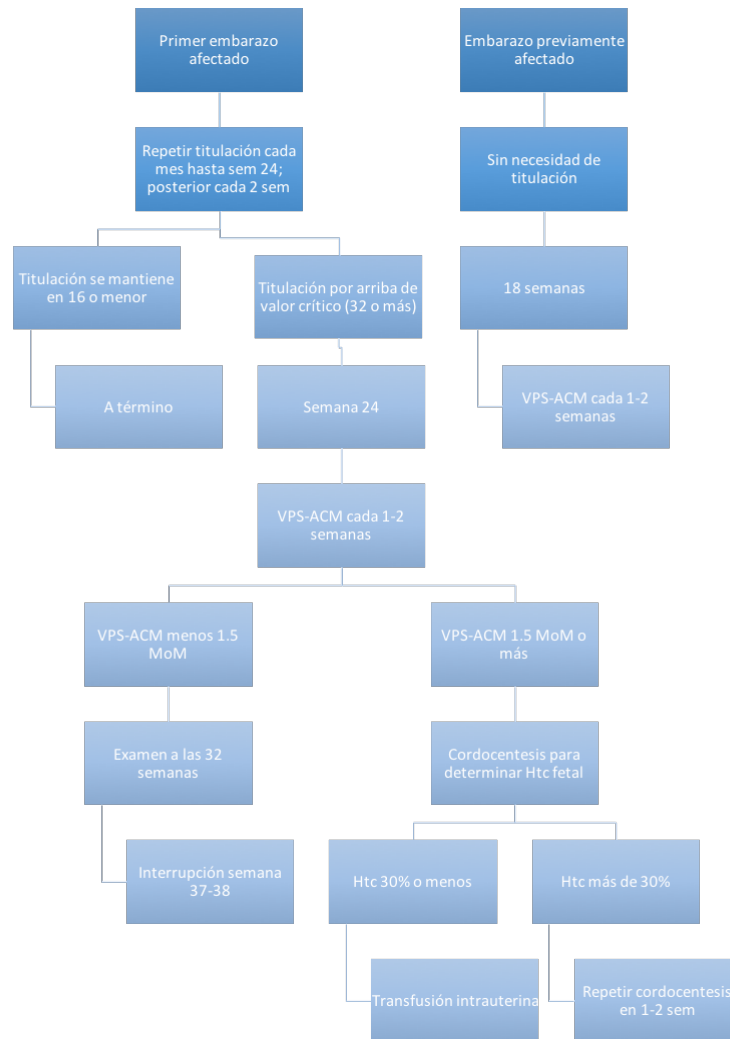
La pérdida gestacional recurrente como resultado de enfermedad hemolítica fetal continúa siendo un reto en la medicina materno fetal. A pesar de los avances tecnológicos en ultrasonido, puncionar un vaso umbilical antes de las 22 semanas es técnicamente difícil. El riesgo de pérdida gestacional relacionado con el procedimiento es 10 veces mayor en comparación con el mismo procedimiento a una mayor edad gestacional.²⁶

El embarazo a través de inseminación artificial con un donador de semen Rh-D negativo, el embarazo subrogado y el diagnóstico preimplantacional en el caso de genotipo paterno heterocigoto, son opciones viables para las pacientes con pérdida gestacional recurrente. Si estas opciones no son posibles o no son aceptadas por la pareja, la transfusión intraperitoneal intrauterina temprana ha sido utilizada de manera empírica hasta que el embarazo alcance una edad gestacional donde sea posible una transfusión intravascular exitosa.⁵

En un estudio de Canlorbe et. al. se publicaron resultados del manejo en pacientes con anemia fetal a una edad gestacional temprana (antes de la semana 20 de gestación) por aloinmunización. Se realizaron 25 transfusiones intrauterinas en 18 embarazos, logrando un acceso vascular exitoso en 22 de 24 intentos que se realizaron, siendo que en dos de los casos fue necesario realizar transfusión intraperitoneal. Dos muertes intrauterinas fueron atribuibles al procedimiento intravascular los cuales ocurrieron en intentos realizados antes de la semana 18; otra muerte intrauterina ocurrió a las 29 semanas, no asociada a la transfusión. La tasa de sobrevida fue de 83.3% y el riesgo de pérdida fetal por cada transfusión fue de 8.0% antes de la semana 20 y 6.3% antes de la semana 22. En uno de los casos se realizó transfusión intraperitoneal a las 17.2 semanas permitiendo que se realizará la primera transfusión intravascular a las 18.2 semanas (una semana después).²⁷

En un estudio realizado por Fox et. al. se publicó una cohorte de 6 pacientes con antecedente de embarazos previos complicados por anemia fetal temprana, en las que utilizaron transfusiones intraperitoneales, reportando una pérdida perinatal de 66%. Se realizaron transfusiones de 5 ml entre la semana 15 a 18, y 10 ml después de la semana 18. Se reportó un incremento en la tasa de sobrevida perinatal de 86% comparado con el embarazo previo. Cabe mencionar que en 4 de estos casos también recibieron tratamiento con globulina inmune intravenosa.²⁸

Figura 3. Algoritmo para el manejo clínico de la aloinmunización (tomado de Moise KJ. Red Cell Alloimmunization in Pregnancy. Obstet Gynecol 2012).



INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO

De manera general, en los casos de aloinmunización que se han mantenido estables sin necesidad de transfusiones intrauterinas, el embarazo puede llegar a las 37 a 38 semanas. En los casos en que no han sido necesarias las transfusiones pero se ha evidenciado un aumento progresivo en la titulación de anticuerpos maternos, debe considerarse la interrupción del embarazo de manera temprana en beneficio del feto. Si el tratamiento con transfusiones ha sido necesario, la interrupción del embarazo deberá planearse para el momento en que pueda nacer un feto sin anemia severa; esto dependerá entonces del tiempo de la última transfusión realizada así como de la tasa de disminución de la

hemoglobina/hematocrito fetal. El hecho de realizar una transfusión intrauterina reciente no es indicación para cesárea electiva. Y aunque las guías de vigilancia intraparto no contienen recomendaciones específicas para la monitorización fetal de embarazos complicados con aloinmunización, estos embarazos deben considerarse de alto riesgo por lo cual se recomienda la monitorización electrónica intraparto continuá.²⁹

RESULTADOS PERINATALES Y PRONÓSTICO

Se han reportado tasas de supervivencia fetal mayores al 90% cuando se realiza un tratamiento oportuno. A su vez, estudios a largo plazo han revelado resultados neurológicos normales en más del 90% de los casos. Uno de los principales reportes es el estudio LOTUS, en el cual se describen los resultados en el neurodesarrollo de 281 nacidos que tuvieron enfermedad hemolítica o que recibieron tratamiento con transfusión intrauterina. La edad media de seguimiento fue de 8.2 años (rango de 2 a 17 años), diagnosticándose parálisis cerebral en 2.1%, retraso severo en el desarrollo en 3.1% y sordera bilateral en 1.0%. Por lo tanto, hasta en el 94% se encontraron resultados neurológicos normales. Tras realizar un análisis con regresión logística multivariada, incluyendo factores preoperatorios, se encontró al hidrops fetal como la única determinante independiente asociada a alteración en el neurodesarrollo (OR 11.2%, IC 95%1.7-92.7).³⁰

La necesidad de transfusiones intrauterinas repetidas influye también de manera negativa en los resultados perinatales e incluso durante la infancia, esto debido a supresión de la eritropoyesis.² La presencia o desarrollo de hidrops fetal también empeora el pronóstico hasta en 11%.³¹

En un estudio de Tiblad et. al. se reporta una revisión de todos sus casos a lo largo de 20 años en Estocolmo, con el propósito de comparar sus resultados con los publicados por otros centros, encontrando que realizaron 284 transfusiones intrauterinas en 84 embarazos, con una tasa de sobrevida de 91.8%. Reportan además una tasa de complicaciones relacionadas al procedimiento en 4.9% y complicaciones fatales en 1.4% de los casos. Las complicaciones relacionadas al procedimiento fueron significativamente más comunes en transfusiones realizadas en asa libre de cordón en comparación con las realizadas en la porción intrahepática de la vena umbilical (OR 5.4, p 0.025). No hubo diferencia significativa entre la vía intrahepática y en la inserción placentaria del cordón. La edad gestacional de la primera transfusión se asoció significativamente con un mayor riesgo de complicaciones asociadas al procedimiento (OR 0.8, p 0.019). De los nacidos vivos, 24% nacieron antes de las 34 semanas.³² En un estudio elaborado en Bélgica, se reporta el trabajo de 14 años en

un hospital universitario en donde se realizaron 135 transfusiones intrauterinas en 56 fetos, sin presentar ningún caso de muerte fetal o neonatal. Se encontraron efectos adversos leves en 10% de las transfusiones realizadas, mientras que en 1.5% de los casos se reportan efectos adversos severos. El hidrops y la transfusión en asa libre de cordón se asociaron con mayor riesgo de presentar evento adverso, mientras que la transfusión intrauterina posterior a las 34 semanas no se asoció a evento adverso. La edad gestacional media al nacimiento fue de 35.6 semanas, mientras que 9% nacieron antes de las 34 semanas. Además de fototerapia, 65.4% de los neonatos requirieron tratamiento adicional para la anemia aloinmune. Se presentaron complicaciones no hematológicas en 23.6% asociadas principalmente a la prematuridad.³³

PREVENCIÓN

En países en vías de desarrollo donde los programas de profilaxis son deficientes, aún se encuentran tasas de óbito de 14% de los embarazos con aloinmunización, mientras que 50% de los sobrevivientes resultan con secuelas neurológicas o mueren en el período neonatal.⁵

A todas las pacientes embarazadas se les debe solicitar el tamizaje en búsqueda de anticuerpos en la primera consulta prenatal. Si no hay evidencia de aloinmunización anti-D en la paciente Rh-D negativa, se deberá aplicar 300 microgramos de globulina inmune intramuscular en la semana 28 de gestación, reduciendo así la incidencia antenatal de aloinmunización del 2% al 0.1%. La Asociación Americana de Bancos de Sangre recomienda repetir la búsqueda de anticuerpos antes de administrar la dosis de globulina inmune, y aunque la incidencia de aloinmunización antes de la semana 28 de gestación es muy baja, al realizar ésta prueba el médico tendrá la posibilidad de identificar oportunamente casos de enfermedad hemolítica.

Otras indicaciones para la administración anteparto de la globulina inmune Rhesus son:

- Aborto espontáneo
- Aborto electivo
- Amenaza de aborto
- Embarazo ectópico
- Mola hidatiforme
- Amniocentesis
- Biopsia de vellosidades coriales
- Toma de muestra de sangre fetal

- Muerte fetal en segundo o tercer trimestre
- Trauma directo en abdomen
- Versión cefálica externa^{1,2,34}

Una dosis de 50 microgramos es efectiva hasta la semana 12 de gestación, debido al bajo volumen de eritrocitos en la circulación fetoplacentaria. Pero desde un punto de vista práctico, no se hacen presentaciones con esta cantidad de medicamento, por lo que a menudo es administrada la dosis completa de 300 microgramos. En el caso en que se haya administrado globulina inmune en el primer o segundo trimestre del embarazo por una de las razones antes citadas, se deberá repetir la dosis recomendada a la semana 28 de gestación.²

La vida media de la globulina inmune es de aproximadamente 24 días; debido a esto 15 a 20% de las pacientes que reciben la dosis a la semana 28 de gestación tendrán títulos anti-D muy bajos (usualmente 2 o 4) al momento del parto a término. En las primeras 72 horas posterior al parto, se administrará una dosis de 300 microgramos de globulina inmune en caso de que la muestra sanguínea de cordón corroboró un neonato Rh-D positivo. La dosis es suficiente para proteger de la sensibilización causada por una hemorragia feto-materna de 30 mL de sangre fetal. Si la dosis es omitida durante las horas previamente recomendadas, se ha demostrado un grado de protección con la administración de la globulina en los primeros 13 días.^{2,5}

En caso de interrupción del embarazo en un lapso menor a 3 semanas de la última administración de globulina inmune (por ejemplo, tras la administración de globulina posterior a una versión cefálica externa) no es necesaria la administración de una nueva dosis, excepto que haya ocurrido una hemorragia feto-materna excesiva. Aproximadamente 3 de cada 1,000 nacimientos se asociará con una hemorragia feto-materna excesiva; por lo tanto, se deberá evaluar intencionadamente posterior al parto de cada paciente. Esto puede realizarse mediante la prueba de rosete, la cual se reportará como positiva o negativa. En caso negativo, se indicará una dosis estándar de globulina inmune. En caso de rosete positivo, se deberá realizar la prueba de Kleihauer-Betke o la tinción de células fetales usando citometría de flujo. El porcentaje de células sanguíneas fetales se multiplicará por un factor de 50 para estimar el volumen de hemorragia feto-materna. Aunque éste cálculo es inadecuado para estimar el volumen de sangre materna, el banco de sangre típicamente indicará las ampollitas (dosis) adicionales que deberán administrarse sobre la cantidad

calculada. No deberán administrarse más de 5 unidades de globulina inmune por la vía intramuscular en un lapso único de 24 horas.^{2,5}

A pesar de estas recomendaciones, un estudio del Colegio Americano de Patología (CAP) realizado en el 2009 indicó que en cada cálculo de la cantidad de hemorragia feto-materna, 11.5% recomendarán una dosis excesiva de globulina inmune, y en 9.2% de los casos recomendarán una dosis insuficiente. Debido a esto, el CAP provee una calculadora en línea para reducir los errores producidos por el método previamente comentado (www.cap.org/apps/docs/committees/transfusionmedicine/RHIGcale.zip).³⁵

JUSTIFICACIÓN

La aloinmunización se relaciona con una importante morbilidad y mortalidad tanto fetal y neonatal, principalmente debido a enfermedad hemolítica inmune. A su vez los procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos se han asociado a resultados adversos tales como: aborto, muerte fetal, ruptura prematura de membranas, bradicardia fetal, trauma fetal, hemorragia feto-materna, cesárea de emergencia, entre otras.

A pesar de los avances en ultrasonido y en las técnicas diagnóstico terapéuticas, el manejo de la paciente aloinmunizada continúa siendo un reto para el médico materno fetal, teniendo como objetivo principal disminuir la incidencia de fetos con anemia y realizar procedimientos invasivos necesarios con la menor tasa de complicaciones posible.

La Clínica de Aloinmunización del servicio de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología se caracteriza por ser un centro especializado y a la vanguardia en el manejo de las pacientes aloinmunizadas, por lo que es importante reportar los resultados perinatales obtenidos durante los últimos 17 años en este grupo de pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pocas entidades relacionadas con la Medicina Materno Fetal han experimentado cambios tan radicales en tan poco tiempo como lo ha sido el diagnóstico y manejo de aloinmunización. Los avances y aplicaciones en ultrasonido han permitido realizar un diagnóstico menos invasivo y más eficaz, lo que supone una mejora en los resultados perinatales y menos complicaciones asociadas a la patología y a los procedimientos invasivos tanto diagnósticos como terapéuticos. Además de esto, hay que sumar la extensión en los programas de prevención que han permitido ocurran menos casos de pacientes aloinmunizadas y muchas menos pérdidas fetales/neonatales por ésta causa.

En México y América Latina, son pocos los estudios que reportan los resultados perinatales de las pacientes aloinmunizadas. Los estudios publicados en México, incluyendo uno realizado en el Instituto Nacional de Perinatología, son de la década pasada e incluso anteriores, cuando apenas se implementaba el uso de la velocimetría Doppler en el manejo de las pacientes aloinmunizadas. A su vez no existe un reporte del servicio de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología acerca de los resultados perinatales obtenidos en las pacientes manejadas por aloinmunización en paralelo a la evolución diagnóstica no invasiva de anemia fetal.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Las pacientes Rh negativo aloimmunizadas que se vigilaron con espectrofotometría tienen mayor riesgo de resultados perinatales adversos en comparación con las pacientes que se vigilaron con la velocimetría del pico sistólico de la arterial cerebral media?

Hipótesis: Las pacientes Rh negativo aloimmunizadas que se vigilaron con espectrofotometría tienen 3 veces más riesgo de resultados perinatales adversos en comparación con las pacientes que se vigilaron con la velocimetría del pico sistólico de la arterial cerebral media.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Comparar los resultados perinatales de las pacientes Rh negativo aloinmunizadas del Instituto Nacional de Perinatología que se vigilaron mediante espectrofotometría, con aquellas que se vigilaron mediante velocimetría del pico sistólico de la arterial cerebral media.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir los resultados perinatales de las pacientes vigiladas y manejadas mediante espectrofotometría y/o cordocentesis.
- Describir los resultados perinatales de las pacientes vigiladas mediante evaluación Doppler con la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media.
- Determinar la titulación de anticuerpos irregulares en las pacientes al ingreso a la Clínica de Aloinmunización.
- Registrar el número de cordocentesis realizadas en el período de 1999 a 2006 así como el número de cordocentesis realizadas por paciente.
- Registrar el número de transfusiones realizadas en el período de 1999 a 2006 así como el número de transfusiones realizadas por paciente.
- Enunciar las complicaciones secundarias a los procedimientos invasivos realizados en este período de tiempo.
- Describir las indicaciones para la finalización del embarazo en las pacientes aloinmunizadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Intención clínica: Curso clínico y Pronóstico.

Tipo de estudio de investigación: Observacional.

Tipo de diseño de estudio: Cohorte comparativa.

Tipo de estudio por recolección de datos: Retroelectivo.

Tipo de estudio por análisis de datos: Analítico.

Tipo de estudio por temporalidad: Longitudinal.

Lugar del estudio: Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes".

Duración del estudio: de Julio 2016 a Marzo 2017.

Población de estudio: Pacientes en vigilancia y manejo en la Clínica de Aloinmunización de la Unidad de Investigación de Medicina Materno Fetal (UNIMEF) cuyo embarazo fue resuelto en el Instituto Nacional de Perinatología en el período comprendido entre Enero 1999 y Diciembre 2016.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con embarazo único con diagnóstico de Aloinmunización y títulos de anticuerpos mayor de 1:8.
- Resolución del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología.

Criterios de no inclusión:

- Expediente clínico incompleto.

Cálculo del tamaño de la muestra: se realizó cálculo de muestra para estimación de riesgo ajustando la precisión del estudio a 60% con nivel de confianza de 95%, dado que se contaba con 153 casos de pacientes aloinmunizadas en el período de tiempo evaluado.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Vigilancia mediante Espectrofotometría	Método de análisis óptico utilizado en investigación química y bioquímica en función de longitud de onda	Vigilancia mediante método de análisis de la absorbancia máxima de bilirrubina determinada a una densidad óptica 450 nm.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
Vigilancia mediante velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media (VPS-ACM)	Método de vigilancia mediante Doppler de la arteria cerebral media	Vigilancia mediante evaluación Doppler midiendo la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
Edad gestacional al momento de la finalización del embarazo	Semanas transcurridas desde la FUM al momento en que se realiza la finalización del embarazo, o en caso de amenorrea no confiable semanas de gestación calculadas a partir del ultrasonido más temprano	Semanas transcurridas desde la FUM al momento en que se realiza la finalización del embarazo, o en caso de amenorrea no confiable semanas de gestación calculadas a partir del ultrasonido más temprano	Cuantitativa nominal	Semanas de gestación
Peso al nacimiento	Medición expresada en gramos reflejo de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre el cuerpo recién nacido	Medición en gramos del peso neonatal inmediatamente posterior al nacimiento	Cuantitativa discreta	Gramos
Velocidad del pico sistólico de ACM	Medición obtenida por Doppler de la arteria cerebral media de la velocidad del pico sistólico	Medición de la velocidad del pico sistólico en la arteria cerebral media obtenido mediante ultrasonido Doppler, reportando en múltiplos de la mediana	Cuantitativa continua	Unidad con un decimal en múltiplo de la mediana
Anticuerpos irregulares	Agglutininas contra eritrocitos 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	Cuantitativa continua	1:16, 1:32, 1:64, etc.
Desarrollo de hidrops	Complicación concerniente al feto por acumulación de líquido en dos o más espacios corporales, incluyendo polihidramnios	Complicación concerniente al feto por acumulación de líquido en dos o más espacios corporales, incluyendo polihidramnios, secundario a enfermedad hemolítica por aloimmunización (hidrops inmune)	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente
Síndrome de distrés respiratorio	Complicación concerniente al neonato que sigue inmediatamente al	Complicación concerniente al neonato que sigue inmediatamente al	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente

	nacimiento por inmadurez pulmonar	nacimiento por inmadurez pulmonar		
Sepsis neonatal	Complicación concerniente al neonato que sigue inmediata o mediatamente al nacimiento por infección con datos de respuesta inflamatoria sistémica	Complicación concerniente al neonato que sigue inmediata o mediatamente al nacimiento por infección con datos de respuesta inflamatoria sistémica	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente
Muerte fetal	Muerte del producto de la concepción entre la semana 20 de gestación o 500 gramos o más de peso hasta antes del nacimiento	Cese de las funciones vitales in útero (no reversible a las maniobras de reanimación) en fetos con diagnóstico de anemia fetal constada en el expediente clínico por parte del servicio de Medicina Materno Fetal	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente
Muerte neonatal	Muerte del recién nacido en el período desde el nacimiento hasta los 28 días de vida	Cese de las funciones vitales (no reversible a las maniobras de reanimación) en recién nacidos con diagnóstico de anemia o enfermedad hemolítica del RN constada en el expediente clínico por parte del servicio de Pediatría	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente
Muerte perinatal	Muerte del producto de la concepción entre la semana 20 de gestación o 500 gramos o más de peso hasta los 28 días de nacido	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 Pediatría o Medicina Materno Fetal	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente
Complicación por procedimiento	Acontecimiento desfavorable que se presenta durante el procedimiento de intervención diagnóstica o terapéutica en la Clínica de Aloimmunización	Acontecimiento desfavorable que se presenta durante el procedimiento de intervención diagnóstica o terapéutica en la Clínica de Aloimmunización tales como: muerte intrauterina, bradicardia fetal, hemorragia fetal, ruptura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta, traumatismo fetal. etc.	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente
Vía de resolución del embarazo	Método o vía por la cual se obtiene el producto de la concepción	Método o vía por el cual se obtiene el producto de la concepción (embarazos mayores a	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Parto • Cesárea

		20 SDG; vaginal o abdominal (cesárea)		
Indicación de finalización del embarazo	Argumento en el cual se justifica la indicación para finalizar el embarazo, independiente de la vía de interrupción	Argumento en el cual se justifica la indicación para finalizar el embarazo, independiente de la vía de interrupción	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> Anemia fetal – Aloinmunización Complicaciones por procedimiento Otras casus obstétricas
Cordocentesis	Procedimiento quirúrgico para obtener muestra de sangre fetal a través de punción del cordón umbilical	Necesidad de realizar procedimiento para obtener muestra de sangre fetal a través de punción del cordón umbilical	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> Sí No
Transfusión intrauterina	Procedimiento quirúrgico para infundir células rojas al feto, durante la gestación	Necesidad de realizar procedimiento para infundir células rojas al feto, durante la gestación	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> Sí No
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 transfusiones
Número de cordocentesis	Número de procedimientos para obtener muestra de sangre fetal	Cantidad de procedimientos quirúrgicos realizados para obtener muestra de sangre fetal	Cuantitativa discreta	Número de cordocentesis
Requerimiento de fototerapia	Necesidad de tratamiento por medio de la aplicación de luz, natural o artificial, debido a hiperbilirrubinemia por enfermedad hemolítica del recién nacido	Necesidad de tratamiento con fototerapia posterior al nacimiento	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> Sí No
Requerimiento de exanguinotransfusión	Necesidad de tratamiento con exanguinotransfusión posterior al nacimiento	Necesidad de tratamiento con exanguinotransfusión posterior al nacimiento	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> Sí No
Días de estancia intrahospitalaria	Número de días de estancia intrahospitalaria	Número de días de estancia intrahospitalaria posterior al nacimiento	Cuantitativa discreta	1,2,3...etc
Egreso vivo	Al egreso hospitalario con funciones vitales	Al egreso hospitalario con funciones vitales	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> Sí No

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

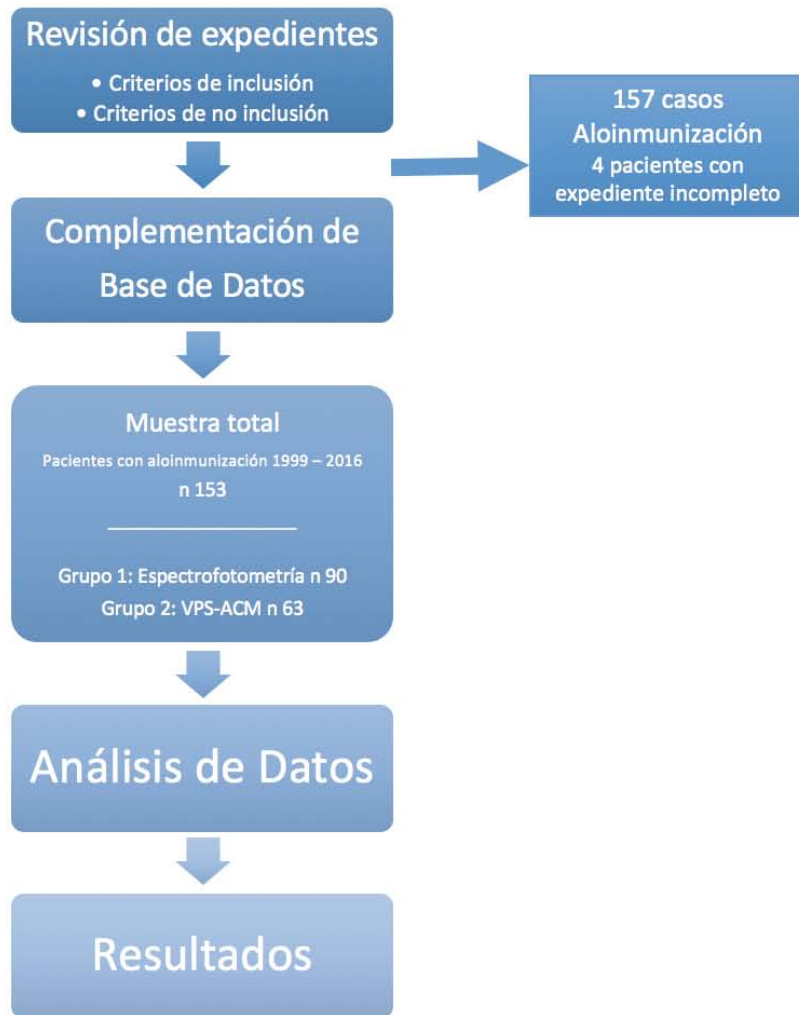
Posterior a la aprobación del protocolo de investigación, se solicitó el apoyo a Archivo Clínico para la revisión de los expedientes de las pacientes a quienes se les realizó el diagnóstico de Aloinmunización en el Instituto Nacional de Perinatología, y en relación a las pacientes registradas ya en la base de datos de la Clínica de Aloinmunización desde el año 1999.

Además, se solicitó la relación de pacientes estudiadas con el apoyo del Departamento de Análisis y Estadística de acuerdo al CIE-10 de la patología en el período comprendido de Enero 2010 a Diciembre 2016 para obtener así los datos faltantes y requeridos de la base de datos de la Clínica de Aloinmunización. En relación a los expedientes de las pacientes aloinmunizadas, se revisaron los expedientes de los neonatos con el propósito de obtener los resultados neonatales y su evolución (identificar posibles complicaciones). Con la revisión inicial de los expedientes, se seleccionó el grupo de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Posteriormente se procedió a revisar los expedientes maternos con datos incompletos en la base datos de la Clínica de Aloinmunización y se recolectó la información necesaria consignada en dicha base de datos, para la cual se utilizó el programa SPSS v.23.0.

Se realizó énfasis en el reporte ultrasonográfico tomando en cuenta el ultrasonido en el que se detalló la descripción de la evaluación Doppler (velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media) para vigilar a los fetos de las pacientes aloinmunizadas a partir del año 2006. Se obtuvo la información por parte de la Clínica de Aloinmunización sobre los procedimientos realizados, indicaciones, principales hallazgos, complicaciones presentadas, métodos de vigilancia, edad gestacional y datos de la interrupción del embarazo. De los expedientes del neonato, se recabaron los principales hallazgos al nacimiento, indicación de interrupción del embarazo, resultados neonatales, complicaciones perinatales, así como la necesidad de vigilancia y tratamientos como exanguinotransfusión o fototerapia.

FLUJOGRAMA DEL ESTUDIO



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una cohorte comparando los resultados perinatales entre dos grupos de pacientes aloinmunizadas: Grupo 1 pacientes vigiladas mediante espectrofotometría – cordocentesis y, Grupo 2 pacientes vigiladas mediante VPS-ACM; para las variables cualitativas se estimó la asociación con cálculo de odds ratio e intervalos de confianza de 95% mediante tablas 2x2, además de que se utilizaron medidas de frecuencia como prevalencias expresadas en porcentajes. Para las variables cuantitativas, se compararon los resultados mediante prueba T para muestras independientes, así como se obtuvieron medidas de tendencia central como media, moda y mediana y medidas de dispersión como desviación estándar.

Se utilizó el programa IBM SPSS Statistic v. 23.0 para el procesamiento y análisis de datos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Protocolo de estudio: Resultados perinatales de pacientes Rh negativo aloinmunizadas: revisión de 17 años en el Instituto Nacional de Perinatología.

ACTIVIDAD	INICIO	FINALIZACIÓN
Búsqueda bibliográfica y elaboración de protocolo	01-06-2016	15-07-2016
Aprobación de protocolo	15-07-2016	31-07-2016
Recolección de información y captura de datos	31-07-2016	30-12-2016
Análisis de datos	30-12-2016	01-02-2017
Interpretación de resultados	01-02-2017	01-03-2017
Formulación de reporte	01-03-2017	10-03-2017
Redacción y publicación de artículo científico	17-03-2017	31-03-2017

ÉTICA

El desarrollo del presente trabajo de investigación atiende los aspectos éticos que garantizan la privacidad, dignidad y bienestar del sujeto a investigación, ya que no conlleva riesgo alguno para el paciente de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. De acuerdo al artículo 17 de éste mismo título, es considerada una investigación sin riesgo (Categoría I), ya que en ésta sólo se manejan documentos con enfoque retrospectivo y no se hará ninguna intervención en la paciente puesto que los datos se obtendrán de los expedientes clínicos. El protocolo no requiere carta de consentimiento informado y se guardará la confidencialidad de las personas que se incluyan en éste trabajo de investigación.

Los procedimientos propuestos en la presente investigación están de acuerdo con las normas éticas, con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, con la declaración de Helsinki de 1875 enmendadas en 1989 y, con los códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación.

RESULTADOS

Se identificaron 157 casos tratados en la Clínica de Aloinmunización de Medicina Materno Fetal atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología en el período comprendido entre Enero 1999 a Diciembre 2016, de los cuales no se incluyeron 4 casos debido a expediente clínico incompleto. Por lo tanto, se analizaron un total de 153 pacientes, de las cuales para reporte y análisis se dividen en dos grupos: Grupo 1. Pacientes tratadas en el período previo a 2006, siendo vigiladas mediante Espectrofotometría – Cordocentesis (n 90) y, Grupo 2. Pacientes tratadas a partir del 2006, siendo vigiladas mediante VPS-ACM (n 63), de las cuales se obtuvieron los siguientes resultados:

Antecedentes obstétricos: del Grupo 1, 25 pacientes (27.7%) tenían antecedente de uno o más óbitos, 32 pacientes (35.5%) con antecedente de una o más muertes neonatales, 47 pacientes (52.2%) con antecedente de embarazo previo con aloinmunización y 30 pacientes (33.3%) con antecedente de aplicación de Rhogam en embarazos previos. Del Grupo 2, 9 pacientes (14.3%) tenían antecedente de uno o más óbitos, 16 pacientes (25.4%) con antecedente de una o más muertes neonatales, 27 pacientes (42.9%) con antecedente de embarazo previo con aloinmunización y 24 pacientes (38.1%) con antecedente de aplicación de Rhogam en embarazos previos.

Determinación de anticuerpos irregulares: todas las pacientes contaban con al menos una determinación de anticuerpos irregulares al inicio de la vigilancia en la Clínica de Aloinmunización; del Grupo 1, 3 pacientes (3.3%) a su ingreso al protocolo tenían anticuerpos negativos, la titulación máxima de anticuerpos encontrada fue de 1:8192 en una paciente y la moda en 18 pacientes una titulación de 1:32. Del Grupo 2, 2 pacientes (3.2%) a su ingreso al protocolo tenían anticuerpos negativos, la titulación máxima de anticuerpos registrada fue de 1:27256 en una paciente y la moda en 8 pacientes una titulación de 1:64.

RESULTADOS PERINATALES

[Tabla 1]. Comparación de los resultados perinatales entre los Grupos 1 y 2.

	Espectrofotometría (n 90)	VPS-ACM (n 63)	OR (IC 95%)	p
Desarrollo de hidrops	26	4	5.99 (1.97-18.19)	0.001

Óbito	14	2	5.61 (1.23-25.67)	0.014
Muerte neonatal	6	1	5.14 (0.60-43.92)	NS
Muerte perinatal (Óbito + Muerte neonatal)	20	3	5.71 (1.61-20.17)	0.003
Fototerapia	73	56	2.17 (0.49-9.47)	NS
Exanguinotransfusión	52	31	2.09 (1.04-4.21)	0.028
Enfermedad hemolítica del RN	58	52	0.55 (0.23-1.34)	NS
SDR	18	19	0.68 (0.32-1.46)	NS
Sepsis	7	4	1.44 (0.40-5.18)	NS
Egreso vivo	70	60	0.19 (0.02-1.66)	NS

Desarrollo de hidrops: en el Grupo 1, 26 fetos (28.9%) presentaron hidrops, de los cuales 14 finalizaron en óbito y 12 nacieron vivos, mientras que en el Grupo 2, 4 fetos (6.3%) presentaron esta complicación, de los cuales 2 finalizaron en óbito y 2 nacieron vivos, estimando un OR de 5.99 (IC 95% 1.97-19.19, p 0.001).

Óbito: en el Grupo 1, se presentaron 14 óbitos (15.6%), mientras que en el Grupo 2 se presentaron 2 óbitos (3.2%), reportándose un OR de 5.61 (IC 95% 1.23-25.67, p 0.13).

Muerte perinatal: se reporta como resultado perinatal adverso compuesto la presentación de muerte fetal y muerte neonatal, con 20 casos (22.2%) en el Grupo 1 y 3 casos (4.7%) en el Grupo 2, con un OR de 5.71 (IC 95% 1.61-20.17, p 0.003).

Exanguinotransfusión: de los 76 nacidos vivos del Grupo 1, 52 (68.4%) ameritaron exanguinotransfusión, y de los 61 nacidos vivos del Grupo 2, 31 (50.8%) ameritaron dicho procedimiento, resultado un OR de 2.09 (IC 95% 1.04-4.21, p 0.028).

[Tabla 2]. **Comparación de resultados perinatales en recién nacidos vivos entre los Grupos 1 y 2.**

	Espectrofotometría (n 76, Media - DE)	VPS-ACM (n 61, Media - DE)	IC 95%	p
Edad gestacional al nacimiento por FUM	33.9 - 2.7	35.2 - 2.4	0.43-2.21	0.43

Peso al nacimiento	2177.9 - 630.5	2415.9 - 525.0	38.74-437.18	0.04
Días de estancia intrahospitalaria	15.9 - 12.5	14.7 – 14.4	3.32-5.85	0.56

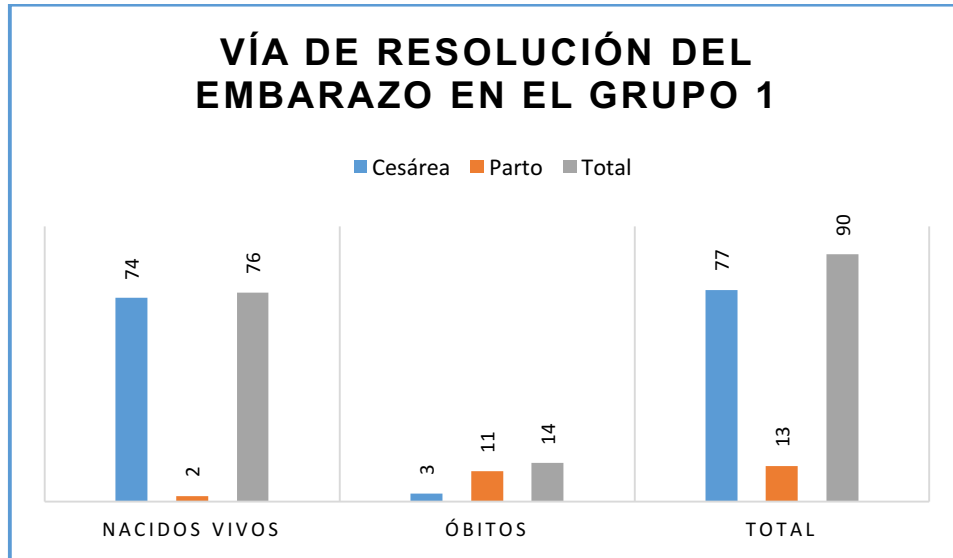
Peso al nacimiento: en el Grupo 1, se reporta un peso promedio al nacimiento de 2177.9, mientras en el Grupo 2 se reporta un peso promedio al nacimiento de 2415.9 gramos, con una diferencia en el peso al nacimiento entre los grupos estadísticamente significativa (p 0.04).

Recién nacidos vivos pretérmino vs término: en el Grupo 1 de los 76 nacidos vivos, 60 nacieron pretérmino (78.9%), mientras que en el Grupo 2 de los 61 nacidos vivos, 38 nacieron pretérmino (62.2%), estimando un OR para nacimiento pretérmino de 2.27 (IC 95% 1.06-4.83, p 0.03).

En el resto de resultados perinatales reportados, tales como muerte neonatal, requerimiento de fototerapia, enfermedad hemolítica del recién nacido, síndrome de distrés respiratorio, desarrollo de sepsis y días de estancia intrahospitalaria, no se encontró diferencia significativa entre los grupos.

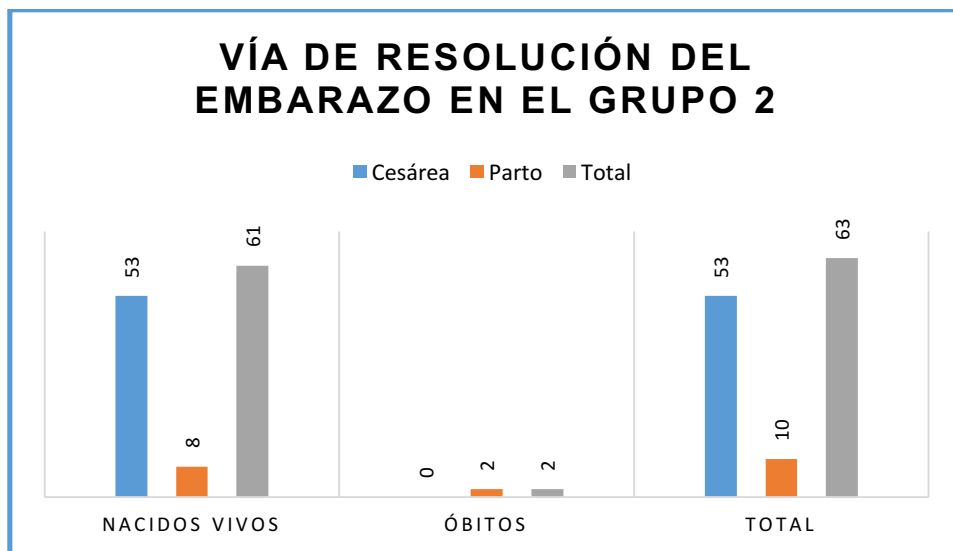
Vía e indicación de resolución del embarazo: en el Grupo 1 de los 76 nacidos vivos, 74 nacieron vía cesárea y 2 por parto vaginal, de estos últimos ambos fueron a término a las 37 y 39 semanas, respectivamente. De los 74 nacidos vivos vía cesárea, la indicación de la resolución en 58 casos fue aloimmunización – anemia fetal (78.4%), 15 por otras indicaciones obstétricas (20.2%) y 1 por bradicardia fetal – como complicación asociada posterior a transfusión intrauterina (1.4%).

[Gráfico 1].



En el Grupo 2 de los 61 recién nacidos vivos, 53 (84.1%) nacieron vía cesárea y 8 vía vaginal, de estos últimos 5 fueron embarazos a término. De los 53 nacidos vivos vía cesárea, la indicación de la cirugía en 42 casos (79.2%) fue aloinmunización – anemia fetal y 11 casos (20.8%) por otras indicaciones obstétricas.

[Gráfico 2].



PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

[Tabla 3]. Comparación de los procedimientos invasivos entre los Grupos 1 y 2.

	Espectrofotometría (n 90)	VPS-ACM (n 63)	OR (IC 95%)	p
Pacientes a las que se les realizó cordocentesis	70	30	3.85 (1.91-7.76)	0.001
Número de cordocentesis (Media - DE)	206 (1.8 - 1.4)	63 (1.0 - 1.4)	0.32-1.27	0.33
Pacientes a las que se les realizó transfusión intrauterina	45	21	2.00 (1.02-3.89)	0.41
Número de transfusiones (Media - DE)	126 (1.4 - 1.6)	95 (0.7 - 1.4)	0.10-1.11	0.005
Edad gestacional al momento de la primera transfusión (Media - DE)	25.1 - 3.0	27.3 - 3.6	0.59-3.98	0.28
Complicaciones en procedimientos invasivos	1	2	-	-

Procedimientos invasivos: en el grupo de pacientes vigiladas mediante Espectrofotometría – Cordocentesis (90 pacientes), en 35 pacientes se realizaron un total de 76 espectrofotometrías, siendo 6 el máximo de espectrofotometrías realizadas en una misma paciente, con una edad gestacional tan temprana como las 24 semanas y la espectrofotometría más tardía realizada a las 36 semanas. Respecto a cordocentesis, en 70 pacientes se realizaron un total de 206 cordocentesis, siendo 6 cordocentesis el máximo realizado en una misma paciente, con una edad gestacional tan temprana como las 19 semanas y la cordocentesis más tardía realizada a las 36 semanas.

En el grupo de pacientes vigiladas mediante VPS-ACM (63 pacientes), se realizaron 63 cordocentesis en un total de 30 pacientes, de las cuales ninguna presentó complicación asociado al procedimiento invasivo.

En cuanto a transfusiones intrauterinas, en el Grupo 1 se realizaron 126 transfusiones en 45 fetos; cabe mencionar 109 fueron intravasculares, 14 intraperitoneales y 3 mixtas, de las cuales en una de las transfusiones intravasculares se reporta como complicación – bradicardia fetal- en la que se realizó cesárea urgente al no revertir la bradicardia con maniobras. El máximo de transfusiones realizadas en una misma paciente fue de 4 en este grupo. Ni en amniocentesis ni cordocentesis se reportan complicaciones asociadas al procedimiento invasivo.

De las transfusiones intrauterinas realizadas en el Grupo 2, se realizaron 95 transfusiones en un total de 21 pacientes, siendo el 100% por vía intravascular. Asociado a la transfusión intrauterina intravascular, se reportó un caso de bradicardia fetal y otro caso con sangrado posterior a la punción vascular, resultando en óbito. Por lo tanto, se reporta una tasa de complicaciones asociada a procedimientos invasivos en el Grupo 2 de 2.1%. El máximo de transfusiones intrauterinas realizadas en una misma paciente fue de 4.

DISCUSIÓN

En el año 2006, a partir de la implementación en el Instituto Nacional de Perinatología de la vigilancia no invasiva de las pacientes aloimmunizadas, se marcó un parteaguas en el manejo de dicha patología, disminuyendo así la incidencia de importantes resultados perinatales adversos tales como el desarrollo de hidrops, nacimientos pretérmino y muerte perinatal, así como la disminución en costos por decremento en la necesidad de procedimientos invasivos diagnóstico – terapéuticos y la morbi-mortalidad asociada a los mismos procedimientos.

En nuestro estudio, es de llamar la atención la menor tasa de hidrops inmune en los embarazos que se vigilaron mediante Doppler de la arteria cerebral media, siendo que este método permite un seguimiento más estrecho, continuo y sin exponer a la paciente al riesgo inherente al procedimiento diagnóstico invasivo, fuese amniocentesis o cordocentesis. Así también, previo al año 2006, ocurrieron un mayor número de muertes perinatales (22.2% vs 4.7%) contemplando tanto óbitos como muerte en la etapa neonatal, lo que se relaciona con la mayor tasa de hidrops durante este período y apoya lo reportado por otros estudios considerando el desarrollo de hidrops un factor de riesgo para resultado adverso, específicamente asociado a muerte perinatal.

Otro de los resultados de importancia para la morbilidad y mortalidad perinatal es la edad gestacional y peso al nacimiento; tomando en cuenta que la media de edad gestacional al nacimiento fueron las 33.9 semanas y un peso promedio al nacimiento de 2177.9 gramos para el Grupo 1, para el Grupo 2 la media de edad gestacional y el peso al nacimiento fueron considerablemente mayores, con dos semanas promedio más al nacimiento (35.2 SDG) y casi 300 gramos más de peso (2415.9). Y esto es importante ya que una de las ventajas de llevar a cabo la vigilancia con una herramienta no invasiva y con buena correlación con anemia fetal, es realizar menos intervenciones innecesarias y permitir la vigilancia hasta el término del embarazo si es posible, siendo demostrado en otro estudio que el uso de la VPS-ACM reduce el número de fetos a los que se les realiza un procedimiento invasivo hasta en 70% de los casos.

En algunos estudios se han reportado tasas de supervivencia fetal mayores al 90%, en especial cuando se realiza un tratamiento oportuno; en nuestro estudio se reporta una tasa de supervivencia en el Grupo 1 por debajo de esta cifra (77.8%), en cambio en el Grupo 2 se reporta una tasa de supervivencia similar o incluso superior a la reportada en otros centros hospitalarios (95.2%).

Los procedimientos invasivos realizados en el Instituto Nacional de Perinatología en el período de tiempo de 1999 a 2016 en pacientes aloimmunizadas, fueron alrededor de 490 procedimientos, siendo 269 cordocentesis y 221 transfusiones intrauterinas, de las cuales en su mayoría fueron intravasculares. Cabe mencionar se reporta una tasa muy baja de complicaciones relacionadas con los procedimientos, siendo la tasa de complicaciones menor al 1% y presentando solo un caso de complicación grave asociada a transfusión intrauterina realizada en el Grupo 2. No se reportaron complicaciones graves asociadas a amniocentesis o cordocentesis en ninguno de los grupos.

En el Grupo 1 se realizaron 206 cordocentesis en un total de 70 casos, siendo el número de procedimientos invasivos significativamente mayor en comparación con el Grupo 2, en el que se realizaron tan solo 63 cordocentesis en 30 casos distintos. Así mismo, se realizaron un mayor número de transfusiones intrauterinas en el Grupo 1 (126 transfusiones en 45 fetos distintos) en comparación con el Grupo 2 en donde se realizaron 95 transfusiones en 21 fetos distintos.

CONCLUSIONES

Desde hace más de 10 años, la velocimetría de la arteria cerebral media ha reemplazado por completo a la espectrofotometría como método ideal de vigilancia y seguimiento en las pacientes aloinmunizadas; siendo que la espectrofotometría es un método invasivo con riesgos inherentes al procedimiento, la evaluación con Doppler es una herramienta efectiva, reproducible y económica, a la mano del especialista en Medicina Materno Fetal.

Con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad de los fetos de estos embarazos, es de vital importancia el manejo prenatal multidisciplinario, incluyendo un médico materno fetal que lleve a cabo el seguimiento por riesgo de anemia fetal y de la necesidad de tratamiento oportuno in útero.

No se debe hacer a un lado la importancia de aplicar y extender el programa de prevención con globulina inmune para disminuir la incidencia de pacientes aloinmunizadas, además de solicitar el tamizaje en búsqueda de anticuerpos a todas las pacientes Rh negativo desde la primera consulta prenatal.

Finalmente, la Clínica de Aloinmunización de nuestro hospital se caracteriza por ser un servicio con gran experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la anemia fetal por dicha patología, con resultados perinatales similares a los reportados en la literatura, con una tendencia a mejorar los resultados y a su vez disminuyendo el número de procedimientos terapéuticos invasivos con una baja tasa de complicaciones en los que se realizan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de Práctica Clínica. Prevención, Diagnóstico y Manejo de la Aloinmunización Materno-Fetal. México: Secretaría de Salud 2011.
2. Moise KJ. Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112:164-76.
3. Mari G. Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity, Is it the Standard of Care for the Diagnosis of Fetal Anemia? *J Ultrasound Med* 2005; 24:697-702.
4. Bowman JM, Pollock JM, Penston LE. Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. *Vox Sang* 1986; 51:117-21.
5. Moise KJ, Argoti P. Management and Prevention of Red Cell Alloimmunization in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 5:1132-9.
6. Singleton BK, Green CA, Avent ND, Martin PG, Smart E, Daka A, et. al. The presence of an RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in Africans with the Rh D-negative blood group phenotype. *Blood* 2000; 95:12-8.
7. Geifman-Holtzman O, Grotegut CA, Gaughan JP. Diagnostic accuracy of noninvasive fetal Rh genotyping from maternal blood –a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1163-73.
8. Tynan JA, Mahboubi P, Cagasan LL, van den Boom D, Ehrich M, Oeth P. Restriction enzyme-mediated enhanced detection of circulating cell-free DNA in maternal plasma. *J Mol Diagn* 2011; 13:382-9.
9. Mari G, Andrignolo 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.
10. 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 Eng J Med* 2000; 342:9-14.
11. Mari G, Abuhamad A, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral peak systolic velocity: technique and variability. *J Ultrasound Med* 2005; 24:425-430.
12. Hobbins JC. Use of ultrasound in complicated pregnancies. *Clin Perinatol* 1980; 7:397-411.
13. American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) Practice Bulletin No. 75. Management of alloimmunization during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 108(2).

14. Liley AW. Liquor amnii analysis in management of pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82:1359-70.
15. Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in hamolytic disease. *Br Med J* 1963; 5365:1107-9.
16. Queenan JT, Thomas PT, Tomai TP, et. al. Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in Rh isoimmunized pregnancies from 14 to 40 weeks gestation: a proposal for clinical management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1370-6.
17. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:655-60.
18. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complication of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1339-44.
19. Rahman F, Detti L, Ozcan T, Khan R, Manohar S, Mari G. Can a single measurement of amniotic fluid delta optical density be safely used in the clinical management of rhesus-alloimmunized pregnancies before 27 weeks of gestation? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77:804-7.
20. MacGregor SN, Silver RK, Sholl JS. Enhanced sensitization after cordocentesis in a rhesus-isoimmunized pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:382-3.
21. Oepkes D, Seaward G, Vandenbussche FP, et. al. Minimally invasive management of Rh alloimmunization: can amniotic fluid delta OD 450 be replaced by Doppler studies? A prospective multicenter trial [abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(suppl):2S.
22. Divakaran TG, Waugh K, Clark TJ, Khan KS, Whittle MJ, Kilby MD. Noninvasive techniques to detect fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2001; 98:509-17.
23. Dodd JM, Windrim RC, van Kamp IL. Techniques of intrauterine fetal transfusion for women with red-cell isoimmunization for improving health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9):CD007096.
24. Scheir M, Hernández-Andrade E, Fonseca EB, Nicolaidis KH. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1550-6.
25. Detti L, Oz U, Guney I, Ferguson JE, Bahado-Singh RO, Mari G. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusión in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1048-51.

26. Yinon Y, Visser J, Kelly EN, Windrim R, Amsalem H, Seaward PG, et. al. Early intrauterine transfusion in severe red blood cell alloimmunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:601-6.
27. Canlorbe G, Macé G, Cortet A, Cynober E, Castaigne V, Larsen M, et. al. Management of Very Early Fetal Anemia Resulting From Red-Cell Alloimmunization Before 20 Week of Gestation. *Obstet Gynecol* 2011; 118:1323-9.
28. Fox C, Martin W, Somerset DA, Thompson PJ, Kilby MD. Early intraperitoneal transfusion and adjuvant maternal immunoglobulin therapy in the treatment of severe red cell alloimmunization prior to fetal intravascular transfusion. *Fetal Diagn Ther* 2008; 23:159-63.
29. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG). The Management of Women with Red Cell Antibodies during Pregnancy. Green-top Guideline No. 65. 2014.
30. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, Verduin E, van Kamp IL, Walther FJ, et. al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:141.e1-8.
31. Van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkum RS, et. al. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:668-73.
32. Tiblad E, Kublickas M, Ajne G, Bui TH, Ek S, Karlsson A, et. al. Procedure-Related Complications and Perinatal Outcome after Intrauterine Transfusions in Red Cell Alloimmunization in Stockholm. *Fetal Diagn Ther* 2011; 30:266-73.
33. Pasman SA, Claes L, Lewi L, Van Schoubroeck D, Debeer A, Emonds M, et. al. Intrauterine transfusion for fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: 14 years experience in Leuven. *Facts Views Vis Obgyn* 2015;7(2):129-36.
34. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Prevention of Rh Alloimmunization. SOGC Clinical Practice Guidelines. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(9):765-73.
35. Ramsey G; College of American Pathologists Transfusion Medicine Resource Committee. Inaccurate doses of R immune globulin after Rh-incompatible fetomaternal hemorrhage: survey of laboratory practice. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:465-9.

ANEXOS

ANEXO 1. Hoja de recolección de datos.

Protocolo de estudio: Resultados perinatales de pacientes Rh negativo aloinmunizadas: Revisión de 17 años en el Instituto Nacional de Perinatología.

Datos Personales		
Nombre:	Apellidos:	Edad:
No. Expediente:	Nivel. Socioeconómico:	Lugar de origen:
Estado civil:	Ocupación:	Escolaridad:
Grupo y Rh materno:	Edad – Grupo y Rh paterno:	

Antecedentes Gineco-Obstétricos		
G: P: C: A: E:		
Antecedente de administración de globulina anti D:		
Antecedente de feto con anemia fetal:	Semanas Dx:	Vive:

Datos al ingreso a Clínica de Aloinmunización		
USG Semanas:	Hallazgos:	Datos de hidrops:
Comorbilidad:		
Tratamiento:		
Método Dx:	Amniocentesis:	Zona de Liley:
	Cordocentesis:	Hb fetal:
	VPS-ACM:	
	Hb fetal estimada:	
	Anemia:	

Procedimiento Invasivo	
Semanas de gestación:	
Dx para procedimiento:	
Procedimiento realizado:	Hallazgos:
Resultados de procedimiento:	Complicaciones: