



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**Instituto Nacional De Perinatología  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**Resultados perinatales en pacientes con anemia fetal  
secundaria a aloinmunización a Rh tratadas con transfusión  
intrauterina: revisión de 17 años en el Instituto Nacional de  
Perinatología.**

**T E S I S**

**Para obtener el Título de  
especialista en Medicina Materno Fetal**

**PRESENTA:**

Dra. María del Rosario Aréchiga Vargas

Dra. Sandra Acevedo Gallegos

**PROFESORA TITULAR DEL CURSO  
DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA MATERNO FETAL  
Y DIRECTORA DE TESIS**

Dr. Mario Estanislao Guzmán Huerta

**ASESOR METODOLÓGICO**



**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.

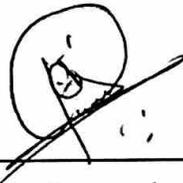
Título de tesis

**Resultados perinatales en pacientes con anemia fetal secundaria a aloinmunización a Rh tratadas con transfusión intrauterina: 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

Profesor titular



Dra. Sandra Acevedo Gallegos

Director de tesis



Dr. Mario Estanislao Guzmán Huerta

Asesor Metodológico

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>4</b>
La transfusión intrauterina a nivel internacional.....	6
La transfusión intrauterina en México.....	7
La evaluación Doppler de la ACM en anemia fetal.....	8
Técnica de TIU.....	10
Complicaciones de la transfusión intrauterina.....	12
Seguimiento transfusional.....	13
Resultados.....	13
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>16</b>
<b>PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>18</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>19</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>20</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>22</b>
<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES</b> .....	<b>24</b>
<b>DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO</b> .....	<b>29</b>
<b>FLUJOGRAMA</b> .....	<b>30</b>
<b>ANÁLISIS DE DATOS</b> .....	<b>31</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	<b>32</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>33</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>48</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>50</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>51</b>
<b>RANGOS DE REFERENCIA DE HEMOGLOBINA FETAL SEGÚN EDAD GESTACIONAL</b> .....	<b>51</b>
<b>ESTIMACIÓN DE HB FETAL A PARTIR DE PSV- ACM</b> .....	<b>51</b>
<b>PSV-ACM ESPERADO EN FUNCIÓN A LA EDAD GESTACIONAL</b> .....	<b>52</b>
<b>CALCULADORA DE VOLUMEN A TRANSFUNDIR</b> .....	<b>52</b>
<b>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b> .....	<b>53</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>55</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>56</b>

## INTRODUCCIÓN

La transfusión intrauterina es una herramienta terapéutica que ha logrado disminuir la morbilidad y mortalidad perinatal en pacientes con anemia fetal moderada y severa de etiología diversa, siendo la causa más común la aloinmunización a Rh. Y aunque su incidencia varía dependiendo de la población estudiada, cabe mencionar que el uso de profilaxis anti-D ha reducido de manera drástica la necesidad de su uso. La transfusión intrauterina fue introducida por Liley en 1963 y desde entonces ha sufrido variaciones en cuanto a la técnica. Hoy en día existen varias técnicas para realizar una transfusión intrauterina de glóbulos rojos de un donador Rh negativo, las más empleadas son la intravascular a través de la vena umbilical intrahepática o del cordón umbilical en su inserción placentaria y la intraperitoneal, la técnica se elige dependiendo de las características del paciente y de la experiencia del médico realizando una u otra técnica. Este procedimiento se puede realizar de manera única o repetida durante la gestación.<sup>1</sup>

Actualmente la anemia fetal puede ser detectada de manera no invasiva a través de la medición ultrasonográfica de la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media (VSP-ACM), con esto determinar el grado de afección fetal y el momento idóneo para iniciar la terapia fetal.<sup>2-4</sup>

La existencia o no de hidrops antes de la primera transfusión intrauterina ha sido un parámetro de grave daño fetal que aumenta el riesgo de eventos perinatales adversos y que con frecuencia condiciona un pronóstico mortal.<sup>5,6</sup>

Debido a las mejoras en el manejo obstétrico y neonatal, la tasa de supervivencia perinatal para los pacientes tratados con transfusión intrauterina por anemia fetal de etiología aloimmune se encuentra alrededor del 90%.<sup>1</sup> Esta tasa de supervivencia se ha relacionado con mejores resultados a corto y largo plazo en los pacientes sobrevivientes. La información sobre los resultados perinatales en pacientes sometidos a transfusión intrauterina en nuestro medio es limitada.

Al considerar la importancia de las complicaciones fetales y neonatales, así como las implicaciones del desarrollo futuro de estos pacientes se reconoce la relevancia que tiene el estudio de esta patología y su manejo, puesto que una intervención temprana y un manejo adecuado representan un punto determinante mejorando el pronóstico y logrando la reducción de la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal.

## MARCO TEÓRICO

La transfusión intrauterina (TIU) es una herramienta de manejo de fetos gravemente afectados por hemólisis, fue introducida por Liley en 1963,<sup>7</sup> ha aumentado la supervivencia y disminuido las secuelas de esta enfermedad de manera importante.

Durante el siglo pasado la enfermedad hemolítica del feto y del neonato afectó, en algunos países a 1 de cada 100 embarazos, con una mortalidad de 20 a 40% de los fetos o neonatos, sin contar la morbilidad por daño neurológico secundario a la hiperbilirrubinemia severa. En Estados Unidos, la profilaxis disminuyó las tasas de aloinmunización RhD a niveles de 6 por cada 1,000 nacimientos y en algunos países de Europa la frecuencia de aloinmunización reportada es de 0.4% de los embarazos. Sin embargo, aún persiste la problemática de la enfermedad grave, ya sea por insuficiente atención prenatal o porque existen otros grupos antigénicos diferentes al RhD capaces de provocar enfermedad hemolítica del feto y del neonato.

La población más susceptible es la etnia caucásica, por su mayor contenido de factor RhD negativo. Se estima que cada año en Estados Unidos alrededor de 4,000 embarazos se complican por aloinmunización Rh y otros 10,000 por otros antígenos sanguíneos. La proporción total de fetos en riesgo de llegar a padecer anemia aloimmune por los diversos antígenos eritrocitarios se calcula en 35 casos por cada 10,000 nacidos vivos; esto implica que cada año alrededor de 1,400 fetos requieran transfusión intrauterina.<sup>8</sup>

En México se desconoce la prevalencia real de la enfermedad hemolítica en el feto y el neonato porque la información sufre un subregistro, sin embargo el Instituto Nacional de Perinatología, señala una frecuencia de su población asistida (Rh negativa) de 4.85%, con proporción de aloinmunización de 13%.<sup>9</sup> Esto es indicativo de la grave potencial afección por enfermedad hemolítica del feto y del neonato. Se han realizado estudios en otros estados de la Republica Mexicana,

como es el caso del estado de Jalisco que tiene la mayor prevalencia conocida del genotipo RhD negativo de 6.1% dentro de la República Mexicana.<sup>8</sup>

Anteriormente la medición en líquido amniótico de los niveles de bilirrubinas utilizando el análisis espectral a 450 nm 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). Para Liley los valores se dividían en 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.<sup>26</sup>

Existen diferentes técnicas para la realización de la transfusión intrauterina como la transfusión intraperitoneal, la intravascular y la mixta.<sup>10,11</sup>

Los primeros procedimientos de TIU se realizaron por Liley en 1963 por vía intraperitoneal. Los eritrocitos donados se absorben a la circulación a través de los vasos linfáticos del diafragma. Esto resulta en la corrección más lenta de la hemoglobina fetal que si la sangre se administra directamente en la circulación y, por ello actualmente ha dejado de ser la vía de elección para esta terapia fetal, aunque pudiese valorarse en pacientes que requieren TIU cuando el acceso intravascular no es posible o se dificulta.<sup>6</sup>

## La transfusión intrauterina a nivel internacional.

En la década de los 80's Rodeck y colaboradores inventaron una técnica de transfusión intravascular a través de la arteria umbilical mediante guía fetoscópica directa. Poco después Jens Bang et al. en Dinamarca y Fernand Daffos et al. en Francia fueron pioneros de la cordocentesis guiada por ultrasonido. Desde mediados de los 80's la transfusión intrauterina mediante cateterismo de la vena umbilical guiada por ultrasonido se ha considerado como el manejo estándar.<sup>12</sup>

Las primeras series de transfusión intrauterina lograban una supervivencia global de 24 a 60%.<sup>7</sup> Con los progresos en ultrasonido y mejoras técnicas, como la vía intravascular, sedación o parálisis fetal y mayor experiencia de los grupos médicos, se incrementó sustancialmente la supervivencia, sobre todo en los casos de fetos con hidrops severo que en épocas tempranas prácticamente eran irreversibles y con pésimo pronóstico.

Uno de los mayores reportes publicados por un equipo de trabajo con altos porcentajes de supervivencia corresponde al grupo de Van Kamp, con 593 transfusiones intrauterinas en 210 fetos, con un resultado de 92% de recién nacidos vivos cuando no existía hidrops.<sup>13</sup>

Al analizar las características neonatales de los fetos afectados con anemia fetal severa y tratados con transfusión intrauterina se han demostrado resultados favorables, si se compara con las cifras de hemoglobina previas a la transfusión intrauterina y las obtenidas al nacimiento. Una característica que representa un factor pronóstico importante es la presencia de hidrops el cual señala una etapa prácticamente terminal y es el principal factor pronóstico de supervivencia; por esta razón la detección temprana de los embarazos con riesgo de presentar estas alteraciones es de suma importancia para la atención integral del paciente.

En América Latina son pocas las series publicadas de resultados de transfusión intrauterina. Existen reportes de transfusión intrauterina en casos de anemia fetal severa 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 diversa, número de transfusiones en cada feto, presencia o no de hidrops, tipo de transfusión: peritoneal, vascular o mixta). Sin embargo, resulta evidente la mejoría en los resultados perinatales y existen metaanálisis que reportan una supervivencia global que incluso supera el 90%, que disminuye a alrededor del 74% en fetos con hidrops. En la época previa a la transfusión intrauterina, la mortalidad en presencia de hidrops superaba el 90% de los casos.<sup>14</sup>

#### **La transfusión intrauterina en México.**

Las experiencias iniciales en México de tratamiento de la enfermedad hemolítica del feto y del neonato fueron reportadas en 1967 por Luis Sentíes en el Hospital de Ginecoobstetricia no. 1 en la Ciudad de México. En el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes se publicó en 1991 una serie de resultados con transfusión intrauterina peritoneal y, en otra posterior, se registraron 24 pacientes con 55 procedimientos de transfusión intrauterina peritoneal con una tasa del 71% de nacidos vivos, aunque la morbilidad y mortalidad referida al procedimiento alcanzó 14%.<sup>8</sup>

En la ciudad de Guadalajara, Jalisco, en Centro Médico Nacional de Occidente la primera serie reportada fue de 1969 a 1977 constó de 49 transfusiones intrauterinas peritoneales en 30 fetos, con una supervivencia global de 53%. Entre 1978 y 1986 se efectuaron 177 transfusiones intrauterinas, de las que hasta 1980 se hicieron con guía radiográfica y con la técnica clásica de infundir medio de contraste mediante amniocentesis, un día previo a la transfusión intrauterina, para que el feto la deglutiera y fuera posible delimitar el abdomen. A

partir de 1981 sólo se recurrió a la guía por ultrasonido. Iniciándose la vía intravascular a partir de 1983, implementando el acceso a través de los vasos hepáticos. La cantidad total de transfusiones intrauterinas registradas en la clínica de isoinmunización materno fetal de Guadalajara consta de 751 procedimientos en la serie reportada del 1 de enero de 1987 al 31 de diciembre de 2008.<sup>8</sup>

### La evaluación Doppler de la ACM en anemia fetal.

Las indicaciones para la valoración del estudio del pico de velocidad sistólica de la arteria cerebral media (MCA-PSV) para la predicción de anemia fetal son: 1) Hidrops fetal no inmune. 2) Feto en riesgo de padecer anemia fetal. En la isoinmunización Rh se considera que existe riesgo de anemia fetal cuando el título de anticuerpos irregulares se sitúa por encima de 1:128. En la isoinmunización anti-Kell puede haber riesgo de anemia fetal cuando el título de anticuerpos irregulares se sitúa por encima de 1:16.

La ACM se debe muestrear poco después de su origen de la arteria carótida interna ya que la medición a este nivel tiene variabilidad intra e interobservador más baja, aunque la velocidad de pico sistólico de la ACM en el lado contrario también es válida.<sup>2,15</sup>

Se examinan un total de 50 a 100 ondas en al menos 3 complejos, en ausencia de respiración y movimientos fetales. Cuando la velocidad es aproximadamente la misma en cada complejo, la medición se considera lo suficientemente fiable para la toma de decisiones clínicas, sin embargo, un error de 5% a 10% es posible.<sup>2</sup> Deben hacerse también consideraciones importantes cuando se utiliza el VSP-ACM para el diagnóstico de la anemia en el feto después de una o más transfusiones intrauterinas.<sup>2</sup>

La anemia fetal se define como la concentración de hemoglobina entre 0.65 y 0.84 MoM cuando es leve, moderada con hemoglobina entre 0.55 y 0.65 MoM y

severa con concentraciones de hemoglobina  $<0.55$  MoM. La VSP-ACM para la predicción de anemia fetal tiene una sensibilidad del 100%, con una tasa de falsos positivos del 6%, 37% y 70%, para anemia severa, moderada y leve respectivamente.<sup>2,15,16</sup> **Ver anexo 1.** Existen calculadoras para realizar el cálculo de la hemoglobina fetal en base a VSP-ACM. **Ver anexo 2.**

Los valores de la VSP-ACM son un método eficaz en la detección de la necesidad de transfusión de los fetos con anemia.<sup>15,16</sup> También ayuda a determinar o predecir el tiempo de las siguientes transfusiones. Otro hallazgo importante es la corrección de la anemia fetal, los valores de VSP-ACM se corrigen rápidamente a rangos normales.<sup>17,18</sup>

Los fetos en quienes se determine VSP-ACM en 1.50 MoM que corresponde a anemia moderada, 1.55 MoM que corresponde a anemia severa o mayor serán candidatos a TIU.<sup>16</sup> **Ver Anexo 3.**

Si no se han practicado transfusiones intrauterinas previas, cuando la velocidad máxima de la ACM se encuentra por arriba de 1.50 MoM, es necesario practicar una cordocentesis diagnóstica, seguida de transfusión fetal intrauterina. Cuando ya se han practicado transfusiones intrauterinas previas, es necesario repetirlas cuando la velocidad máxima de la ACM se encuentra por encima de 1.68 MoM. En caso de existencia de hidrops es necesario practicar una cordocentesis diagnóstica, seguida de transfusión fetal intrauterina, independientemente del valor de la velocidad máxima de la ACM.

Se considera podría ser utilizado de forma fiable para mediciones en una segunda transfusión intrauterina un punto de corte de 1.69 MoM en lugar de 1.50 MoM. De igual forma, el uso de esta metodología ha permitido retrasar efectivamente el 94% de los procedimientos invasivos, mientras que el uso de 1.32 MoM como el umbral para predecir anemia moderada habría retrasado tales

procedimientos en el 63% de los casos (punto de corte que se utilizaba previamente).<sup>2</sup>

La principal indicación para realizar una TIU es la presencia de anemia fetal de moderada a severa secundaria a aloinmunización a Rh, sin embargo en cualquier patología fetal que condicione anemia severa puede considerarse. Se han reportado tratamientos exitosos en el tratamiento de anemia secundaria a infección por parvovirus B19, hemorragia feto-materna, corioangiomas placentarios, alfa-talasemia entre otras patologías. El acceso intravenoso al feto permite el tratamiento de otras condiciones incluyendo trombocitopenia aloinmune y arritmias cardiacas mediante la administración de agentes antiarrítmicos.<sup>12,19</sup>

### Técnica de TIU

La base del procedimiento de la TIU es similar a todas las punciones guiadas por ultrasonido en obstetricia. Para ser capaz de insertar una aguja fina con seguridad y precisión en la cavidad amniótica, el cordón umbilical o alguna parte fetal, el operador debe tener amplia experiencia tanto ultrasonográfica como contar con una excelente coordinación mano-ojo. En general las TIU son realizadas por médicos especialistas en medicina fetal, posterior a años de entrenamiento en la realización incluso de procedimientos mas sencillos como amniocentesis y biopsia de vellosidades coriales. En la mayoría de los centros donde se realizan TIU, esta se realiza con un equipo de por lo menos 3 o 4 miembros. Un operador es quien introduce la aguja en el vaso fetal elegido, pudiendo utilizar la técnica de un operador o dos operadores, dependiendo si la misma persona realiza la guía ultrasonográfica para la monitorización del sitio de transfusión y la condición fetal o es una segunda quien lo lleva a cabo. El procedimiento completo de la TIU (incluyendo la preparación) se puede realizar en aproximadamente 40 a 60 minutos y puede manejarse de manera ambulatoria y bajo anestesia local.<sup>12</sup> Algunos operadores administran Fentanil al feto en caso de TIU por vía intrahepática para evitar el estrés fetal y el dolor.

Otros autores como Van Kamp han sugerido el uso de Pancuronio o Atracurio intravascular o intramuscular para inducir parálisis fetal y así evitar el desplazamiento del catéter vascular secundario a movimientos fetales.<sup>19</sup> La cantidad de sangre a transfundir se calcula dependiendo el grado de anemia fetal, el hematocrito deseado, las condiciones del componente sanguíneo a transfundir, la edad gestacional, entre otros.<sup>12,20</sup>

El cálculo de la cantidad de componente sanguíneo a transfundir se realiza mediante el cálculo computarizado. **Ver anexo 4.**

Es importante que el hematocrito de los donantes sea tan alto como sea posible (>75%) para reducir el riesgo de sobrecarga de volumen. Muchos estudios han estimado que el descenso posterior al procedimiento en el hematocrito es del 1-2% por día. La meta post-transfusión intravascular es elevar el hematocrito a un rango entre 40 y 50%, esto permite prolongar el intervalo entre transfusiones, disminuyendo así los riesgos de los procedimientos invasivos. En general se cuenta con un intervalo de transfusión de 14 días entre un procedimiento y otro, aunque los casos se deben individualizar, al igual que se deben tomar en consideración las políticas de los diferentes centros.<sup>6</sup>

Otros factores que intervienen en la decisión de la vía para la transfusión son la posición fetal, la localización placentaria y la preferencia del operador. Los sitios preferidos para la TIU intravascular son la porción intrahepática de la vena umbilical y la vena umbilical a nivel de la inserción placentaria del cordón umbilical. Algunos autores prefieren la TIU en la porción intrahepática de la vena umbilical porque disminuye la pérdida sanguínea del sitio de punción y en caso que existiera cierto sangrado puede ser absorbido por la cavidad peritoneal, algunos otros prefieren la punción a la vena umbilical en su inserción placentaria ya que no se asocia a liberación de hormonas de estrés por el feto.

La TIU intraperitoneal consiste en transfundir el componente sanguíneo a nivel de la cavidad peritoneal para que este sea absorbido hacia la circulación

fetal a través de los linfáticos subdiafragmáticos y el ducto torácico; sin embargo esta absorción es impredecible y podría ser perjudicial en caso de hidrops.<sup>12</sup>

La exanguínotransfusión intrauterina es una opción viable que evita la sobrecarga hídrica fetal, en esta se extraen pequeñas cantidades de sangre fetal que inmediatamente se reponen con el componente donado en las mismas cantidades.

#### **Complicaciones de la transfusión intrauterina.**

La TIU no se considera inocua, tiene algunas complicaciones relacionadas con el procedimiento. La tasa de mortalidad perinatal es de 1.6-2%. Las complicaciones más frecuentes cuando se realiza una transfusión intravascular son el vasoespasmo y la presencia de bradicardia fetal, presentándose hasta en un 30% de los casos. Si no es visible la turbulencia ecogénica dentro del cordón durante la transfusión se debe corregir la posición del catéter. La colección perivascular que provoca un hematoma puede resultar en vasoespasmo arterial y bradicardia fetal.<sup>12</sup>

Se ha asociado también a parto pretérmino secundario a infección intrauterina. A su vez en ocasiones es meritoria la culminación urgente de la gestación debido a complicaciones con el cordón umbilical como hemorragia posterior al retiro de la aguja. La hemorragia feto-materna durante el procedimiento podría aumentar la aloinmunización materna, con implicaciones para futuros embarazos. Además, pueden desarrollarse nuevos anticuerpos maternos como resultado de transfusiones seriadas.<sup>6</sup>

Van Kamp revisó las complicaciones asociadas al procedimiento y las encontró con una frecuencia muy baja: ruptura de membranas (0.1%), infección intrauterina (0.3%), interrupción del embarazo por cesárea de emergencia (2.0%), muerte fetal (0.9%), muerte neonatal (0.7%). En general las complicaciones son

mas frecuentes en fetos con hidrops (3.9%) que en los fetos no hidr3picos (2.9%).<sup>19</sup>

### Seguimiento transfusional

El intervalo entre la primera y la segunda TIU en caso de que la etiolog3a de la anemia fetal sea aloinmunizaci3n generalmente es de 2 – 3 semanas, tomando en cuenta que el hematocrito desciende alrededor de 1% por d3a, aunque muy variable. Posterior a la segunda TIU la ca3da del hematocrito se hace m3s estable y por lo tanto predecible, ya que para este momento se espera que la mayor3a de los eritrocitos hayan sido reemplazados por los eritrocitos recibidos y que la eritropoyesis est3 pr3cticamente suprimida. Despu3s de la segunda TIU el intervalo para la siguiente TIU puede ser entre 4 y 5 semanas.

El pron3stico fetal ante el desarrollo de hidrops es peor con relaci3n a los fetos que no lo han desarrollado. El hidrops se presenta cuando la hemoglobina fetal cae a niveles entre menos 6 -7 DS para la media de la edad gestacional.<sup>5,21</sup>

La edad gestacional l3mite para continuar con TIU son las 35 semanas, posterior a que esta edad se alcance es preferible la interrupci3n del embarazo, con ello se lograr3a un nacimiento cercano al t3rmino, disminuyendo los riesgo que la prematurez conlleva. La v3a de interrupci3n del embarazo se decidir3 de acuerdo a las caracter3sticas obst3tricas de la paciente.<sup>12</sup>

### Resultados

El reporte de resultados perinatales en pacientes con transfusi3n intrauterina a nivel internacional son limitados ya que es una herramienta terap3utica que no se realiza en la mayor3a de los centros m3dicos, muchos reportan datos sobre cohortes de pacientes aloinmunizadas y en general las transfusiones intrauterinas se publican como reportes de casos o series de casos,

sin embargo algunos centros han recopilado los casos presentes a través del tiempo logrando hacer un análisis de los resultados perinatales en relación al tipo de transfusión y frecuencia por paciente.

La TIU intravascular se considera más exitosa para revertir el hidrops en comparación con la intraperitoneal, esto puede ser secundario a que por ésta última vía el hidrops disminuye la capacidad de los vasos linfáticos para absorber las células sanguíneas.

Se han encontrado resultados ligeramente diferentes según los estudios mas grandes que se han realizado. McGlone estudió a 116 pacientes con un total de 457 transfusiones intrauterinas, con una media de 4 transfusiones por paciente, siendo 1 transfusión el número mínimo y 9 el número máximo. Reportó 3 muertes neonatales, de las cuales 2 fueron secundarias a falla multiorgánica hipóxico-isquémica y una por sepsis. El 11% de los embarazos ameritaron cesárea de urgencia por complicaciones de la transfusión intrauterina y por trabajo de parto pretérmino. Refiere mayor riesgo de intubación, SRD y necesidad de exanguinotransfusión postnatal. El 20% de sus pacientes ameritaron exanguinotransfusión y el 54% al menos una transfusión sanguínea como manejo complementario en el periodo postnatal.

En Bélgica, Pasmán reportó 135 procedimientos de TIU en 56 fetos que se realizaron entre el año 2000 y 2014, con una tasa de complicaciones leves del 10% y complicaciones severas solo en el 1.5% de los casos. No reportando muertes fetales. La edad gestacional promedio al nacimiento fueron 35.6 semanas, solo el 9% fueron nacimientos antes de las 34 semanas de gestación. El 65% de los pacientes requirieron manejo adicional posterior al nacimiento para el tratamiento de aloinmunización. Pasmán reporta la presencia de hidrops y la realización de transfusión intrauterina en asa libre como factores de riesgo para eventos adversos <sup>5</sup>

En algunos casos de TIU se ha logrado un seguimiento estudiando el daño neurológico que pudo ocurrir incluso de manera prenatal, particularmente cuando la concentración de hemoglobina se encuentra en niveles de 2gr/dl o menor.<sup>22</sup>

Muchos grupos han estudiado los resultados a largo plazo de niños que fueron sometidos a TIU, hasta ahora se considera que el pronóstico de estos pacientes es favorable.

Recientemente Lindenburg et al. realizó un estudio en el cual dió seguimiento a largo plazo a 291 niños que fueron tratados con TIU secundaria a aloinmunización entre el año 1992 y 2008. El objetivo primario fue determinar la incidencia de alteración en el neurodesarrollo, un resultado compuesto se definió como la presencia de al menos una de las siguientes: resultado neurológico anormal, resultado con 2 DS menor en el exámen de desarrollo cognitivo, ceguera bilateral y sordera bilateral. Se encontró retraso severo en el desarrollo en el 3.1% de los pacientes, con una incidencia de alteración en el neurodesarrollo del 4.8% y retraso moderado en el desarrollo en el 14.4% de los pacientes.<sup>23</sup>

La presencia de hidrops es un predictor importante para alteraciones en el desarrollo neurológico.<sup>24</sup> En el estudio LOTUS se determinó que el hidrops severo se asocia a alteración en neurodesarrollo con un OR de 11.2, IC 95% (1.7-92.7).<sup>23,25</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La anemia fetal es una entidad relativamente frecuente en nuestra población, se relaciona con un importante aumento de la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. La transfusión intrauterina es una herramienta terapéutica que ha logrado mejorar rotundamente el pronóstico de estos pacientes.

La transfusión intrauterina no es un procedimiento inocuo, cuenta con indicaciones precisas para su realización y a la vez existen diferentes técnicas que pueden utilizarse dependiendo de las características específicas del paciente, así como diversas fórmulas propuestas para el cálculo del volumen a transfundir. La elección de la técnica dependerá de varios factores como la accesibilidad de la vena umbilical, la presencia o ausencia de hidrops, la localización placentaria entre otros; siendo importante ya que éste procedimiento conlleva cierto riesgo de pérdida fetal durante y posterior a su realización, así como otras complicaciones transitorias, en cualquiera de sus variantes.

En nuestro país, es limitada la información reciente y veraz acerca del uso de la transfusión intrauterina, así como las complicaciones y los resultados perinatales de pacientes a quienes se les realizó.

El Instituto Nacional de Perinatología ha sido centro de referencia de múltiples unidades médicas tanto de la capital de la república como del resto del país desde la década de los 90's, tiempo durante el cual se ha acumulado una amplia experiencia en la realización de las transfusiones intrauterinas en sus variantes: intraperitoneales, intravasculares, mixtas y exanguinotransfusiones. Este estudio está planteado con el objetivo de comparar los resultados perinatales de pacientes sometidos a estos procedimientos a través de los años, en base al cambio en el método de vigilancia de la anemia fetal a través del tiempo. Esto con la ventaja de contar con un número importante de pacientes con transfusión intrauterina y teniendo información de ellos desde el momento en que aun se utilizaba la espectrofotometría y habiendo pasado la transición hacia el diagnóstico no invasivo con VSP-ACM como método actual de elección de vigilancia de

anemia fetal. Todo ello con el fin de que en un futuro se pueda establecer un plan de vigilancia, control y tratamiento adecuado para disminuir la morbimortalidad perinatal.

## PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

**PREGUNTA:** La realización de transfusión intrauterina se asocia a resultados perinatales adversos en pacientes con aloinmunización a Rh.

**HIPÓTESIS:** La transfusión intrauterina tiene un OR  $>3$  para resultados perinatales adversos en pacientes con aloinmunización al Rh.

**PREGUNTA:** El hidrops es factor de riesgo para resultados perinatales adversos en fetos con anemia secundaria a aloinmunización a Rh.

**HIPÓTESIS:** El hidrops tiene un OR  $>3$  para resultados perinatales adversos en fetos con anemia secundaria a aloinmunización a Rh.

## JUSTIFICACIÓN

La transfusión intrauterina es uno de los procedimientos de terapia fetal que más ha logrado mejorar el pronóstico del paciente con anemia fetal, al estudiarse podemos determinar los resultados que se logran en nuestra región y evidenciar la modificación de la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal por esta patología en nuestro medio. El análisis comparativo entre los reportes de diversos autores a nivel internacional ha sido motivo de controversia por la heterogeneidad indiscutible de los casos. Sin embargo, es justificable tener referencias nacionales para apoyar éste tipo de terapia fetal y con esto posiblemente disminuir la mortalidad y las secuelas en pacientes con esta patología.

No existen datos recientes en nuestra población sobre los resultados perinatales de pacientes a quienes se les realizó algún procedimiento de transfusión intrauterina.

La experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología es amplia al ser un centro de referencia nacional, por lo que es de suma importancia reportar la experiencia conseguida en la atención médica de la enfermedad hemolítica de fetos que fueron candidatos a tratamiento mediante transfusión intrauterina, terapéutica que hoy en día puede ser ofrecida en pocos sitios del país, todo ello con el propósito de evaluar los resultados y establecer las bases de evidencia para mejorar integralmente el pronóstico perinatal.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVOS PRINCIPALES:**

- Analizar los principales resultados perinatales adversos en pacientes a quienes se les realizó transfusión intrauterina por anemia fetal secundaria a aloinmunización a Rh atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología entre los años 1999 y 2016.
- Analizar los factores de riesgo para que un feto amerite transfusión intrauterina secundario a anemia por aloinmunización a Rh.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

1. Determinar las características relevantes del perfil sociodemográfico de las pacientes que requirieron transfusión intrauterina.
2. Identificar las diferentes técnicas de transfusión intrauterina que se realizan en el INPer.
3. Reportar las complicaciones presentadas secundarias a los procedimientos de transfusión intrauterina en nuestra población.
4. Determinar la magnitud de asociación del hidrops con resultado perinatal adverso.
5. Registrar la edad gestacional promedio a la que se interrumpe la gestación de pacientes a quienes se les realizó transfusión intrauterina en este instituto.
6. Comparar el peso al nacimiento de los pacientes con transfusión intrauterina con el grupo sin transfusión intrauterina.
7. Exponer la terapéutica empleada en neonatos con enfermedad hemolítica

del recién nacido (transfusiones, exanguino-transfusión, fototerapia) que cuentan con el antecedente de TIU.

8. Reconocer las complicaciones postnatales mas comunes en paciente con antecedente de TIU (SDR, sepsis, neumonía).
9. Reportar los días de estancia intrahospitalaria de los RN con antecedente de TIU.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**TIPO DE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN:** Observacional.

**TIPO DE DISEÑO DE ESTUDIO:** Cohorte comparativa.

**TIPO DE ESTUDIO POR RECOLECCIÓN DE DATOS:** Retrolectivo.

**TIPO DE ESTUDIO POR ANÁLISIS DE DATOS:** Analítico.

**TIPO DE ESTUDIO POR TEMPORALIDAD:** Longitudinal.

**LUGAR DE ESTUDIO:** Instituto Nacional de Perinatología.

**DURACIÓN DEL ESTUDIO:** Junio 2016 – Mayo 2017.

**POBLACIÓN DE ESTUDIO:** Pacientes a quienes se les realizó transfusión intrauterina por anemia fetal secundaria a aloinmunización a Rh, cuyo embarazo fue atendido y resuelto en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo comprendido entre Enero 1999 a Diciembre 2016.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes a quienes se les realizó transfusión intrauterina por anemia fetal secundaria a aloinmunización a Rh, entre Enero 1999 y Diciembre 2016, con control prenatal y resolución del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología.

### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:**

- Pacientes con expediente clínico incompleto.

**TÉCNICA DE MUESTREO:** Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

**TAMAÑO DE MUESTRA:** Se realizó cálculo del tamaño muestral para las variables que resultaron con diferencias no significativas (sepsis).

Odds ratio a detectar: 3

Frecuencia de exposición entre los casos 63% y controles 40%

Nivel de confianza: 95%, Potencia: 90%

Resultando tamaño muestral mínimo de 65 casos y 65 controles.

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
<i>Edad materna</i>	Edad cronológica en años cumplidos por la madre.	Edad cronológica en años cumplidos por la madre al momento del diagnóstico del embarazo actual.	Cuantitativa Discreta De razón	Número de años.
<i>Grupo sanguíneo materno</i>	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 Discreta Nominal	A, O, B, AB
<i>Rh sanguíneo materno</i>	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, determinada por el antígeno D. Los Rh positivos presentan dicha proteína en sus eritrocitos y Rh negativa no la presentan.	Cualitativa Discreta Nominal Dicotómica.	Positivo  Negativo
<i>Número de gestación</i>	Número de embarazos que ha tenido una mujer.	Número de embarazos cursados por la paciente incluyendo el actual.	Cuantitativa Discreta  De razón	Número de gestaciones
<i>Antecedente de aplicación de inmunoglobulina antiD</i>	Información otorgada por la paciente que refiera habersele aplicado inmunoglobulina G dirigida contra el antígeno D de los eritrocitos humanos.	Antecedente de habersele aplicado inmunoglobulina G dirigida contra el antígeno D de los eritrocitos humanos en algún embarazo previo.	Cualitativa Discreta Nominal, Dicotómica.	Si / No
<i>Antecedente de embarazo complicado con aloimmunización a RH</i>	Antecedente ginecoobstétrico de haber cursado con incompatibilidad a RH	Antecedente ginecoobstétrico de haber cursado con incompatibilidad a RH en algún embarazo previo.	Cualitativa Discreta Nominal Dicotómica.	Si / No
<i>Anticuerpos irregulares</i>	Aglutininas contra glóbulos rojos que están presentes en algunas personas que no tienen el antígeno correspondiente en la superficie de sus eritrocitos.	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.	Cualitativa Continua De intervalo	1:16, 1:32, 1:64 etc...
<i>Anemia fetal</i>	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:	Cualitativa Discreta Ordinal	Leve Moderada Severa.

		<p><i>*Por VPS-ACM:</i> Moderada a severa (&gt;1.5 MoM).</p> <p><i>*Por Hb fetal estimada para la edad gestacional:</i> Leve (0.84-0.65 MoM) Moderada (0.64– 0.55 MoM) Severa (&lt;0.55 MoM).</p>		
<b>Pico sistólico de la arteria cerebral media al diagnóstico de anemia fetal</b>	Medición obtenida por Doppler de la velocidad máxima del flujo sistólico de la Arteria Cerebral Media	Valor de la velocidad de flujo pico sistólico en la Arteria Cerebral Media obtenido mediante Doppler al momento de hacer el diagnóstico de anemia fetal.	Cuantitativa Continua De intervalo	Unidad en MoM.
<b>MoM de VSP- ACM</b>	Equivalencia en múltiplos de la mediana del valor obtenido de VSP-ACM	Equivalencia en múltiplos de la mediana del valor obtenido de VSP-ACM	Cuantitativa Continua De intervalo	Unidad en MoM
<b>MoM de Hb fetal</b>	Equivalencia en múltiplos de la mediana del valor obtenido de Hb fetal.	Equivalencia en múltiplos de la mediana del valor obtenido de Hb fetal.	Cuantitativa Continua De intervalo	Unidad en MoM
<b>Hb fetal predicha</b>	Hb fetal calculada en gr/dl de acuerdo al valor obtenido de Hb fetal en MoM	Hb fetal calculada en gr/dl de acuerdo al valor obtenido de Hb fetal en MoM	Cuantitativa Continua De intervalo	Cantidad en gr/dl
<b>Hidrops</b>	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 Discreta Nominal Dicotómica	Presente / Ausente.
<b>Edad gestacional al diagnóstico de hidrops</b>	Semanas transcurridas desde la fecha de última menstruación al momento en el que se hace el diagnóstico de hidrops. En casos de amenorrea no confiable semanas de gestación calculadas a partir del USG más temprano.	Semanas transcurridas desde la fecha de última menstruación al momento en el que se hace el diagnóstico de hidrops. En casos de amenorrea no confiable semanas de gestación calculadas a partir del USG más temprano.	Cuantitativa Continua De razón	Semanas de gestación
<b>Edad gestacional al momento del diagnóstico de anemia fetal</b>	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 USG 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 USG más temprano.	Cuantitativa Continua De razón	Semanas de gestación.
<b>Transfusión intrauterina intravascular</b>	Terapia fetal invasiva que consiste en la administración de componentes hemáticos a un feto para corrección de anemia fetal, cuando se administra por vía vascular (vena umbilical)	Terapia fetal invasiva que consiste en la administración de componentes hemáticos a un feto para corrección de anemia fetal, cuando se administra por vía vascular (vena umbilical)	Cualitativa Discreta Nominal Dicotómica	Si / No.
<b>Transfusión</b>	Terapia fetal invasiva que	Terapia fetal invasiva que	Cualitativa	Si / No.

<b><i>intrauterina peritoneal</i></b>	consiste en la administración de componentes hemáticos a un feto para corrección de anemia fetal, cuando se administra por vía intraperitoneal)	consiste en la administración de componentes hemáticos a un feto para corrección de anemia fetal, cuando se administra por vía intraperitoneal)	Discreta Nominal Dicotómica	
<b><i>Número de transfusiones intrauterinas</i></b>	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 De razón	Numero de procedimientos.
<b><i>Complicación por procedimiento</i></b>	Cualquier acontecimiento no esperado durante o posterior al procedimiento	Cualquier acontecimiento no esperado durante el procedimiento o inmediato al procedimiento de TIU:  En este caso: bradicardia fetal, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, ruptura prematura de membranas, óbito.	Cualitativa Discreta Nominal.	Presente / Ausente.
<b><i>Vía de nacimiento</i></b>	Vía de interrupción de la gestación.	Vía de interrupción de la gestación.	Cualitativa Discreta Nominal	Parto / cesárea
<b><i>Edad gestacional al momento de la interrupción del embarazo</i></b>	Semanas transcurridas desde el momento de la 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 USG más temprano.	Semanas transcurridas desde el momento de la última menstruación o en su defecto semanas calculadas por ultrasonido al momento de la interrupción del embarazo.  Se clasifica de acuerdo a la OMS: -No viable (<25 semanas) -Pretermino extremo (25-27.6 semanas) -Muy pretérmino (28-31.6 semanas) -Pretérmino tardío (32-36.6 semanas) -Término (37-41.6 semanas)	Cuantitativa Continua De razón	Semanas de gestación
<b><i>Peso al nacimiento</i></b>	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 del recién nacido, por medio de la balanza u otro instrumento equivalente y adecuadamente calibrado.  Se clasifica de acuerdo a la OMS: -Extremadamente bajo (<1000 gr) -Muy bajo (1000 – 1499 gr) -Bajo (1500 -2499 gr) -Insuficiente (2500-2999 gr) -Normal (3000-4000 gr)	Cuantitativa Discreta De razón	Gramos
<b><i>Apgar</i></b>	Calificación otorgada tras la evaluación clínica del neonato al minuto 1 y 5 minutos de vida, en el cual se valoran: coloración,	Calificación otorgada tras la evaluación clínica del neonato al minuto 1 y 5 minutos de vida, en el cual se valoran: coloración,	Cuantitativa  Discreta	Número de puntos al minuto y a los 5 minutos

	frecuencia cardiaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular e irritabilidad refleja, cada una pudiéndose evaluar como 0-1-2 puntos con y con calificación total que va de 0 a 10 puntos.	frecuencia cardiaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular e irritabilidad refleja, cada una pudiéndose evaluar como 0-1-2 puntos con y con calificación total que va de 0 a 10 puntos.	De razón	
<b>Silverman Anderson</b>	Puntuación otorgada tras la evaluación clínica del neonato a los 10 minutos valorando 5 parámetros para determinar dificultad respiratoria: Disociación tóraco-abdominal, tiraje intercostal, retracción xifoidea, aleteo nasal y quejido espiratorio, cada uno con un valor entre 0 y 2 puntos y con una puntuación total sumatoria que va de 0 a 10 puntos.	Puntuación otorgada tras la evaluación clínica del neonato a los 10 minutos valorando 5 parámetros para determinar dificultad respiratoria: Disociación tóraco-abdominal, tiraje intercostal, retracción xifoidea, aleteo nasal y quejido espiratorio, cada uno con un valor entre 0 y 2 puntos y con una puntuación total sumatoria que va de 0 a 10 puntos.	Cuantitativa Discreta De razón	Número de puntos.
<b>Ingreso a UCIN /UCIREN.</b>	El ameritar tratamiento especializado en la unidad de cuidados intensivos o intermedios neonatales.	El ameritar tratamiento especializado en la unidad de cuidados intensivos o intermedios neonatales.	Cualitativa Discreta Nominal Dicotómica	Si / No.
<b>Días de estancia intrahospitalaria.</b>	Tiempo transcurrido durante el internamiento en terapia intensiva o intermedia neonatal.	Tiempo transcurrido durante el internamiento en terapia intensiva o intermedia neonatal.	Cuantitativa Discreta De razón	Número de días.
<b>Transfusión al nacimiento.</b>	Técnica terapéutica que consiste en la introducción de algún hemoderivado.	Técnica terapéutica que consiste en la introducción de algún hemoderivado a un paciente como parte del tratamiento de anemia en los días posteriores a su nacimiento.	Cualitativa Discreta Nominal	Si / No.
<b>Exanguinotransfusión al nacimiento.</b>	Técnica terapéutica donde se realiza extracción sanguínea y posterior introducción de componente hemático a un paciente.	Técnica terapéutica donde se realiza extracción sanguínea y posterior introducción de algún componente hemático a un paciente como parte del tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal y anemia en el neonato.	Cualitativa Discreta Nominal Dicotómica	Si / No.
<b>Fototerapia.</b>	Técnica terapéutica que emplea radiaciones electromagnéticas de origen natural o artificial para el tratamiento de hiperbilirrubinemia.	Técnica terapéutica que emplea radiaciones electromagnéticas de origen natural o artificial para el tratamiento de hiperbilirrubinemia neonatal.	Cualitativa Discreta Nominal Dicotómica	Si / No.
<b>Complicaciones neonatales</b>	Presencia de cualquier acontecimiento no esperado posterior al nacimiento.	Presencia de cualquier acontecimiento no esperado posterior al nacimiento.  En este caso: el desarrollo de enfermedad hemolítica del recién nacido, SDR y/o neumonía.	Cualitativa Discreta Nominal	Si / No
<b>Muerte neonatal</b>	Cese de las funciones	Cese de las funciones	Cualitativa	Si / No

<i>temprana.</i>	vitales en los primeros 7 días de vida (no reversible a las maniobras de reanimación).	vitales en los primeros 7 días de vida (no reversible a las maniobras de reanimación).	Discreta Nominal Dicotómica	
<i>Muerte perinatal</i>	Cese de las funciones vitales durante el periodo fetal y/o neonatal. (no reversible a las maniobras de reanimación).	Cese de las funciones vitales durante el periodo fetal y/o neonatal. (no reversible a las maniobras de reanimación).	Cualitativa Discreta Nominal Dicotómica	Si / No

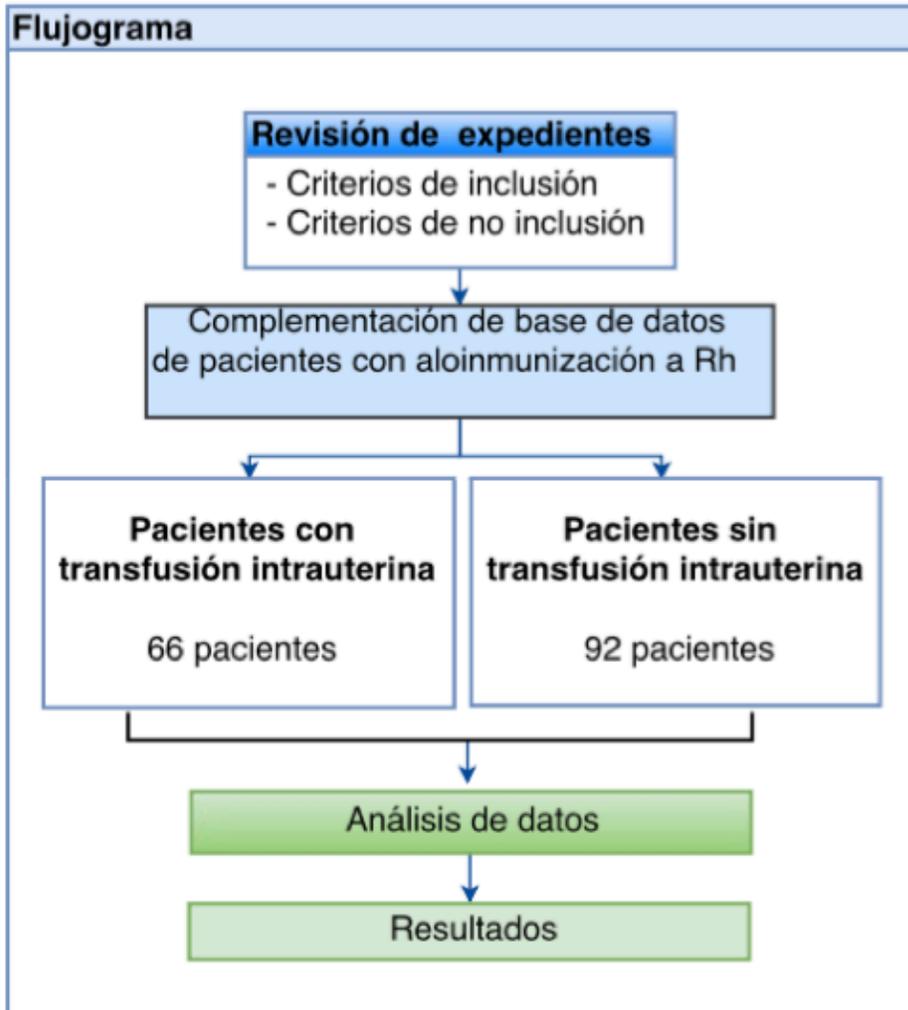
## DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO

Se contó desde el inicio de la investigación con una base de datos de los primeros años del estudio, sin embargo para completar dicha base de datos con la información de los pacientes de los últimos años se recabaron los nombres y números de registro de aquellas pacientes con diagnóstico de aloinmunización a Rh registradas en las libretas de asistencia del servicio de Medicina Materno Fetal, éstas se incluyeron en una base de datos común y posteriormente se eligieron como casos únicamente los pacientes que cursaron con anemia fetal tratados mediante transfusión intrauterina en la Unidad de investigación de Medicina Fetal (UNIMEF) del Instituto Nacional de Perinatología y se tomaron como controles al resto de las pacientes aloinmunizadas que no ameritaron transfusión intrauterina.

Se solicitaron los expedientes clínicos de las pacientes y de los recién nacidos identificados con transfusión intrauterina así como del resto de pacientes de la clínica de aloinmunización de dichos años, en archivo clínico y archivo muerto. Bajo los criterios de inclusión del estudio se recabaron datos sociodemográficos relevantes de la paciente, los concernientes al diagnóstico de la enfermedad, estudios bioquímicos realizados, terapéutica y sus especificaciones, seguimiento, complicaciones ocurridas durante los procedimientos, edad gestacional al nacimiento, resultados neonatales inmediatos (Peso, Apgar, Silverman, Capurro), resultados perinatales adversos, datos del seguimiento neonatal como ingreso a UCIN o UCIREN, presencia de enfermedad hemolítica, diagnóstico de SDR, neumonía o sepsis y uso de fototerapia, transfusiones y/o exanguino-transfusiones las cuales se registraron en la hoja de recolección de datos.

Los datos recolectados se integraron en una base de datos electrónica utilizando el programa SPSS v.23.0 para su análisis.

## FLUJOGRAMA



## ANÁLISIS DE DATOS

Para el procesamiento y análisis de datos se utilizó el programa IBM SPSS Statistics versión 23. Se realizó estadística descriptiva, para las variables cualitativas con medidas de frecuencia como prevalencias expresadas en porcentajes y para las variables cuantitativas con medidas de tendencia central como media, moda o mediana y así como medidas de dispersión como desviación estándar.

Se realizó una cohorte comparativa tomando como grupo 1 los pacientes que ameritaron transfusión intrauterina y como grupo de comparación pacientes aloinmunizadas que no ameritaron dicha terapéutica durante la gestación. Para las variables cualitativas se realizaron pruebas de asociación mediante el test de independencia Chi-cuadrado, y se estimó la medida de efecto mediante el cálculo de Odds ratio utilizando intervalos de confianza de 95%. U de Mann Whitney para comparar variables ordinales y para variables cuantitativas se utilizó T de Student para variables independientes y ANOVA.

Tras comparar los 2 grupos se eligieron las variables que resultaron con significancia estadística de acuerdo al test utilizado para cada una de ellas y se realizó regresión logística mediante un análisis multivariado para determinar el efecto que tiene cada una de las variables sobre la variable dependiente.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	INICIO	TÉRMINO
Elaboración del protocolo y búsqueda bibliográfica	01 Julio 2016	31 Agosto 2016
Registro y aprobación del protocolo	01 Septiembre 2016	31 Octubre 2016
Recolección de datos	01 Noviembre 2016	31 Diciembre 2016
Captura de datos	15 Noviembre 2016	15 Enero 2017
Análisis de datos	16 Enero 2017	28 Febrero 2017
Interpretación de resultados	28 Febrero 2017	1 Mayo 2017
Formulación de reporte	1 Mayo 2017	31 Mayo 2017
Redacción de artículo científico	1 Junio 2017	30 Junio 2017

## ASPECTOS ÉTICOS

El desarrollo del presente trabajo de investigación, atiende a 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 considerado una investigación sin riesgo (Categoría I), ya que en esta solo se manejan documentos con enfoque retrospectivo y no se hará ninguna intervención, puesto que los datos se obtendrán de los expedientes clínicos. Este protocolo no se requiere carta de consentimiento informado y se guardará la confidencialidad de las personas que se incluyan en este 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 y 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

Fueron identificadas 66 pacientes tratadas con transfusión intrauterina en la clínica de aloinmunización del servicio de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología en el periodo comprendido entre Enero de 1999 y Diciembre 2016, las cuales fueron tomadas como grupo 1. A la vez se seleccionaron 92 pacientes de la misma clínica que no fueron tratadas con transfusión intrauterina integrando el grupo 2.

Se evaluó cada grupo por separado encontrando algunas diferencias que se reportan en la tablas de antecedentes maternos y obstétricos (Tabla 1 y 2), seguimiento (Tabla 3) y resultados perinatales (Tabla 4).

### **Antecedentes maternos y obstétricos.**

La edad materna en el grupo de TIU presenta media y moda de 28 años, con un rango de 20 a 38 años, en el grupo sin TIU media y moda de 30 años con rango desde 16 y hasta 40 años. El número de embarazo para ambos grupos presenta una de 3, con una media para los transfundidos de 4 y para los no transfundidos de 3. (Tabla 1)

El grupo sanguíneo encontrado con mayor frecuencia para ambos grupos fue "O" (en el 47% de las pacientes del grupo 1 y el 56% del grupo 2) seguido de "A" y "B".

El antecedente de aloinmunización se conocía como positivo en el 60.6% de TIU vs el 38% del grupo sin TIU. El antecedente de haberse aplicado inmunoglobulina anti-D en el embarazo previo fue positivo en el 39.4% del grupo 1 y en el 33.7% del grupo 2. El antecedente de óbito en alguna gestación previa estaba presente en el 36.4% de los pacientes con TIU y únicamente en el 13% del grupo 2. (Tabla 2)

**Tabla 1.** Antecedentes maternos.

<b>ANTECEDENTES MATERNOS</b>			
		<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>
<b>Edad materna (años)</b>	Media	28 (20-38)	30 (16-40)
<b>Gestas</b>	Media	4 (2-9)	3 (1-9)

**Tabla 2.** Antecedentes obstétricos.

<b>ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS</b>			
		<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>
		n (%)	n (%)
<b>Grupo sanguíneo materno</b>	A	27 (40.9)	31 (33.7)
	B	8 (12.1)	9 (9.8)
	O	31 (47)	52 (56.5)
<b>Antecedente de aloinmunización</b>	Si	40 (60.6)	35 (38)
	No	26 (39.4)	57 (62)
<b>Antecedente de aplicación Ig anti-D (embarazo previo)</b>	Si	26 (39.4)	31 (33.7)
	No	40 (60.6)	61 (66.3)
<b>Antecedente de óbito</b>	Si	24 (36.4)	12 (13)
	No	42 (63.6)	80 (87)

### **Seguimiento.**

Es importante referir que en la clínica de aloinmunización de UNIMEF antes del año 2006 la vigilancia de este tipo de pacientes se realizaba mediante espectrofotometría/cordocentesis y posterior a dicho año y hasta la fecha se realiza mediante VSP-ACM. En el grupo de TIU 68.2 % (n=45) se vigiló mediante espectrofotometría/cordocentesis y en el grupo sin TIU el 48.9% (n=45), mientras que la vigilancia mediante VSP-ACM se realizó en el 31.8% (n=21) del grupo 1 y en el 51.1 % (n=47) del grupo 2.

El valor que más se presentó en cuanto a la determinación de anticuerpos irregulares fue de 64 para el grupo 1 y 16 para el grupo 2, sin embargo la

evaluación mediante T de Student para la diferencia de medias de las titulaciones máximas entre un grupo y otro no resulta significativa (p 0.387).

Las pacientes sin anemia fetal se citan cada 2 semanas en la mayoría de los casos para seguimiento y en el caso de las paciente con anemia fetal se individualiza cada caso, siendo en su mayoría de vigilancia semanal, pero pudiéndose abreviar el intervalo de vigilancia de acuerdo a las necesidades del manejo de la paciente.

De las pacientes del grupo de TIU el 39.1% (n=36) habían sido sometidas a cordocentesis sin ameritar transfusión intrauterina.

En cuanto al desarrollo de hidrops, éste se presentó en el 34.8% (n=23) de los fetos con TIU y el 8.7% (n=8) de los fetos que no se transfundieron, con una diferencia significativa mediante el test Chi cuadrado con p de .000 con un OR de 5.61 (IC 95% 2.31 – 13.60).

**Tabla 3.** Seguimiento.

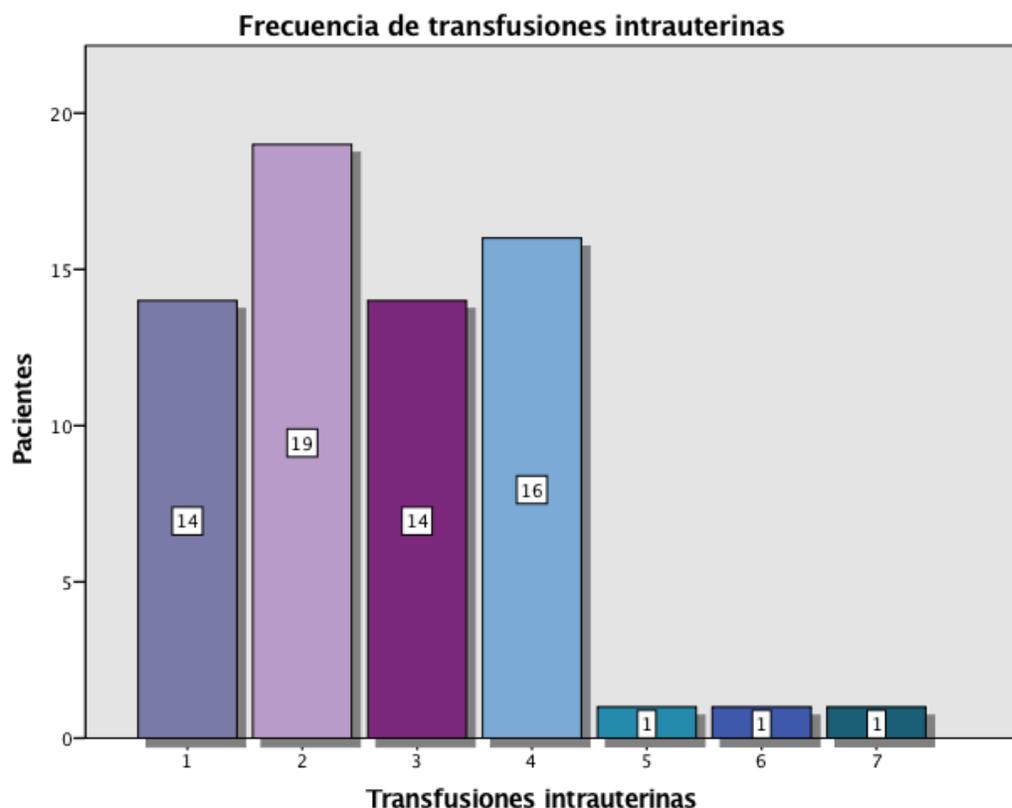
<b>SEGUMIENTO</b>		<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
<b>Determinación de anticuerpos irregulares</b>	Basal	Moda 64 Rango 0 - 8192	16 0 - 27256
	Máxima	32768	27256
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Método de vigilancia</b>	Espectrofotometría - Cordocentesis	45 (68.2)	45 (48.9)
	Velocidad del pico sistólico de arteria cerebral media	21 (31.8)	47 (51.1)
<b>Desarrollaron hidrops</b>	Si	23 (34.8)	8 (8.7)
	No	43 (65.2)	84 (91.3)

### **Transfusiones intrauterinas**

En nuestro estudio a 66 pacientes se les realizó al menos una transfusión intrauterina. El número máximo de transfusiones intrauterinas por paciente fue de

7, número de procedimientos que solo se realizó a una paciente, a 19 pacientes se les realizaron 2 transfusiones intrauterinas que corresponde al 28.8% de los casos y que representa la moda. (Ver grafica 1). El total de transfusiones intrauterinas realizadas en todas las pacientes fue 176, siendo en su mayoría de tipo intravascular (n=157), 16 intraperitoneales y 3 mixtas. La tasa de complicaciones asociada al procedimiento es de 1.13%, siendo únicamente 2 las complicaciones reportadas (una bradicardia fetal y un sangrado en el sitio de punción que culminó en óbito).

**Gráfica 1.** Frecuencia de transfusiones intrauterinas.



Se realizó un análisis secundario del grupo de transfundidos con el fin de determinar si se presentaron diferencias significativas en relación al número de transfusiones por paciente y los resultados perinatales adversos, se formaron dos grupos de estudio, un grupo de pacientes con una sola transfusión intrauterina y otro grupo con 2 o más transfusiones intrauterinas, se aplicó el test de Chi

cuadrado y se determinó OR para los resultados con diferencias significativas. Resultó significativo el nacimiento antes de las 34 semanas de gestación para pacientes con 2 o más transfusiones intrauterinas con OR 2.01 (IC 95% 1.09 – 3.73).

## Resultados perinatales

Los resultados perinatales analizados para ambos grupos fueron: la edad gestacional al nacimiento, peso al nacimiento, Apgar, destino, enfermedad hemolítica, SDR, sepsis, neumonía, días de estancia intrahospitalaria y muerte perinatal, los cuales se resumen en la tabla de resultados perinatales.

**Tabla 4.** Resultados perinatales en los grupos con y sin TIU.

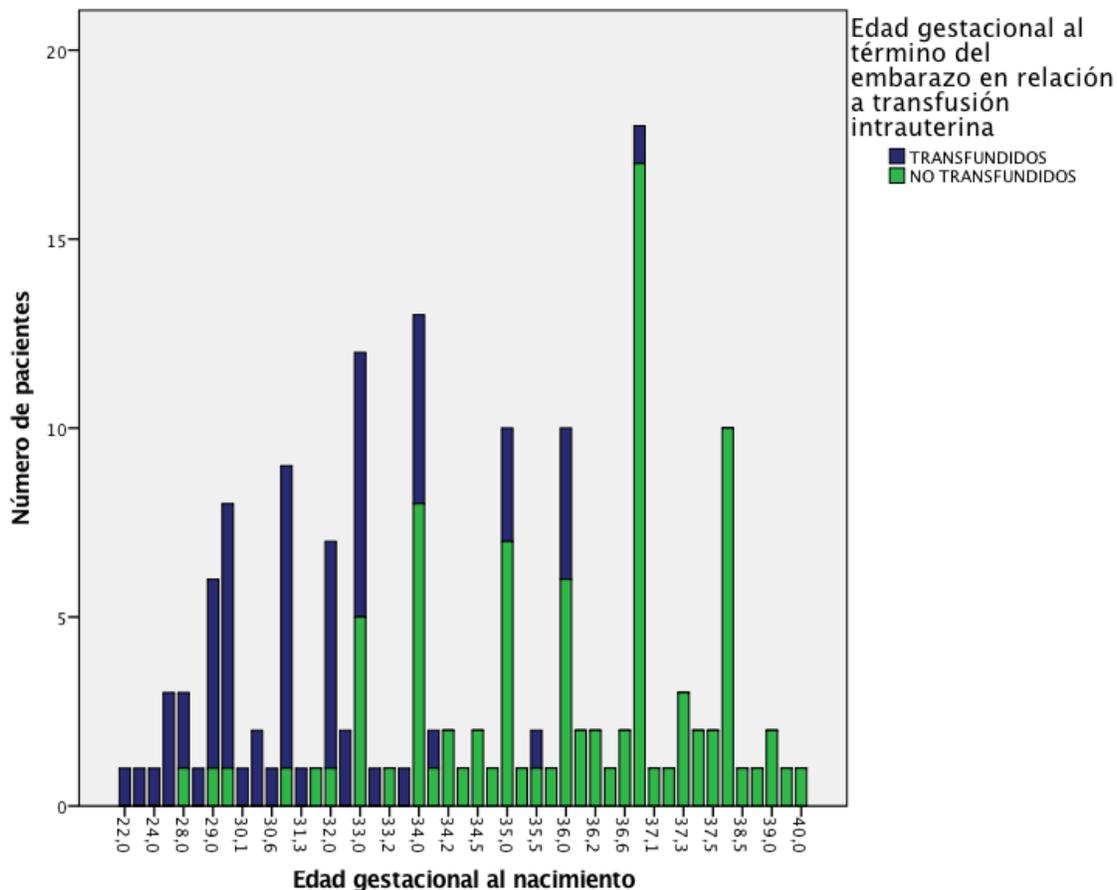
<b>RESULTADOS PERINATALES</b>		<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
		n (%)	n (%)
<b>Vivo al nacimiento</b>	Vivo	55 (83.3)	89 (96.7)
	Óbito	11 (16.7)	3 (3.3)
<b>Edad gestacional al nacimiento (semanas)</b>	Media	31.3	36
	Rango	22-37	28-40
		%	%
<b>Clasificación OMS</b>	No viable	3 (4.5)	0
	Pretérmino extremo	3 (4.5)	0
	Muy pretérmino	28 (42.4)	5 (5.4)
	Pretérmino tardío	31 (47)	45 (48.9)
	Término	1 (1.5)	42 (45.7)
<b>Peso al nacimiento (gr)</b>	Media	1765	2518
	Rango	580 -3010	1070 -3495
		n (%)	n (%)
<b>Clasificación OMS</b>	Extremadamente bajo	2 (3)	0
	Muy bajo	24 (36.4)	6 (6.5)
	Bajo	33 (50)	34 (37)
	Insuficiente	6 (9.1)	34 (37)
	Normal	1 (1.5)	18 (19.6)
		n (%)	n (%)
<b>Apgar</b>	Bajo	3 (5.6)	1 (1.1)
	Bajo Recuperado	6 (11.1)	2 (2.3)
	Normal	46 (83.3)	86 (96.6)
<b>Destino</b>	UCIN	53 (80.3)	42 (45.6)

	UCIREN	2 (3.0)	46 (50)
	Patología	11 (16.7)	3 (3.3)
	Alojamiento conjunto	0	1 (1.1)
<b>Enfermedad hemolítica</b>	Si	54 (98.2)	62 (69.7)
	No	1 (1.8)	27 (30.3)
<b>SDR</b>	Si	28 (50.9)	12 (13.5)
	No	27 (49.1)	77 (86.5)
<b>Sepsis</b>	Si	7 (12.7)	4 (4.5)
	No	48 (87.3)	85 (95.5)
<b>Neumonía</b>	Si	6 (10.9)	0
	No	49 (89.1)	89 (100)
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	Media	20	11
	Rango	2 – 81	1 – 55
	Máximo	81	55
<b>Muerte perinatal</b>	Si	20 (30.3)	4 (4.3)
	No	46 (69.7)	88 (95.7)

Se presentaron 11 óbitos (16.7%) en el grupo de TIU y 3 (3.3%) en el grupo sin TIU.

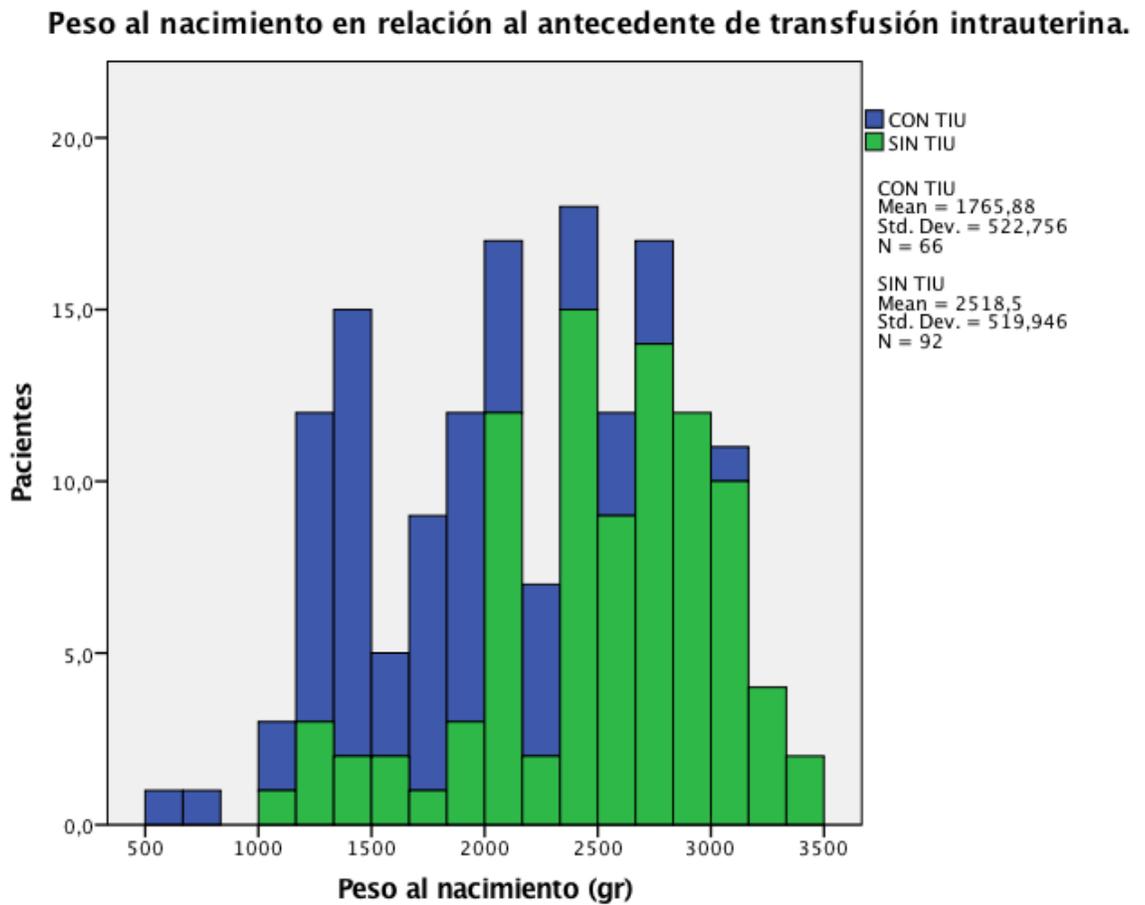
La edad gestacional media al nacimiento para el grupo 1 fue de 31.3 semanas mientras que para el grupo 2 fue de 36 semanas. La edad gestacional fue clasificada de acuerdo a la OMS y en base a esta clasificación se encontró que la mayoría de los recién nacidos clasificaban como pretérmino tardío (32-36.6 semanas) siendo en el grupo 1 el 47% de los pacientes y en el grupo 2 el 48.9%.

**Gráfica 2.** Edad gestacional al término del embarazo.



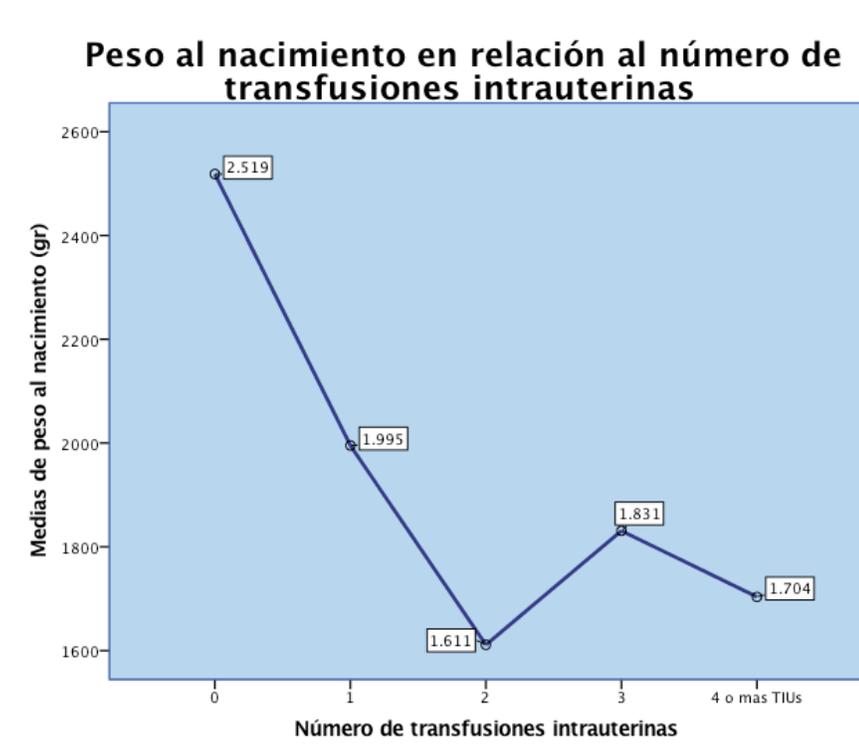
El peso al nacimiento cuenta con una media de 1765 gr para el grupo 1 y para el grupo 2 de 2518 gr, con rangos de 580 - 3010 gr y 1070 – 3495 gr respectivamente. Así mismo el peso fue agrupado de acuerdo a la clasificación OMS en 5 grupos encontrando a la mayoría del grupo 1 (50%) en peso bajo, y al grupo 2 en bajo e insuficiente (ambos 37%).

**Gráfica 3.** Peso al nacimiento en relación al antecedente de TIU.



Además se realizó un análisis secundario del peso al nacimiento en relación al número de transfusiones intrauterinas por paciente, encontrando diferencias significativas entre las medias de pesos de los grupos mediante la prueba ANOVA con  $F = 21,523$  y significancia de  $.000$ . No se encontraron diferencias para tipo de transfusión intrauterina.

**Gráfica 4.** Peso al nacimiento en relación al numero de transfusiones intrauterinas.



El Apgar se agrupó en bajo, bajo recuperado y normal encontrando a 16.7% y 3.4% de los pacientes del grupo 1 y 2 respectivamente con un Apgar dentro de los dos primeros grupos.

El destino de los pacientes fue en su mayoría la UCIN (80.3%) para el grupo 1 y UCIREN para los no transfundidos (45.6%).

La confirmación del diagnóstico de enfermedad hemolítica del recién nacido, así como las complicaciones postnatales como SDR, sepsis y neumonía presentaron siempre una mayor incidencia en el grupo de transfundidos. Se analizaron las diferencias entre los grupos mediante Chi cuadrada para estas complicaciones postnatales en relación al antecedente o no de transfusión intrauterina, encontrando para SDR  $p < .000$  OR 6.17 (IC 95% 2.74 -13.92), sin diferencias significativas para sepsis y con un análisis posterior con regresión logística sin diferencias para neumonía.

Del grupo con transfusión intrauterina durante el periodo postnatal el 100% ameritaron fototerapia con una media de 6 días y un rango de 1-20 días, al 90% se les realizó exanguinotransfusión y al 82% transfusiones sanguíneas. En el grupo sin transfusión intrauterina durante el periodo postnatal solo el 89% ameritaron fototerapia con una media de 5 días y un rango de 1-14 días, al 41% se les realizó exanguinotransfusión y al 51% se les transfundió algún componente sanguíneo.

Se reporta como resultado perinatal adverso compuesto la presentación de muerte fetal y muerte neonatal englobándose como muerte perinatal, siendo el más importante resultado perinatal adverso estudiado, encontrando en el grupo de TIU en el 30.3% y en el grupo sin TIU en el 4.3%, con diferencias significativas mediante la prueba de Chi cuadrado con  $p .000$  y con corrección de continuidad de Yates con  $p .000$ , con lo que resultó OR de 86.8 (IC 95% 22.04 -341.79) para muerte neonatal en relación al antecedente de transfusión intrauterina.

Los días de estancia intrahospitalaria para el grupo de TIU cuenta con una media de 20 días y para el grupo sin TIU de 11 días.

## **REGRESIÓN LOGÍSTICA**

Tras determinar las variables con diferencia estadísticamente significativa se realizó una regresión logística para determinar la relación entre las variables mediante un análisis multivariado. El estudio se dividió en dos líneas realizando modelos de predicción, la línea 1 analiza los factores de riesgo para transfusión intrauterina como desenlace, en ésta se incluyeron las variables antecedente de aloinmunización, antecedente de óbito, tipo de vigilancia (espectrofotometría /cordocentesis o VSP-ACM) y la presencia de hidrops, todas con diferencias estadísticamente significativas. La segunda línea estudia los eventos perinatales adversos que tienen mayor implicación en el pronóstico para el paciente como nacimiento antes de las 34 semanas de gestación, peso bajo al nacimiento (<2500 gr) y muerte perinatal.

## Línea 1.

### Modelo de predicción de transfusión intrauterina.

<b>Análisis bivariado:</b>		Score	df	Sig.
Variables	Antecedente de isoimmunización	7,846	1	,005
	Antecedente de óbito	11,879	1	,001
	Tipo de vigilancia	5,820	1	,016
	Hidrops	16,667	1	,000

#### Análisis multivariado:

Prueba de Omnibus con significancia .000

Porcentaje de predicción del modelo: 72.2%

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Min	Max
Antec. Isoimmunización	,682	,358	3,625	1	,057	1,977	,980	3,990
Antec. óbito	1,054	,433	5,914	1	,015	2,868	1,227	6,706
Tipo de vigilancia	,413	,371	1,241	1	,265	1,512	,731	3,129
Hidrops	1,448	,481	9,046	1	,003	4,254	1,656	10,929
Constante	-3,904	,997	15,349	1	,000	,020		

## Línea 2.

### Modelo de predicción de muerte perinatal.

#### Análisis bivariado:

	Score	df	Sig.
Variables TIU	20,097	1	,000
Hidrops	82,679	1	,000
Tipo de vigilancia	10,765	1	,001
Cordocentesis	6,821	1	,009

**Análisis multivariado:**

Prueba de Omnibus con significancia .000

R cuadrado de Nagelkerke: 0.659

Prueba de Hosmer y Lemeshow: sig. 0.769

Porcentaje de predicción del modelo: 91.8%

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Min	Max
TIU	1,749	,937	3,488	1	,062	5,751	,917	36,068
Hidrops	4,019	,728	30,448	1	,000	55,639	13,348	231,916
Tipo de vigilancia	-1,232	,863	2,039	1	,153	,292	,054	1,583
Cordocentesis	-,072	1,130	,004	1	,949	,931	,102	8,532
Constante	-4,220	,991	18,115	1	,000	,015		

**Modelo de predicción: nacimiento < 34 semanas de gestación.****Análisis bivariado:**

	Score	df	Sig.
Variables TIU	66,129	1	,000
Hidrops	40,942	1	,000
Tipo de vigilancia	13,301	1	,000
Cordocentesis	28,317	1	,000
No. Cordos	55,186	4	,000
No. TIU	75,023	4	,000

**Análisis multivariado:**

Prueba de Omnibus con significancia .000

R cuadrado de Nagelkerke: 0.676

Prueba de Hosmer y Lemeshow: sig. 0.929

Porcentaje de predicción del modelo: 87.3%

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Min	Max
TIU	2,145	1,127	3,624	1	,057	8,545	,939	77,791
Hidrops	2,953	,788	14,051	1	,000	19,155	4,091	89,692
Tipo de vigilancia	-,562	,562	,999	1	,318	,570	,189	1,716
Cordocentesis	1,518	1,220	1,548	1	,213	4,563	,417	49,884
No. Cordocentesis			3,072	3	,381			
No. TIU			3,896	3	,273			
Constante	-2,285	,603	14,351	1	,000	,102		

### Modelo de predicción de peso bajo al nacimiento (<2500 gr).

#### Análisis bivariado:

Variables	Score	df	Sig.
TIU	33,241	1	,000
Hidrops	15,197	1	,000
Cordocentesis	20,197	1	,000
Tipo de vigilancia	1,812	1	,178

#### Análisis multivariado:

Prueba de Omnibus con significancia .000

R cuadrado de Nagelkerke: 0.351

Porcentaje de predicción del modelo: 72.8%

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
							Min	Max
TIU	1,779	,534	11,091	1	,001	5,922	2,079	16,869
Hidrops	2,026	,811	6,246	1	,012	7,585	1,548	37,153
Cordocentesis	,643	,477	1,812	1	,178	1,902	,746	4,848
Tipo de vigilancia	,353	,429	,679	1	,410	1,424	,614	3,300
Constante	-,810	,418	3,765	1	,052	,445		

Mediante estos modelos de regresión múltiple se evidencia el efecto real de una variable sobre otra, resumiendo las variables con relación causal comprobada se realiza la tabla de OR para cada una de ellas, donde presentamos el antecedente de óbito como factor de riesgo para transfusión intrauterina en pacientes aloimmunizadas a Rh con OR de 2.86 (IC 1.22 – 6.70), así como la fuerte asociación positiva de la presencia de hidrops para presentar eventos perinatales adversos como muerte perinatal, nacimiento antes de las 34 semanas de gestación y peso bajo (<2500 gr) al nacer.

**Tabla 5.** Riesgo calculado mediante regresión múltiple.

<b>Variable dependiente</b>	<b>Variable independiente</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
TIU	Antecedente de óbito	0.015	2.86	1.22 – 6.70
Muerte perinatal	Hidrops	0.000	55.63	13.34 – 231.91
Nacimiento antes de las 34 semanas	Hidrops	0.000	19.15	4.09 – 89.69
Peso bajo al nacimiento	Hidrops	0.012	7.58	1.54 – 37.15

## DISCUSIÓN

La vigilancia y manejo de la paciente aloimmunizada a Rh se ha modificado con el paso del tiempo, en la unidad de aloimmunización del Instituto Nacional de Perinatología desde el año 2006 se vigila a estas pacientes mediante VSP-ACM, lo que ha permitido disminuir los riesgos secundarios a procedimientos invasivos, sin embargo en fetos con diagnóstico de anemia moderada-severa la transfusión intrauterina es la opción terapéutica.

En algunos estudios de transfusión intrauterina se han reportado tasas de supervivencia fetal global mayores al 90%, en especial cuando se realiza un tratamiento oportuno y cuando no se desarrolló hidrops (como Van Kamp con tasas de supervivencia fetal sin hidrops del 92%). En nuestro estudio se reporta una tasa de supervivencia fetal en el grupo de transfusión intrauterina del 84% de manera global en los 17 años analizados, que se eleva a cifras similares a las reportadas en la literatura mundial tras la implementación de vigilancia con VSP-ACM. Este incremento en la supervivencia tras la modificación del método de vigilancia fetal guarda relación con lo reportado por otros autores a nivel nacional en Centro Médico de Occidente que refirieron una supervivencia global del 53% en la primer serie nacional reportada de 1969 a 1977.

La mayoría de las transfusiones intrauterinas fueron intravasculares (89.2%) como lo reportado por Rodeck desde los 80's o Pasman en el 2015 reportando esta vía en un 76.3% de los procedimientos.

La tasa de complicaciones secundaria a los procedimientos de TIU es de 1.13%, similar a lo reportado por Van Kamp que refiere una tasa de 2% para interrupción del embarazo por cesárea de urgencia y de 0.9% para muerte fetal como complicación de la TIU, o por Pasman en Bélgica reportando una tasa de complicaciones severas de 1.5%.

En éste estudio se realizó una cohorte comparativa analizando las variables predictoras para transfusión intrauterina y por otro lado las variables predictoras

de eventos perinatales adversos en éstos pacientes. El resultado de mayor peso fue la asociación de la presencia de hidrops como el principal factor de riesgo para resultado perinatal adverso, posterior a la realización de la regresión múltiple, específicamente asociado a muerte perinatal, nacimiento antes de las 34 semanas de gestación y peso bajo al nacimiento.

Una de las fortalezas del estudio es contar con una base de datos con información de pacientes desde 1999 que nos permite realizar comparaciones en cuanto al tipo de vigilancia utilizada ante aloinmunización a Rh, siendo la espectrofotometría / cordocentesis el método de seguimiento utilizado antes del 2006 y a partir de entonces se realiza mediante VSP-ACM. Esta base de datos nos permitió incluir a un número considerable de pacientes con transfusión intrauterina pese a su baja prevalencia.

En cuanto a las limitaciones del estudio sabemos que ésta cohorte comparativa igual que otros estudios observacionales, está sujeta a la acción de diferentes sesgos, por lo que no tienen como principal objetivo el de generalizar sus hallazgos, sino el de brindar información sobre nuestra población, que idealmente tendrá que ser verificada mediante estudios analíticos con un mayor poder en la escala de causalidad, sin embargo ante la selección de pacientes con transfusión intrauterina que cuenta con prevalencia baja, el tipo de estudio resulta adecuado.

## CONCLUSIONES

El desarrollo de hidrops en pacientes con anemia fetal secundaria a aloinmunización a Rh es el principal factor de riesgo para resultados perinatales adversos siendo el principal la muerte perinatal, sin embargo también se relaciona a otros como nacimiento antes de las 34 semanas y peso bajo al nacimiento que son fundamentales para el pronóstico neonatal.

Al evaluar a una paciente con aloinmunización a Rh debemos considerar el antecedente de óbito en embarazo previos como uno de los principales factores de riesgo para que el feto amerite transfusión intrauterina.

La búsqueda intencionada ante la identificación de factores de riesgo comprobados, permitiría un cambio en la vigilancia de éstas pacientes, el manejo temprano y por consiguiente la optimización en los resultados perinatales.

El realizar una regresión múltiple nos permite identificar la fuerza de asociación de las variables que aportan significativamente a los modelos de predicción de la variable dependiente.

Estudios como el nuestro se realizan con el fin de aportar información que ayude al personal médico a contar con bases teóricas para mejorar la vigilancia de pacientes con riesgo de anemia fetal y así disminuir la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal.

## ANEXOS

### ANEXO 1.

#### RANGOS DE REFERENCIA DE HEMOGLOBINA FETAL SEGÚN EDAD GESTACIONAL.

Semanas de gestación	Múltiplos de la mediana				
	1.16	1.00 (Mediana)	0.84	0.65	0.55
	Gramos por decilitro				
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 la Hb en 0.65 y 0.55 MoM corresponden a los puntos de corte para anemia leve y moderada respectivamente. Los valores de 1.16 y 0.84 MoM corresponden a las percentilas 95 y 5 respectivamente (del rango normal).

### ANEXO 2.

#### ESTIMACIÓN DE HB FETAL A PARTIR DE PSV- ACM.

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

EDAD GESTACIONAL: semanas:  días:

Número de transfusiones intrauterinas previas:

Velocidad máxima de la ACM:  cm/sg

**RESULTADOS DEL CALCULO:**

Velocidad máxima de la ACM:  MoM

Grado Anemia:

Estimación de la Concentración de Hemoglobina:  gr/dl  MoM

### ANEXO 3.

#### PSV-ACM ESPERADO EN FUNCIÓN A LA EDAD GESTACIONAL

Semanas de gestación	Múltiplos de la mediana			
	1.00 (Mediana)	1.29	1.50	1.55
	cm / seg			
<b>18</b>	23.2	29.9	34.8	36.0
<b>20</b>	25.5	32.8	38.2	39.5
<b>22</b>	27.9	36.0	41.9	43.3
<b>24</b>	30.7	39.5	46.0	47.5
<b>26</b>	33.6	43.3	50.4	52.2
<b>28</b>	36.9	47.6	55.4	57.2
<b>30</b>	40.5	52.2	60.7	62.8
<b>32</b>	44.4	57.3	66.6	68.9
<b>34</b>	48.7	62.9	73.1	75.6
<b>36</b>	53.5	69.0	80.2	82.9
<b>38</b>	58.7	75.7	88.0	91.0
<b>40</b>	64.4	83.0	96.6	99.8

### ANEXO 4.

#### CALCULADORA DE VOLUMEN A TRANSFUNDIR

---

Donor hematocrit ( 75%)

Initial fetal hematocrit

Final fetal hematocrit (~45%)

EFW (grams)

---

**Volume RBCs to transfuse  (mL)**

**(Typical transfusion volume is 30 to 100 ml)**

---

Dosage of pancuronium  (mg)

Tomado de [www.perinatology.com](http://www.perinatology.com)

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

<b>NOMBRE</b>			
<b>REGISTRO</b>			
	Edad:	Gestas:	Gpo RH materno:
DX:			
EG al ingreso	SDG		FUM:
EG al nacimiento	SDG		

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS.		
No. Gesta	Datos generales de la gestación: Vivo, óbito (EG) causa, MNT <7 días, aloinmuniz, hidrops, manejo, TIU, fototerapia.	Se aplicó antiD.
G1		
G2		
G3		
G4		
	EMP:	

LABORATORIOS MATERNOS			
LAB: Acps irreg/coombs	Fecha	EG	Titulo

ULTRASONIDOS INPER		
Fecha	EG	Hallazgos: VSP-ACM, ACM MoM, Hb fetal predicha, HB Fetal MoM, plan.

Localización placenta:			
HIDROPS:	SI	NO	EG a la que inició con hidrops: SDG

TRANSFUSIONES INTRAUTERINAS			
TOTAL TIU:			
Tipo: (IV y sitio, IP, mixta, ETIU)	Fecha	EG	Hallazgos: ACM, MoM, HbF, MoM, cantidad ml, complicaciones, observaciones.

LABORATORIOS FETALES						
Fecha:						
EG:						
HbF						
Hto						
VGM						
HbGM						
CMHb						
Plaqs						
Reticulocitos						
Grupo RH fetal:						

DATOS AL NACIMIENTO				
	Fecha		Tiempo desde última VSP-ACM:	
	EG		Indicación	
	Peso			
	Apgar		LABORATORIOS RN	
	SA		Hb	
	Capurro		Hto	
	Destino			

MANEJO NEONATAL				
Fototerapia	SI	NO	Duración	
Transfusiones	SI	NO	Cuántas	
Exanguíneo transfusión	SI	NO	Cuántas	

COMPLICACIONES				
	Enf. Hemolítica	SI	NO	
	SDR	SI	NO	
	Neumonía	SI	NO	
	Otras			
EGRESO	Vivo	Muerto	DEIH	
Valorado por neuro?				
Observaciones:				

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURAS	
TIU	Transfusión intrauterina
TIP	Transfusión intraperitoneal
VSP-ACM	Velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media
INPer	Instituto Nacional de Perinatología
IV	Intravascular
ACM	Arteria cerebral media
MoM	Múltiplos de la mediana
BH	Biometría hemática
Hb	Hemoglobina
Hto	Hematocrito
VGM	Volumen globular medio
HbGM	Hemoglobina globular media
CMHb	Concentración media de hemoglobina
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
MNT	Muerte neonatal temprana
SDR	Síndrome de dificultad respiratoria.
DS	Desviación estándar
RN	Recién nacido
USG	Ultrasonido
OR	Odds ratio
IC	Intervalo de confianza
Sig.	Significancia

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eman F Badran FAK. Fetal Intrauterine Transfusion Therapy: Neonatal Outcomes. *J Blood Lymph*. 2012;3(1):1-7. doi:10.4172/2165-7831.1000112.
2. Schenone MH, Mari G. The MCA Doppler and its Role in the Evaluation of Fetal Anemia and Fetal Growth Restriction. *Clin Perinatol*. 2011;38(1):83-102. doi:10.1016/j.clp.2010.12.003.
3. Moise KJ. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(2). doi:10.1016/j.ajog.2007.10.788.
4. Teixeira JM, Duncan K, Letsky E, Fisk NM. Middle cerebral artery peak systolic velocity in the prediction of fetal anemia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;15(3):205-208. doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00070.x.
5. Pasmán SA, Claes L, Lewi L, Van Schoubroeck D, Debeer A, Emonds M, Geuten E, De Catte L, Devlieger R. Intrauterine transfusion for fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: 14 years experience in Leuven. *Facts, views Vis ObGyn*. 2015;7(2):129-136.
6. Brennand J, Cameron A. Fetal anaemia: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(1):15-29. doi:10.1016/j.bpobgyn.2007.08.005.
7. Liley HG, Wallerstein H, Liley A, Liley A, Lucey J, Clarke C, Donehoe W, McConell R, Woodrow J, Finu J, Krevans W, al. et, Freda V, Gorman J, Pollack W, Clarke C, Bowman J, Kozłowski C, Lee D, Shwe K, Love E, Quan V, Kemp L, Payne A, Andrews P, Sacks S, Bowman J, Agre P, Smith B, Hartel-Schenk S, Gahmberg C, Agre P, Cartron J, Anstee D, Tanner M, Luban N, Hadley A, Kumpel B, Nicolaidis K, Rodeck C, Mibishan R, Kemp J, Weiner C, Widness J, Bowman J, Pollock J, Peterson L, Harman C, Manning F, Menticoglou S, Gravenhorst JB, Harman C, Bowman J, Manning F, Menticoglou S, Hardymont A, Salvador H, Towell M, Carpenter M, Jan J, Tingle A, Janssens H, Haan M de, Kamp I Van, Brand R, Kanhai H, Veen S, Doyle L, Kelly M, Rickards A, Ford G, Callanan C, Millard D, Gidding S, Socol M, MacGregor S, Dooley S, Ney J, al. et, Ovali F, Samanti N, Dagoglu T, Greenough A, Yuksel B, Nicolaidis K. Rescue in inner space: management of Rh hemolytic disease. *J Pediatr*. 1997;131(3):340-342. doi:10.1016/S0022-3476(97)80053-4.
8. Ramírez-Robles LJ, Gómez-Partida G, Guevara-Rubio G, Velázquez-Gómez L. Transfusión intrauterina en aloimmunización RhD en México 1987-2008. *Ginecol Obstet Mex*. 2010;78(9):469-477.
9. Baptista-González HA, Rosenfeld-Mann F, Leiss-Márquez T. Prevención de la isoimmunización materna al RhD, con  $\gamma$ -globulina anti-D. *Salud Publica Mex*. 2001;43(1):52-58. doi:10.1590/S0036-36342004000300002.
10. Hobbins JC, Davis CD, Webster J. A new technique utilizing ultrasound to aid in intrauterine transfusion. *J Clin Ultrasound*. 1976;4(2):135-137. doi:10.1002/jcu.1870040217.
11. Vatsla D, Deepika D, Sumana G, Suneeta M, Paul VK, Deorari A. Treatment of fetal anemia in Rh isoimmunized pregnancies with intrauterine fetal blood transfusion. *J Obstet Gynecol India*. 2010;60(2):135-140. doi:10.1007/s13224-010-0019-y.
12. Oepkes D, van Scheltema PA. Intrauterine fetal transfusions in the management of fetal anemia and fetal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007;12(6):432-438. doi:10.1016/j.siny.2007.06.007.
13. Article O. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands , 1988 – 1999. 2004;83(4).
14. González Arias F, Paravisini I, Morales J, Vásquez de Martínez N. Transfusión intrauterina intravascular. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 66(2):67-75.
15. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity. 2005:425-430.
16. Due A, Maternal TO. NONINVASIVE DIAGNOSIS BY DOPPLER ULTRASONOGRAPHY OF FETAL. 2000:9-14.
17. Yalinkaya A, Evsen MS, Celik Y, Sak ME, Soydinc HE, Taner MZ. Intrauterine blood transfusion in immune hydrops fetalis, corrects middle cerebral artery Doppler velocimetry very quickly. *Bosn J Basic Med Sci*. 2012;12(1):37-40.

18. Scheier M, Carmo A, Dezerega V, Nicolaides KH, In O. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. 2004;(March):432-436. doi:10.1002/uog.1010.
19. Lindenburg ITM, Van Kamp IL, Oepkes D. Intrauterine blood transfusion: Current indications and associated risks. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(4):263-271. doi:10.1159/000362812.
20. Santiago MD, Rezende CADL, Cabral AC V, Leite HV, Osanan GC, Reis ZSN. Determining the volume of blood required for the correction of foetal anaemia by intrauterine transfusion during pregnancies of Rh isoimmunised women. *Blood Transfus*. 2010;8(4):271-277. doi:10.2450/2010.0151-09.
21. Craparo FJ, Bonati F, Gementi P, Nicolini U. The effects of serial intravascular transfusions in ascitic/hydrotic RhD-alloimmunized fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(2):144-148. doi:10.1002/uog.1833.
22. Ghi T, Brondelli L, Simonazzi G, Valeri B, Santini D, Sandri F, Ancora G, Pilu G. Sonographic demonstration of brain injury in fetuses with severe red blood cell alloimmunization undergoing intrauterine transfusions. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(5):428-431. doi:10.1002/uog.1035.
23. Verduin EP, Lindenburg ITM, Smits-Wintjens VEJ, van Klink JMM, Schonewille H, van Kamp IL, Oepkes D, Walther FJ, Kanhai HHH, Doxiadis IIN, Lopriore E, Brand A. Long-Term follow up after intra-Uterine transfusionS; the LOTUS study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10(1):77. doi:10.1186/1471-2393-10-77.
24. Van Klink JMM, Koopman HM, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for fetal anemia. *Early Hum Dev*. 2011;87(9):589-593. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.07.003.
25. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, Van Klink JM, Verduin E, Van Kamp IL, Walther FJ, Schonewille H, Doxiadis II, Kanhai HH, Van Lith JM, Van Zwet EW, Oepkes D, Brand A, Lopriore E. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: The LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):141.e1-141.e8. doi:10.1016/j.ajog.2011.09.024.
26. American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) Practice Bulletin No. 75. Management of alloimmunization during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 108(2).