



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

**ISOINMUNIZACION MATERNO-FETAL:
RESULTADO PERINATAL**

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. DARIO II MONTOYA GARCIA

Prof. Titular: Dr. Samuel Karchmer K.
Tutor: Dr. Edgar Hernández Andrade



MEXICO, D. F.

1998.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

ISOINMUNIZACION MATERNO-FETAL: RESULTADO PERINATAL

Castellanos

DR. ERNESTO CASTELLAZO MORALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. J. ROBERTO ADUEN AÑUED
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. DARIO II MONTOYA GARCIA

Prof. Titular: Dr. Samuel Karchmer K.
Tutor: Dr. Edgar Hernández Andrade



INPer

MEXICO, D. F.

1998.

AGRADECIMIENTOS:

Primeramente a Dios que me ha permitido la vida y a mis Padres que fueron el medio para lograrlo.

A mis Maestros, quienes de manera desinteresada me brindaron parte de su vida, formándome como ser humano y como profesionista.

A mis Compañero y Amigos que siempre me apoyaron en mis errores y aciertos.

De manera muy en especial al Instituto Nacional de Perinatología y a las Pacientes que depositaron su confianza en mi, contribuyendo ellas, como el pilar más grande de mi realización profesional.

Dr. Darío II Montoya García.

ÍNDICE

	Página
Historia	01
Sinónimos	03
Frecuencia	03
Expresión genética del factor Rh	04
Fisiopatología	05
Manifestaciones clínicas	07
Métodos diagnósticos	11
Manejo	15
Tratamiento	17
Profilaxis	23
Material y métodos	25
Resultados	27
Discusión	29
Conclusiones	32
Anexos	34
Bibliografía	35

HISTORIA.

La apreciación de la enfermedad hemolítica en el recién nacido, ha sido motivo de preocupación de los médicos desde muchos años atrás.

Margaret Pickles describe en la historia a la enfermedad denominada Eritroblastosis fetal (Pickles 1949), de información que data desde el siglo XVII.

En 1906, cuando una partera escribió para la prensa francesa el nacimiento de gemelos. El primero estaba groseramente edematizado y murió rápidamente, el segundo se puso gravemente icterico y murió pocos días más tarde. Kernicterus fue descrito en 1875; Hidrops Fetalis en 1892 y Eritroblastosis en 1912 (1).

En 1932, Diamond et al, concluye de observaciones personales que la eritroblastosis fetal está asociada a edema fetal, hiperbilirrubinemia neonatal y anemia neonatal, concluyendo que eran simplemente diferentes aspectos de la misma enfermedad (un proceso hemolítico), y que se encontraban eritroblastos circulando en las tres.

En 1938 Darrow propone que esas condiciones relacionadas son causadas por el paso de anticuerpos maternos a través de la placenta y que esos anticuerpos son la causa de la destrucción de los eritrocitos fetales, el postulaba el pasaje de hemoglobina fetal de la madre hacia el feto como causa de la hemólisis. Su teoría del pasaje de anticuerpos de la madre al feto era correcta; el antígeno específico (hemoglobina fetal) y los anticuerpos no eran los correctos.

En 1940 fue descubierto el anticuerpo correcto por Landsteiner y Wiener, quienes hallaron que conejos y cobayos inyectados con eritrocitos de monos rhesus, producían antisueros para esos eritrocitos de monos rhesus.

Cuando los antisueros de eritrocitos de monos rhesus se mezclaron con muestras de sangre de un grupo de caucásicos, se produjo aglutinación en el 85% de las muestras, ellos designaron a su nueva propiedad descubierta "FACTOR Rh" y a las células aglutinadoras "Rh positivo"; en el 15% restante no se produjo aglutinación, y fue llamado "Rh negativo".

Este experimento es la base de la moderna inmunohematología. Aunque de mono rhesus (LW) no es exactamente igual al antígeno Rh de eritrocitos humanos, esta diferencia de ningún modo reduce la importancia del experimento de Landsteiner y Weiner; fue que siguiendo su línea de trabajo se hicieron posibles transfusiones de sangre razonablemente seguras y se dilucidó la etiología y patogenia de la enfermedad hemolítica del feto y del neonato.

Un año antes, Levine y Stetson (1939), observan la presencia de aglutininas atípicas en el suero de mujeres que acababan de tener un recién nacido hidrópico; de estas aglutininas, se encontró que son activas en contra de los eritrocitos del esposo, aún se observó que era del mismo grupo sanguíneo que la madre, estos autores sugirieron que la propiedad inmunizadora en la sangre o tejidos fetales debería haber sido suministrada por el padre y pasada a la circulación materna causando que ella desarrollara las aglutininas, y fue hasta 1941 que el mismo Levine y colaboradores, demostraron que el desarrollo de anticuerpos Rh en la mujer Rh negativo era la causa usual de la enfermedad hemolítica del feto y del neonato (2).

Esta fue la primera sugerencia de que la eritroblastosis fetal era un desorden inmunológico; tres años más tarde, el rol de la isoinmunización en la patogénesis de esta enfermedad fue establecido.

SINÓNIMOS:

Existen varios términos que designan la patología inmune entre el feto y la madre, esto quizá cause confusión. Dentro de los términos más utilizados tenemos:

- 1) Enfermedad hemolítica del recién nacido
- 2) Eritroblastosis fetal
- 3) Isoinmunización al factor Rh
- 4) Isoinmunización materno-fetal
- 5) Incompatibilidad a Rh

De los términos anteriormente expuestos, existen diferencias entre sí. Los dos primeros expresan, estrictamente hablando, la repercusión clínica del fenómeno inmune. El resto de los términos mencionados, describen al fenómeno en sí.

FRECUENCIA.

Antes de la introducción de la gammaglobulina anti-D, aproximadamente uno de cada 150 recién nacidos, daban muestras de la enfermedad. En la actualidad uno de cada mil nacimientos sufre de isoinmunización (1). En la India se reporta hasta un 5% de isoinmunización en pacientes Rh negativo (2).

En las mujeres embarazadas Rh negativo, sin complicaciones obstétricas evidentes, se han observado células fetales en el 7% de ellas durante el primer trimestre, en el 16% en el segundo trimestre y en el 29% durante el tercer trimestre.

De la enfermedad hemolítica en el recién nacido, se ha visto que es causada en el 98% de los casos por antígeno Rh e incompatibilidad a sistema ABO y el 2% restante a otros antígenos, pero la mayor gravedad está dada por la incompatibilidad a Rh, 65 contra 33% respectivamente (3).

EXPRESION GENETICA DEL FACTOR Rh.

El locus genético para el antígeno Rh se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1 (4).

Una variante genética clínicamente importante, es la variante Du. Los eritrocitos de Du positivo, se expresan como forma incompleta del antígeno D. Por lo que individuos con la variante Du, pueden ser incorrectamente clasificados como Rh negativos, debido a que los eritrocitos Du positivos, pueden estimular la producción de anticuerpos anti-D en algunos individuos Rh negativo; lo anterior es un error potencialmente serio (5).

ANTIGENO Du.

Existen algunas variantes de la expresión del antígeno D, estas comprenden a un grupo heterogeneo llamado variantes Du. Algunas variantes Du se pueden tipificar como falsos Rh negativo. Esto tiene una importancia clínica potencial, desde que los eritrocitos Du pueden estimular la producción de anticuerpos anti-D en los individuos Rh negativo. Interesantemente, algunos individuos Du también producen anti-D (6).

La frecuencia de Du en caucásicos, es del 0.6%. Se ha encontrado al factor Du como causante de enfermedad hemolítica muy semejante a la causada por el factor D (6).

FISIOPATOLOGIA.

MECANISMO INMUNE NORMAL DE LA IMPLANTACION PLACENTARIA.

El anticuerpo responsable generalmente se detecta después del primer embarazo, y en todas las especies, su frecuencia y magnitud se incrementa con el número de embarazos (7,8).

Existen dentro de la respuesta inmune, la PRIMARIA, debido a la depresión de la respuesta inmune de la mujer grávida y a la lenta destrucción de los eritrocitos fetales Rh positivo en su circulación (1-1.5%/día). Usualmente esta respuesta es débil, y puede ser principalmente de IgM, la cual (IgM anti-D), tiene un peso molecular de 900,000, no puede atravesar la placenta, por lo tanto, no puede producir hemólisis de eritrocitos fetales (9).

La respuesta SECUNDARIA se presenta por la siguiente (segunda) exposición a eritrocitos Rh positivo, produciéndose una respuesta muy diferente, pudiendo ser la dosis muy pequeña. Generalmente hay un incremento rápido de la dureza de los anticuerpos Rh (respuesta inmune secundaria), que predominantemente son IgG (10,8).

PREDISPOSICION GENETICA.

La exposición a grandes volúmenes de sangre Rh positiva no sensibiliza a todos los individuos RH negativo. Aproximadamente 1/3 de los individuos Rh negativo de un estudio no produjeron cantidades detectables de anticuerpos anti-D aún después de varias inyecciones con sangre Rh positivo (11,12).

PATOGENIA DE LA INMUNIZACION.

Para que se lleve a cabo la isoinmunoización Rh en el embarazo, cuando menos deben existir tres características:

- 1) El feto debe tener eritrocitos Rh positivo y la madre eritrocitos Rh negativos.
- 2) Un suficiente número de eritrocitos fetales deben de tener acceso a la circulación materna.
- 3) La madre debe tener la capacidad inmunológica de producir anticuerpos dirigidos contra el antígeno D.

HEMORRAGIA TRANSPLACENTARIA FETOMATERNA (HTP).

Aproximadamente el 50% de las embarazadas tienen datos HTP durante la gestación o inmediatamente después del parto. En la mitad de estos, la cantidad de sangre fetal en la circulación materna es menos de 0.1 ml. menos del 1% tienen más de 5 ml y menos del 0.25% tienen más de 30 ml de sangre fetal en la circulación materna. Existen algunas complicaciones obstétricas que llevan riesgos de HTP: hemorragia preparto, toxemia, cesárea, remoción manual de la placenta y versión externa (13).

Aproximadamente el 16% de la mujeres Rh negativo se inmunizan en su primer embarazo si no es tratada con la globulina Rh inmune.

Se ha visto que la gran mayoría de las mujeres se inmunizan al momento del parto. En un estudio realizado se detectó durante el primer trimestre de embarazo, que existía inmunización en el 6.7%, fueron positivas en el segundo trimestre el 15.9% y 28.9% en el tercer trimestre.

El riesgo de inmunidad en las mujeres con aborto espontáneo es del 3-4%; aborto inducido aumenta notablemente el porcentaje de riesgo a 5-6% (8).

MECANISMO DE HEMOLISIS.

La hemólisis inmune en vivo puede usualmente dividirse en dos tipos básicos: INTRAVASCULAR y EXTRAVASCULAR.

Anticuerpos IgM al igual que anti-A, anti-B y anti-Le pueden activar la cascada del complemento y causar hemólisis intravascular. La mayoría de los anticuerpos contra el Rho (D), son del tipo IgG, subclases IgG1 e IgG3. Estas subclases característicamente activan la cascada del complemento. Por lo tanto, la destrucción de las células rojas fetales no se debe a una reacción directa mediada por complemento (14-15).

La mayoría de los eritrocitos con IgG son hemolizados extravascularmente, principalmente a través de la fagocitosis en el sistema esplenico reticulo-endotelial y secuestrados en el bazo (11,16).

MANIFESTACIONES CLINICAS.

La destrucción celular lleva a hiperbilirrubinemia, anemia y en grado máximo a eritroblastosis fetal; todo lo anterior, se caracteriza por falla cardíaca, edema, ascitis, pericarditis y hematopoyesis extramedular (17).

ANEMIA.

La anemia severa se asocia con hipoxia tisular y acidosis y una eritropoyesis en el hígado en remplazo al parenquima hepático normal, así como también existe una distorsión de su arquitectura normal. Lo anterior tiene como consecuencia disminución en la producción de proteína, hipertensión portal, ascitis y anasarca generalizada (18,19).

Fetos humanos con inmunización eritrocitaria presentan un incremento en la producción de eritropoyetina y de IL3. Otros estudios no encuentran correlación con el grado de anemia (20). Fetos provenientes de embarazos con isoinmunización presentan linfopenia no selectiva la cual es proporcional al grado de anemia (21).

Clínicamente, en el neonato, el primer problema clínico es la anemia y la hiperbilirrubinemia. La anemia fetal está asociada a circulación hiperdinámica tanto en venas como en arterias; aunque en casos de anemia severa puede no existir evidencia de falla cardiaca congestiva (22).

De cualquier manera bajas cantidades de glucoronil transferasa en el recién nacido impide la conjugación de grandes cantidades de bilirrubina y da como resultado grandes niveles de bilirrubina serica, que guiará al recién nacido hacia kernicterus por los depósitos de complejos de bilirrubina en los ganglios basales del sistema nervioso central.

En los neonatos hijos de madre Rh negativo isoinmunizadas presentan una asociación muy bien establecida entre hiperinsulinismo e hipoglicemia (23).

Las concentraciones plasmáticas de aldosterona en el feto incrementan conforme aumenta la edad gestacional hasta alcanzar valores de un adulto al final de la gestación. En las pacientes con isoinmunización y en sus productos no se encontró diferencia significativa en cuanto a los niveles plasmáticos de aldosterona (28).

Las concentraciones de Anti-D en suero materno, en suero fetal, y en líquido amniótico se correlacionan con anemia fetal. La disminución en la proporción de Anti-D materno-fetal sugiere un incremento en la permeabilidad placentaria para Anti-D conforme avanza la gestación (24).

ENFERMEDAD HEMOLITICA.

La severidad de la enfermedad hemolítica está determinada por la cantidad de IgG anti-D materna.

a) **CUADRO LEVE:** concentración de hemoglobina al nacer en cordón umbilical del 12 a 13 g/100 ml, (bilirrubina menos de 3 a 3.5 mg/100 en suero del cordón). Presentan la prueba de coombs directa positiva. Esta prueba positiva es diagnóstica de enfermedad hemolítica a Rh del neonato y del feto (10).

b) **CUADRO MODERADO:** Un grado intermedio de afectación se encuentra en el 25 a 30 % de los niños afectados.

Una vez efectuada la hemólisis, la globulina es separada de la hemoglobina y liberada dejando el pigmento hemo, que es neurotóxico.

Este grupo hemó es convertido en bilirrubina indirecta, la que también es neurotóxica. La bilirrubina indirecta, una vez dentro de las neuronas, interfiere con la función mitocondrial, produciendo tumefacción y redondeamiento de las mismas, ocasionando muerte neuronal. Dada la gran cantidad de bilirrubina indirecta dentro de las neuronas muertas, éstas aparecen de un color amarillo (kernicterus) (10).

KERNICTERUS.

c) **CUADRO SEVERO:** La afectación severa de los fetos con esta enfermedad se da en un 20-25%. La anemia es severa, se produce ascitis con edemas generalizado (anasarca) o hidropesía fetal. La hidropesía fetal se presenta en la mitad de estos fetos hacia la semana 22 y 34 de gestación, la otra mitad entre las semanas 34 y 40 de gestación.

La hepatomegalia y lesión hepatocélular son causas más probables de la hidropesía fetal (10,25).

HIDROPESÍA FETAL.

Los criterios diagnósticos de Hidrops fetalis son edema, anemia, hepatomegalia, esplenomegalia, bilirrubina en el líquido amniótico y crecimiento placentario. El curso de este estado está dado por anemia severa que guía hacia hipoxia y acidosis; la anemia condiciona eritropoyesis en la médula ósea como medida compensatoria a la pérdida de los eritrocitos. Si la anemia continúa aumentando, se comienzan a activar sitios de eritropoyesis extramedular, en el bazo ocasiona esplenomegalia, generalmente con hipoplasia linfoidea; también se involucra al riñón, placenta, suprarrenales e hígado (26).

La hepatomegalia se explica por la extensa eritropoyesis con compresión y degeneración del parénquima hepático; ocasionando disminución del flujo sanguíneo e hipertensión portal. Estos cambios inducen la producción de ascitis y reducen severamente la actividad metabólica hepática (27).

METODOS DIAGNOSTICOS

DETECCION DE ANTICUERPOS:

a) METODOS SALINOS:

Los eritrocitos Rh positivo suspendidos en una solución salina isotónica eran aglutinados sólo por IgM anti-D. La IgG anti-D no puede cubrir la distancia entre dos eritrocitos suspendidos en dicha solución.

b) METODOS COLOIDALES:

Consiste en la suspensión de eritrocitos RH positivo en un medio más viscoso que la solución salina, como lo es la albúmina.

c) TITULO DE ANTIGLOBULINA INDIRECTA (TAGI).

Al inyectar suero humano en otras especies animales (conejos, cobayos, etc.) estos animales reconocen el suero como extraño y forman anticuerpos (globulina humana) conocido como suero de Coombs (29).

d) METODOS ENZIMATICOS:

Esta técnica consiste en encubar eritrocitos con enzimas como papaina, tripsina y bromelina, reducen el potencial eléctrico de la membrana de los eritrocitos, ubicándose estos más cerca entre si cuando se suspenden en solución fisiológica y pueden ser aglutinados por IgG anti-D (30).

e) ANALISIS AUTOMATIZADO:

Son técnicas que utilizan autoanalizados (AA), para detectar y medir anticuerpos Rh y otros anticuerpos. Las originalmente descritas fueron con bromelina (Rosenfield 1965) y con polibreno iónico bajo (Lalezari 1967), de estas, han habido modificaciones. Estos Métodos son las técnicas más sensibles para la detección de anticuerpos Rh. En el 85% de los casos de detección de anticuerpos en suero materno sólo por AA y no confirmado por otro método, la madre puede no estar realmente inmunizada.

AMNIOCENTESIS.

La técnica de amniocentesis consiste en la extracción de líquido amniótico para su análisis espectrofotométrico y/o la realización de perfil de madurez pulmonar.

Durante la amniocentesis, el riesgo de HTP es de aproximadamente 10% (31).

RIESGO MATERNO.

Los riesgos que corre la madre al realizar amniocentesis, casi no existen, se pueden considerar raros.

RIESGO FETAL.

Dentro de los riesgos fetales potenciales se puede enumerar aborto espontáneo, lesiones por punción de la aguja, DPPNI, corioamnioitis, parto pretérmino, deformaciones por pérdida de líquido amniótico o producción de bandas amnióticas.

Existen tres estudios grandes elaborados en Estados Unidos, Canadá y Gran Bretaña acerca de los riesgos maternos y fetales de la amniocentesis. De los tres, se sacó en conclusión que el riesgo depende de:

- 1) La experiencia del obstetra que lo realiza
- 2) Características de la muestra estudiada (elevación o no de AFP).
- 3) Uso conjunto de ultrasonido de alta resolución

ANALISIS DEL LIQUIDO AMNIOTICO.

Mediciones espectrofotométricas de la densidad óptica entre 420-460 nm, proporcionan la longitud de onda absorbida por la bilirrubina.

Se realizan con un espectrofotómetro en el espectro de longitud de onda de 700 a 350 nm., las lecturas se grafican en papel semilogarítmico, usando la longitud de onda como la coordenada horizontal lineal y la densidad óptica como la coordenada vertical logarítmica (32).

- 1) Una lectura de DO 450 nm o más en cualquier momento del embarazo, se asocia con la presencia de hidropesía fetal en el 65% de los casos.
- 2) Ocasionalmente puede presentarse hidropesía fetal con una lectura de 0.200 a 0.250 en la semana 28.

- 3) Si en las lecturas seriadas se llega al 80% superior de la zona II antes de la semana 28 de gestación, el tiempo que se tarde en realizar una transfusión intrauterina, hasta que se obtenga una lectura en la zona III, con frecuencia da como resultado el desarrollo de hidropesía fetal.
- 4) En algunas ocasiones la enfermedad puede ser fulminante; una lectura de 0.160 en la semana 23 y 0.240 en la semana 27, pueden ser seguidas respectivamente por lecturas de 0.385 en la semana 25 y 0.370 en la semana 29, pudiendo demostrarse una hidropesía fetal en la segunda amniocentesis.
- 5) Es raro, pero se pueden presentar lecturas de 0.200 a 0.250 en las semanas 22 a 24 en presencia de un feto Rh negativo no isoinmunizado.

FUENTES DE ERROR.

El meconio produce una alteración muy marcada.

La exposición a la luz, sobre todo si es fluorescente, decolora la bilirrubina y produce un valor incorrectamente bajo de la DO 450(10).

ULTRASONIDO.

Es extremadamente importante para el diagnóstico y manejo del embarazo sensibilizado a Rh (34).

La evidencia de falla cardíaca como crecimiento cardíaco, edema pericárdico, edema pleural, ascitis, edema subcutáneo, crecimiento placentario y polihidramnios, son datos ultrasonográficos de mayúscula importancia en los embarazos Rh inmunizados(35).

La predicción de la anemia fetal por doppler usando edad gestacional como dependiente tiene un límite de confianza de 95% y es posible que un valor predictivo positivo y negativo de 73 y 66% respectivamente (36). En Embarazos con isoinmunización, comparandolos con un grupo control, no existe una correlación entre el índice doppler de la arteria umbilical y los valores gasométricos fetales (37). La presión venosa umbilical no es equivalente a la presión venosa central pero refleja la función cardiaca derecha e izquierda al igual que la resistencia placentaria (38).

MANEJO.

A toda mujer embarazada que se vea en la consulta por primera vez, se le debe solicitar prueba Rh y de anticuerpos (39,40).

Si el padre es Rh positivo, se determinará su grupo y ABO y fenotipo Rh para determinar su cigocidad para D. Si es heterocigoto, existe un 50 % de posibilidades de que el feto sea Rh negativo y el riesgo de inmunidad se reduce a la mitad. Si existe incompatibilidad a grupo ABO entre la pareja, se reduce el riesgo de inmunización a factor Rh de un 16% a un 1.5% en el caso de feto Rh positivo.

Si existe la presencia de un anticuerpo, casi nunca se hace presente antes de la semana 20 de gestación (10,41).

En la historia clínica, se deberá hacer énfasis en embarazos previos, anotando edad de resolución, así como vía y lugar de atención. Si se presentó ictericia a alguna anomalía en el producto al nacimiento (anemia, edema, etc.).

si fue necesario algún tratamiento especial para el recién nacido (exanguíneo transfusión, fototerapia, etc). También se debe anotar claramente si se aplicó gammaglobulina anti-D en cada procedimiento obstétrico (aborto, cesárea, parto, mola, etc) (42,43).

PACIENTE EMBARAZADA NO ISOINMUNIZADA.

Determinación de anticuerpos irregulares en las semanas 20, 26, 32 y 38 de la gestación (41).

PACIENTE EMBARAZADA INMUNIZADA.

El momento de la interrupción del embarazo debe ser el más tardío posible compatible con la sobrevivencia. EL riesgo de muerte fetal para la transfusión intrauterina es del 10-15% entre la semana 22-23 de gestación y disminuye a 3-5% después de la semana 28 de la gestación (10).

Si la paciente presenta títulos de anticuerpos irregulares menores a 1:16 a partir de la semana 20 de la gestación, las determinaciones se harán cada cuatro semanas.

Si las determinaciones alcanzan cifras de 1:16 o mayores, se programará a la paciente para amniocentesis, con objeto de realizar estudio espectrofotométrico.

La repetición del estudio espectrofotométrico se llevará a cabo de acuerdo a los resultados de la primera, de la siguiente manera:

-> ZONA I, repetir en 3-4 semanas.

-> ZONA II, tercio inferior, repetir en dos semanas.

-> ZONA II, tercio medio, repetir en una semana.

-> ZONA II, tercio superior y ZONA III, se procederá a realizar transfusión intrauterina.

En todas las pacientes isoinmunizadas se realizará cadiotocografía externa semanal o a intervalos más frecuentes, de acuerdo a la severidad de la enfermedad.

A partir de la semana 30, además de estudio espectrofotométrico, se practicará perfil de madurez pulmonar.

No se deberá dejar este tipo de pacientes llegar al postérmino.

TIPOS DE TRATAMIENTO.

TRANSFUSION FETAL INTRAPERITONEAL INTRAUTERINA (TIU).

FISIOLOGIA DE LA TIU:

Para la TIU se utilizan eritrocitos grupo O, bien centrifugados, con menos de un día de antigüedad y negativos para el antígeno para el cual la madre está inmunizada (células D negativas, en el caso de Rh negativo con anti-D), y que tengan la menor cantidad de plasma residual.

En condiciones de que el feto no se encuentre hidrópico, del 10-15% de los eritrocitos inyectados son absorbidos cada 24 horas después de TIU.

El volumen inyectado está limitado por el tamaño de la cavidad peritoneal, porque si la presión intraperitoneal excediera a la presión venosa umbilical, la circulación placentaria se detendría causando la muerte del feto. En fetos con hematocrito menor de 31% , frecuentemente requerirá de fototerapia durante mas largo tiempo y de exanguinotransfusión. El Dr. Zeldá y colaboradores no han encontrado correlación entre el hematocrito fetal y la concentración de bilirrubinoide en líquido amniótico por el método de Liley(45).

La fórmula es la siguiente:

Volumen de TIU = (semanas de gestación-20) X 10 ml.

- La TIU se realiza por pequeños bolos de 10cc. tardando la inyección de c/10 ml, aproximadamente 3 a 6 min.

Dosis altas de inmunoglobulina y/o transfusión intravascular intrauterina puede intentarse para prevenir o tratar la anemia fetal (46). Dosis bajas de gamaglobulina intravenosa en combinación con transfusión intravascular en pacientes con enfermedad hemolítica severa, no ofrece beneficio (47).

RIESGOS MATERNOS:

- Infecciones
- Traumatismo de tejido materno
- Cateterismo de seno materno
- Abruptio placentae
- Shock

RIESGOS FETALES.

a) TEMPRANOS:

- Sobretransfusión
- Lesión de vaso sanguíneo mayor
- Taponamiento cardíaco
- Provocación de trabajo de parto (prematurez)
- Infecciones

b) TARDIOS:

- Enfermedad injerto versus huésped
- Exposición a radiación (lesión cromosómica, neoplasia, teratogénesis).
- Susceptibilidad transitoria a infecciones.

El concepto de transfusión fetal in útero es simple, pero este evento demanda de experiencia, un equipo multidisciplinario bien integrado, y un laboratorio que ofrezca todo el respaldo. El ultrasonido de alta resolución es indispensable para la toma de muestras sanguíneas fetales. Los programas de transfusión fetal in útero está siendo llevados a cabo en centros de concentración o en centros de medicina perinatal.(48).

CLORHIDRATO DE PROMETAZINA:

Su manera de actuar es reduciendo la cobertura con anticuerpos de eritrocitos fetales e interfiere con la formación de rosetas de eritrocitos alrededor de fagocitos y su posterior fagocitosis, también en la conjugación y excreción de bilirrubina en el neonato.

La dosis recomendada es de 25 a 50 mg tres veces al día, comenzando en la semana 14 a 16 de la gestación (10,39).

ESTROMA DE ERITROCITOS Rh POSITIVOS (DESENSIBILIZACION ORAL).

La forma como actúa el estroma eritrocitario Rh positivo, es ejerciendo efecto sobre la producción de anti-D y por ende mejorando la enfermedad, esta teoría no está probada y por lo tanto, se puede decir que su acción es hasta cierto punto desconocida, ya que se ha visto que no solamente inhibe la formación de anti-D subclase IgG1 y 3, sino que favorece la formación de otros anti-Rh (A y M), que no atraviesan la barrera placentaria (10,49).

INTERCAMBIO PLASMATICO INTENSO (PLASMAFERESIS).

Los resultados son no concluyentes, ya que la remoción con intercambio de 84 a 200 litros de plasma materno no ha prevenido el desarrollo de hidropesía y muerte fetal.

CONDUCTA.

PACIENTE NO ISOINMUNIZADA.

- Durante el parto o cesárea:

* Evitar o reducir al mínimo las maniobras de expresión del fondo uterino durante la expulsión y el alumbramiento.

- * Dejar libre de pinza el externo de cordón próximo a la placenta, permitiendo que la sangre fluya libremente.

- * Evitar la revisión de cavidad y la extracción manual de la placenta, a menos que esté indicado.

- * Extraer los residuos de sangre de cavidad peritoneal en caso de cesárea.

- En toda paciente Rh negativa, con aborto o ectópico, se proceda a practicar determinación de anticuerpos irregulares (Coombs indirecto), inmediatamente después de resuelto su problema obstétrico (legrado o laparotomía) (41).

PACIENTE ISOINMUNIZADA:

El tratamiento obstétrico de toda paciente isoinmunizada al factor Rh comprobado, se deberá manejar de la siguiente manera:

- Paciente isoinmunizada sin antecedentes obstétricos ominosos (óbito, hidropesía fetal, muerte neonatal inmediata) y enfermedad hemolítica leve y moderada:

- * Práctica de amniocentesis para estudio espectrofotométrico.

- * La interrupción del embarazo se llevará a cabo de acuerdo a los resultados del estudio espectrofotométrico.

- Al término en pacientes con espectrofotometría en Zona I.

- A las 37-38 semanas en pacientes con espectrofotometría Zona II, 1/3 inferior.

- * A las 36-37 semanas en pacientes con espectrofotometría en Zona II, 1/3 medio.

* En todos los casos se deberá tener pruebas de madurez pulmonar fetal, antes del programar la interrupción.

* La vía de interrupción del embarazo, se definirá de acuerdo a los antecedentes y condiciones obstétricas.

- Paciente isoinmunizada con enfermedad hemolítica grave y antecedentes ominosos:

* La amniocentesis para estudio espectrofotométrico se realizará a la semana 20 de gestación.

* la trasfusión fetal intraperitoneal se realizará en todos aquellos casos que el estudio espectrofotométrico reporte Zona II, 1/3 superior y Zona III del esquema de Liley.

* En los casos que no existan antecedentes ominosos, pero la espectrofotometría muestra enfermedad hemolítica severa, la transfusión fetal se llevará a cabo a partir de la semana 27 de la gestación.

* En los casos con antecedentes ominosos, la transfusión fetal se realizará después de la semana 20 de la gestación.

* Después de la semana 34, la transfusión se realizará sólo en casos especiales (como madurez pulmonar ausente).

* La transfusión fetal se llevará a cabo bajo guía ultrasonográfica y su práctica sólo se realizará por personal capacitado.

* La transfusión fetal se llevará a cabo con intervalos de 2 semanas o menos según el grado de daño fetal.

* El seguimiento de la condición fetal en los casos de transfusión, se realizará mediante cardiotocografía y estudio ultrasonográfico. Su repetición se hará con la frecuencia que en cada caso se requiera.

* A partir de la semana 28 y posterior a cada transfusión fetal, se realizará aplicación de inductores de madurez pulmonar fetal.

* La interrupción del embarazo en pacientes a las que se ha realizado transfusiones, debe realizarse a la semana 34-35, procurando que la terminación se lleve a cabo entre 7-15 días después de la última transfusión, previa certificación de madurez pulmonar.

* La interrupción terapéutica pretérmino del embarazo en enfermedad hemolítica grave, está indicada cuando:

. Los estudios y evolución del caso sugieren daño fetal grave antes de la semana 34 de la gestación.

. Cuando está contraindicada o no puede realizarse la transfusión fetal.

. Cuando el feto está evidentemente hidrópico, pero no antes de la semana 32.

. En todos los casos, se inducirá madurez pulmonar fetal, previo a la extracción.

- En todos los casos, la interrupción del embarazo se determinará de acuerdo a los antecedentes y condiciones obstétricas. Sin embargo, debido a la naturaleza de la patología y riesgo fetal, se preferirá la operación cesárea (41).

PROFILAXIS.

La dosis estándar habitual intramuscular en Norte America, es de 300 mg. En otras partes del mundo, las dosis estándares varían, por ejemplo, en Cánada, Irlanda y parte de Alemania se administran dosis entre 100 y 120 mg (50). El Dr. Lee por su parte concluye que dos dosis bajas anteparto de 250 microgramos pueden prevenir la isoinmunización (51).

- La cantidad necesaria para proteger a la paciente, tomando en cuenta que cada 10 mg de inmunoglobulina anti-D protege contra 1 ml de sangre fetal en la sangre materna.

- En caso de coombs directo débilmente positivo en el neonato, con coombs indirecto negativo en la madre, no contraindica la aplicación de anti-D a las mismas dosis antes expuestas.

- Toda paciente que reciba gamaglobulina anti-D posterior al nacimiento, se deberá citar a la consulta externa a los 160 días del puerperio con objeto de :

* Investigar la eficacia de las medidas de prevención.

* La solicitud de coombs indirecto se deberá de proporcionar al momento de su egreso.

- La dosis recomendada para las pacientes Rh negativas con coombs indirecto negativo, que hayan tenido aborto, es de 150 mg (41).

En pacientes en las cuales se ha presentado hemorragia masiva se le han aplicado hasta 17 dosis standar intramuscular logrando así que posterior a 6 mese no tengan datos de isoinmunización (52).

MATERIAL Y METODOS

Se cuenta con un registro especial, concentrado en el banco de sangre al igual que en el departamento de estadística del Instituto Nacional de Perinatología, en donde se consignan los antecedentes inmunohematológicos de las pacientes Rh negativo del INPer.

En este reporte se presentan los grupos sanguíneos ABO, antecedente de inmunización y resultado del programa preventivo con la aplicación de la gama globulina anti-D. Además se diseñó una hoja especial de captura en la cual se consigna: edad, sexo, grado de isoinmunización, vía de la resolución del embarazo, calificación de Apgar al minuto y a los 5 minutos, condición fetal al nacimiento. Las variables en estudio se definieron de la siguiente manera para efecto de este estudio:

Edad. variable intercurrente que se refiere al número de años cumplidos en el momento de la atención del evento obstétrico en cuestión.

Grupo y RH materno. variable independiente. Se refiere al grupo sanguíneo de la clasificación ABO y al RH positivo o negativo de la madre.

Grado de isoinmunización. Variable independiente y se refiere a la ubicación de la paciente en el normograma de Liley modificado por Senties después de la última espectrofotometría de líquido amniótico tomado por amniocentesis. El grado de isoinmunización se expresa en zonas: I, II (tercio inferior, medio y superior) y zona III.

Resolución de el embarazo. Variable dependiente que se refiere al tiempo (edad gestacional) ya sea por última menstruación o por Capurro.

Vía de resolución de el embarazo. Variable dependiente que se refiere a la vía por la cual se resuelve el embarazo ya sea vaginal o abdominal (cesárea).

Peso neonatal. Variable dependiente que se refiere a los gramos de peso del producto de la concepción el momento del nacimiento.

Apgar al minuto y a los 5 minutos. Variable dependiente que se refiere a la calificación de la escala de Apgar que se brinda al minuto y a los 5 minutos de nacido en neonato. Esta variable nos indicará indirectamente el grado de madurez neurológica del neonato.

Sobrevivencia. Variable dependiente y se refiere a la calidad del producto al nacimiento, ya sea vivo o muerto.

Criterios de inclusión :

- Pacientes de cualquier edad con diagnóstico de isoinmunización materno-fetal.
- Pacientes obstétricas independientemente la edad gestacional.
- Pacientes atendidas en INPer por cualquiera de sus servicios, en al menos en dos ocasiones o una hospitalización, en el periodo comprendido de enero de 1990 a junio de 1994.
- Paciente que cuando menos se les hubiese realizado una espectrofotometría.
- Pacientes que se encontrara el expediente clínico en archivo.

Criterios de exclusión:

- Las pacientes que no cumplan con los requisitos previos.

La recolección de datos se realizó con un instrumento para recolectar la información a partir de los expedientes clínicos de cada paciente.

En el presente estudio se tienen registradas 165 pacientes de la cuales solo se tiene información completa en 102 de ellas.

RESULTADOS

- En cuanto al resultado peritaneal de los 102 nacimientos 88 (86.3%) nacieron vivos y 14 (13.7%) nacieron muertos.

- La zona de Liley en la cual se encontraron en su primer espectrofotometría fue: zona I 24 (23.5%), en zona II tercio inferior 37 (36.3%), en zona II tercio medio 14 (13.7%), en zona II tercio superior 15 (14.7%), en zona III 12 (11.8%).

- El resultado perinatal encontrado en cuanto a condición de nacimiento y al lugar de la espectrofotometría ubicado en el momento de la resolución de el embarazo es: en zona I 24 vivos y 0 muertos, zona II inferior 31 vivos y 6 muertos, en zona II medio 13 vivos y 1 muerto, en zona II superior 10 vivos y 5 muertos, en zona III 10 vivos y 2 muertos.

- El sexo de los productos hijos de madres isoinmunizadas: hombres 56 (54.9%) y mujeres 46 (45.1%).

- La vía de resolución del embarazo fue: 29 (28.4%) por vía vaginal y 73 (71.6) por vía abdominal.

- El destino de los recién nacidos vivos N=88 fue: 41 (46.6%) a la unidad de cuidados intermedios del recién nacido, 37 (42.0%) a la unidad de cuidados intensivos neonatales, 10 (11.4%) a alojamiento conjunto.

- La calificación de Apgar a minuto igual o mayor a 8 fueron 58 (65.9%) e igual o menor a 7 30 (34.1%).

- La calificación de Apgar a los 5 minutos igual o mayor de 8 fueron 81 (92%) e igual o menor de 7 (8%).

- En cuanto a la revisión de pacientes Rh negativo se revisó desde 1992 con una N= 4516. Las no isoinmunizadas fueron 3992 (86.8%) y las isoinmunizadas 594 (13.2). De las 4516 pacientes a 2434 se les aplicó mas de una dosis de gama globulina anti-D; de ellas 2408 (98.9%) no se isoinmunizaros y solo 26 pacientes (1.06%) se isoinmunizaron.

- La prevalencia institucional del factor Rh negativo es de 11.2%.

- La prevalencia de isoinmunización es de 13.2 %.

- El fracaso a la prevención con gama globulina anti-D se presentó en 1.06% de las pacientes ingresadas al programa.

- No hay diferencia en la distribución de los grupos sanguíneos del sistema ABO entre las mujeres Rh negativo y la población general.

DISCUSIÓN

Las muertes fetales fueron de 13.7 por cada 1000 nacidos vivos en el periodo de 1990 a 1994, lo que es significativamente mayor que en la población general. El Dr. Fernández Alva reporta de 1985 y 1986 una tasa de mortalidad de 19.1 por cada 1000 nacidos vivos en el Instituto Nacional de Perinatología - Tomando en cuenta que el Instituto Nacional de Perinatología es un centro de concentración de pacientes embarazadas con patología agregada -.

En Estados Unidos de América, para el lustro de 1941 a 1945, la cifra reportada fue de 21 por cada 1000 nacidos vivos y para el lustro comprendido de 1941 a 1945 fue de 11 por cada 1000 nacidos vivos (53).

La vía de resolución fue de 72% para cesárea, mientras que para la vía vaginal fué de 28%. En este padecimiento en especial y por norma la vía de resolución idónea es la abdominal. De los 29 casos resueltos por vía vaginal, 14 de ellos fueron óbitos; y el motivo para realizar cesárea en productos óbitos fué que presentaron hidrops severo, por embarazo gemelar o por antecedente de dos cesáreas previas. En el Instituto Nacional de Perinatología se indicaron en el año de 1990 tan solo el 1.5 % del total de las cesáreas por isoinmunización materno fetal (54).

En México la frecuencia de cesáreas se reporta en 27%. El índice de cesáreas en latinoamérica en general es de un 20%; teniendo algunos países extremos en donde reportan hasta un 49% (55).

El índice de cesáreas en general en otros países como Italia en 1980 fue de 11.2% y para 1985 incrementó a 27% (56).

En el Instituto Nacional de Perinatología en 1993 se registró un índice de cesáreas de un 50% (57).

El destino de los recién nacidos fue en un 89% a la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales y el 11% a alojamiento conjunto. Los neonatos que ingresaron a las terapias neonatales fué para concluir estudios, exanguino-transfusión y resto del protocolo neonatal.

En nuestras pacientes, el 74% de ellas se presentaron por primera vez con espectrofotometrías en Zona I y Zona II tercios medio e inferior, lo que indica que en este grupo de pacientes el pronóstico es altamente faorable y se puede interferir en la historia natural de la enfermedad y a su vez mejorar el pronóstico al nacimiento del neonato.

En el estudio realizado, se encuentra que los neonatos que nacieron con la última espectrofotometría en la zona I, el 100 % nacieron vivos; los ubicados en la Zona II tercios inferior y medio el 15.9% fueron óbitos ; y los ubicados en la Zona II tercio superior y Zona III sumaron un total de 35% de óbitos.

Las pacientes que en la última espectrofotometría previa al embarazo se encontraban en una Zona de Liley más alta (Zona II terciosuperior y Zona III) tuvieron significativamente mayor índice de mortalidad perinatal. De igual forma, la calificación de Apgar tomada a los tiempos convencionales fué más alta en razón inversamente proporcional al grado de isoinmunización.

En la identificación del grupo sanguíneo en el sistema ABO, las pacientes no muestran diferencia con respecto a lo encontrado en la población general.

En un estudio del Dr. Baptista, de un registro de 4516 pacientes con factor Rh negativo, el 86.8% son no isoinmunizadas y el 13.2% isoinmunizadas por factor Rh. Por grupos sanguíneos la presentación de isoinmunización de Rh es:

Grupo Sanguineo	isoinmunizadas	No isoinmunizadas
O	51.6%	54%
A	37.1%	33.4%
B	9.1%	10.4%
AB	2.2%	2.2

En cuanto a la profilaxis se encuentra que solo el 1.06% se isoinmuniza posterior a la aplicación de gamaglobulina Anti-D y de ellas el 79% se sensibilizó posterior a una aplicación de gamaglobulina Anti.D y solo el 0.16% posterior a 5 dosis (58).

CONCLUSIONES

La muerte neonatal en pacientes isoinmunizadas por factor Rh es de 137 por 1000 nacidos vivos, lo cual es mucho más alto de lo registrado para la población general. En el Instituto Nacional de Perinatología que es un centro de concentración de tercer nivel, en los años de 1987 a 1991 la tasa de muertes fetales fue de 21.9 por 1000 nacidos vivos (59).

El 73.5% de las pacientes estudiadas se encontraban con espectrofotometrías del líquido amniótico en la zona I, Zona II tercio medio e inferior, en la consulta de primera vez, lo que se interpreta como mejor pronóstico en el resultado perinatal.

La vía de resolución del embarazo fue eminentemente mayor por la vía abdominal que por vía vaginal (71.6 % cesáreas contra 28.4% partos). En la gran mayoría de los estudios multicéntricos y en las Normas de Procedimientos del Instituto Nacional de Perinatología la vía de elección para culminar el embarazo en pacientes con isoinmunización es la abdominal.

El 88.6% de los productos de la gestación que nacieron vivos pasaron a una terapia neonatal (46.4% a cuidados intermedios y el resto a terapia intensiva). Tan solo el 11.4% pasó a alojamiento conjunto.

La calificación de Apgar igual o mayor a 8 a los 5 minutos, como valoración indirecta del estado neurológico inmediato del recién nacido se encontró en el 92% lo que se traduce como un muy buen resultado perinatal y de manera indirecta la ausencia de hipoxia en estos neonatos.

La prevalencia en el Instituto Nacional de Perinatología del factor Rh es de 11.2%.

La prevalencia de isoinmunización materno-fetal es de 13.2%.

El fracaso terapéutico posterior a la aplicación de gamaglobulina Anti-D fue de 1.06%.

La palabra *PROFILAXIS* es y seguirá siendo la piedra angular en la batalla contra la isoinmunización materno-fetal.

ANEXOS

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EDAD :

SEXO :

GRUPO Y RH MATERNO :

GRUPO Y RH PATERNO :

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS :

GESTAS

PARAS

ABORTOS

CESÁREAS

ANTECEDENTES DE APLICACIÓN DE RHOGAM :

GRADO DE ISOINMUNIZACIÓN EN PRIMERA CONSULTA :

GRADO DE ISOINMUNIZACIÓN ANTES DE RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO :

NÚMERO DE TRANSFUSIONES INTRAUTERINAS :

EDAD GESTACIONAL AL FINAL DEL EMBARAZO :

VÍA DE RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO :

PESO NEONATAL :

APGAR AL MINUTO :

APGAR A LOS 5 MINUTOS :

SOBREVIVENCIA :

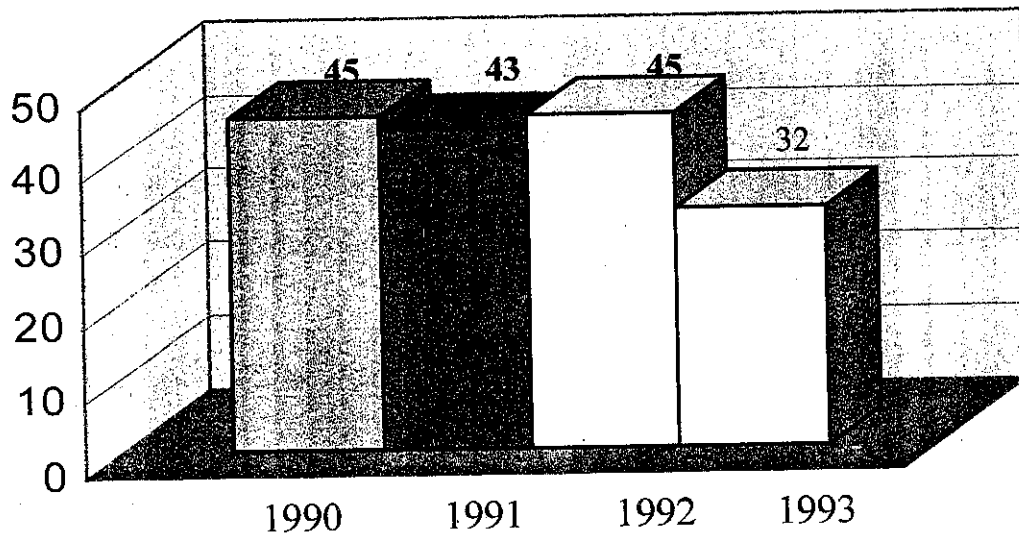
NACIDO VIVO :

NACIDO MUERTO :

MUERTE NEONATAL :

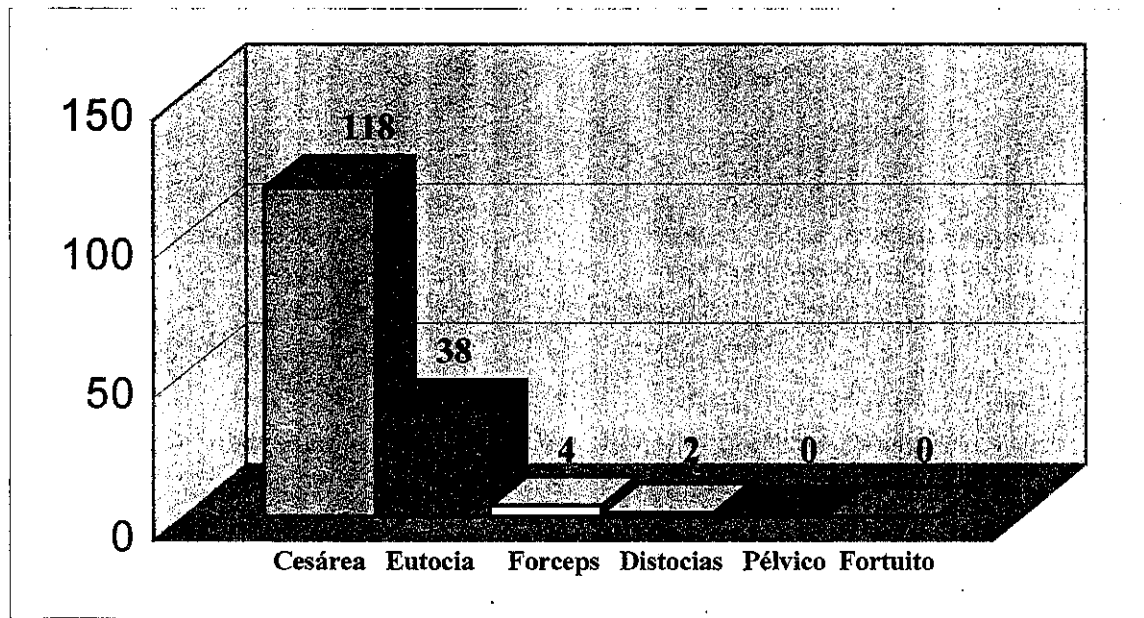
COMPLICACIONES NEONATALES :

NÚMERO DE CASOS POR AÑO



Dpto. de análisis y estadística INPer.

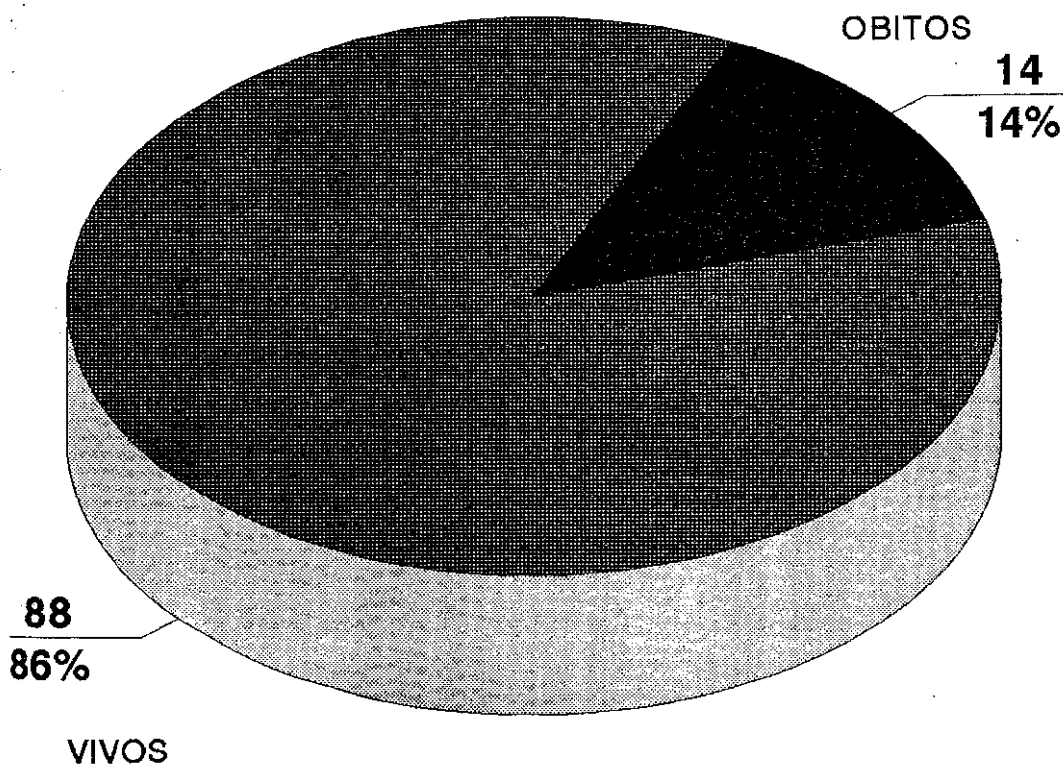
VIA DE RESOLUCIÓN



Dpto. de análisis y estadística INPer.

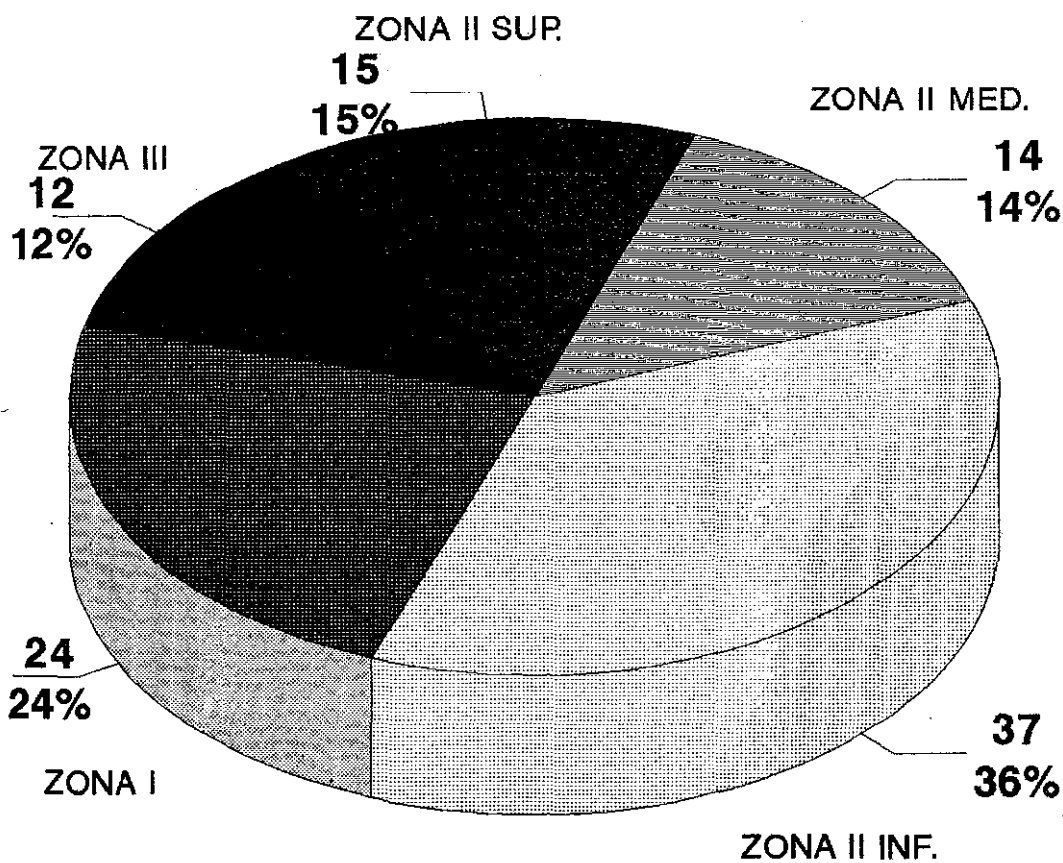
ISOINMUNIZACION MATERNO FETAL

RESULTADO PERINATAL

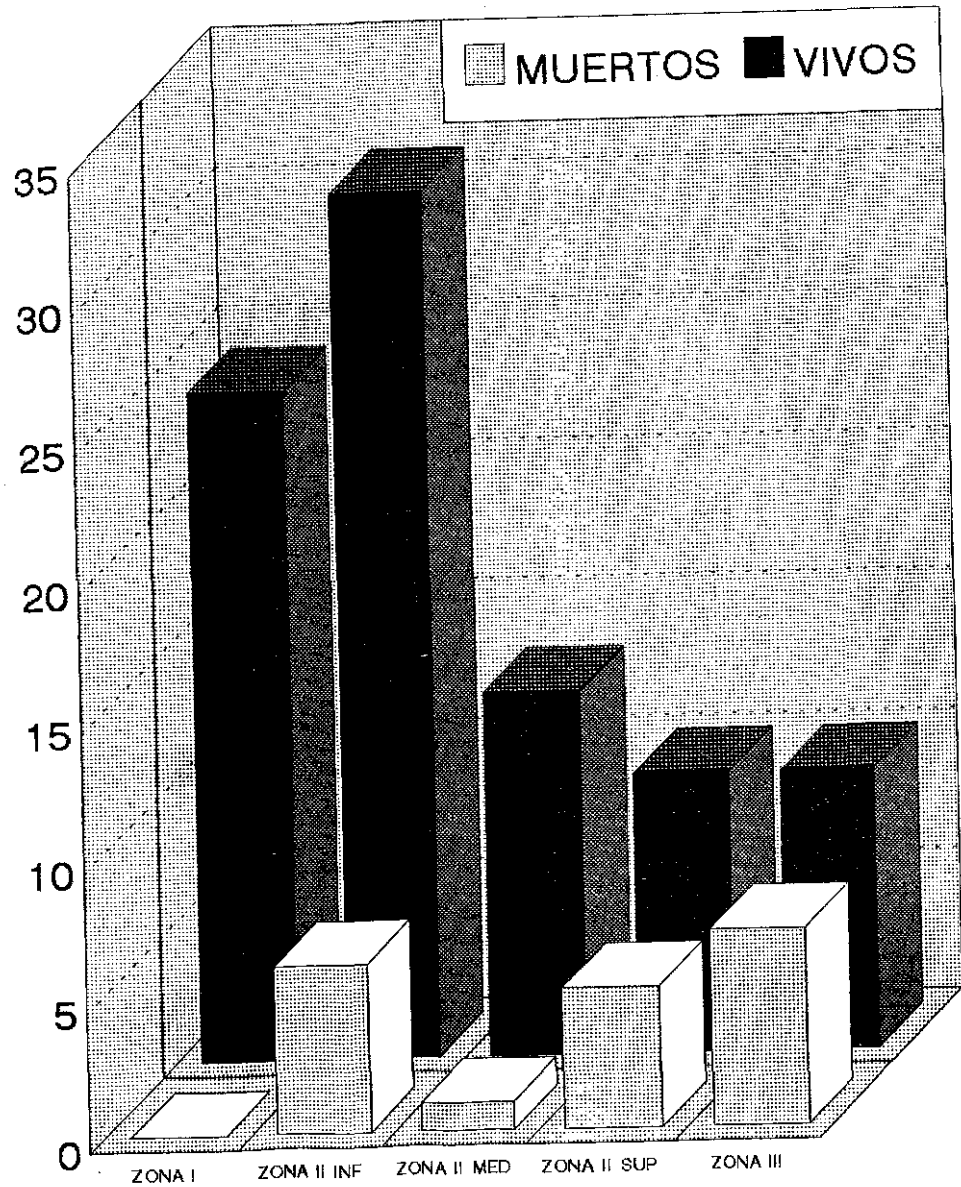


ISOINMUNIZACION MATERNO FETAL

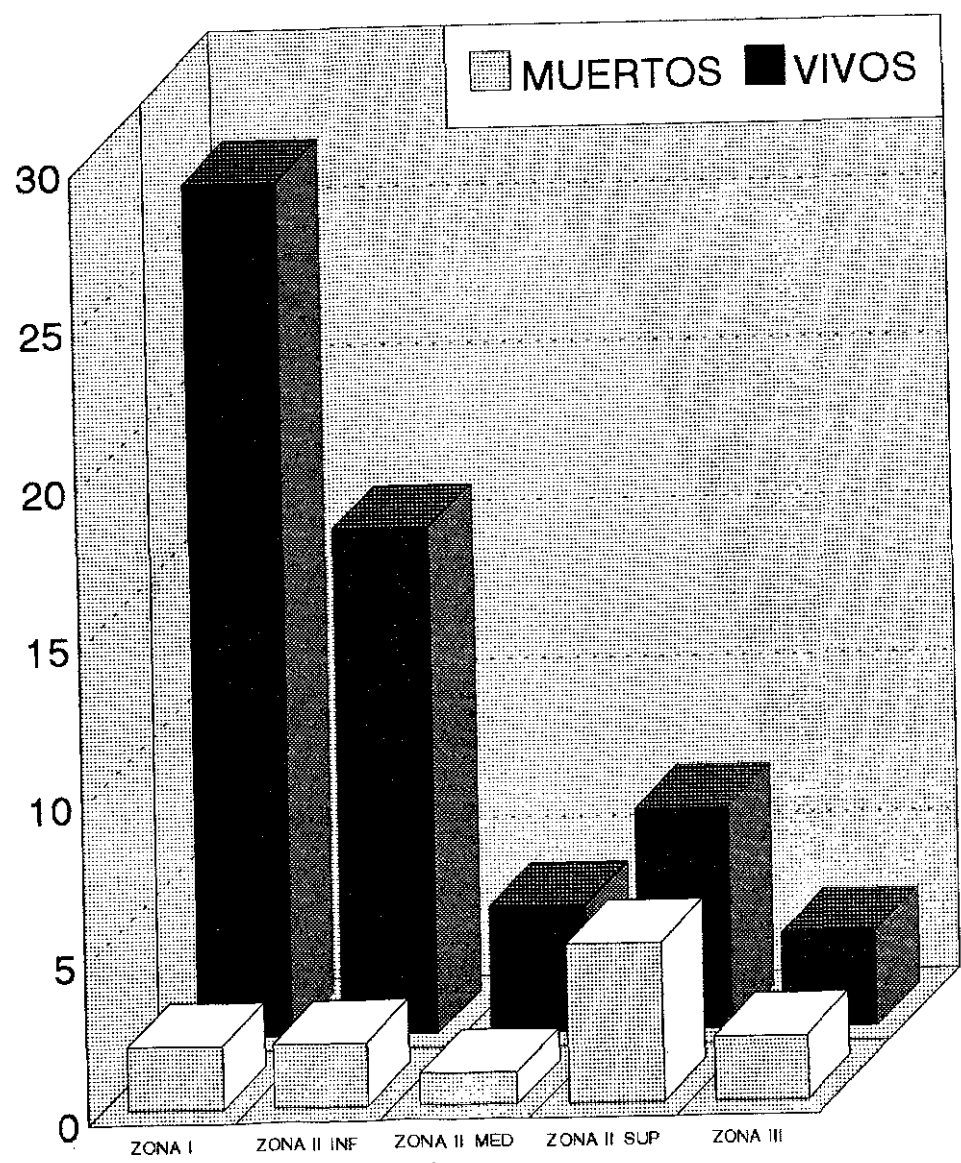
ZONA DE LILEY EN SU PRIMER ESPECTROFOTOMETRIA



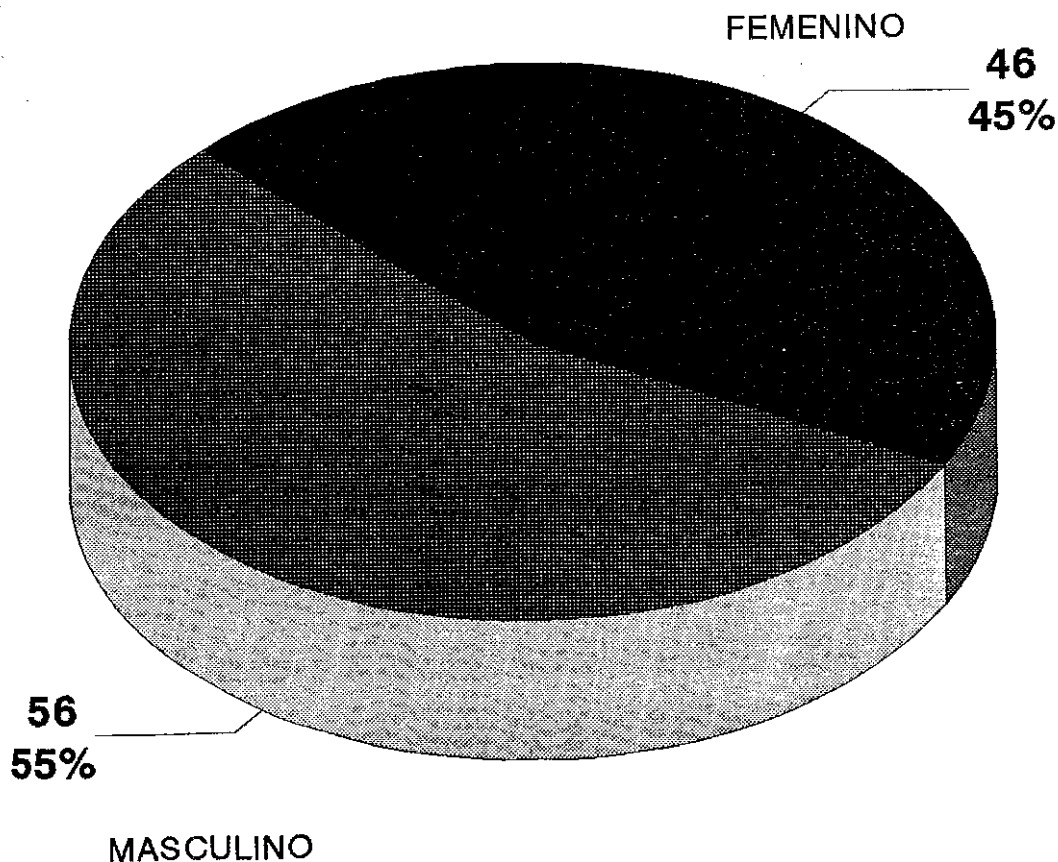
ISOINMUNIZACION MATERNO FETAL RES. PERINATAL DE ACUERDO A 1a ESPECTROFOTOMETRIA



ISOINMUNIZACION MATERNO FETAL RES. PERINATAL DE ULTIMA ESPECTROFOTOMETRIA

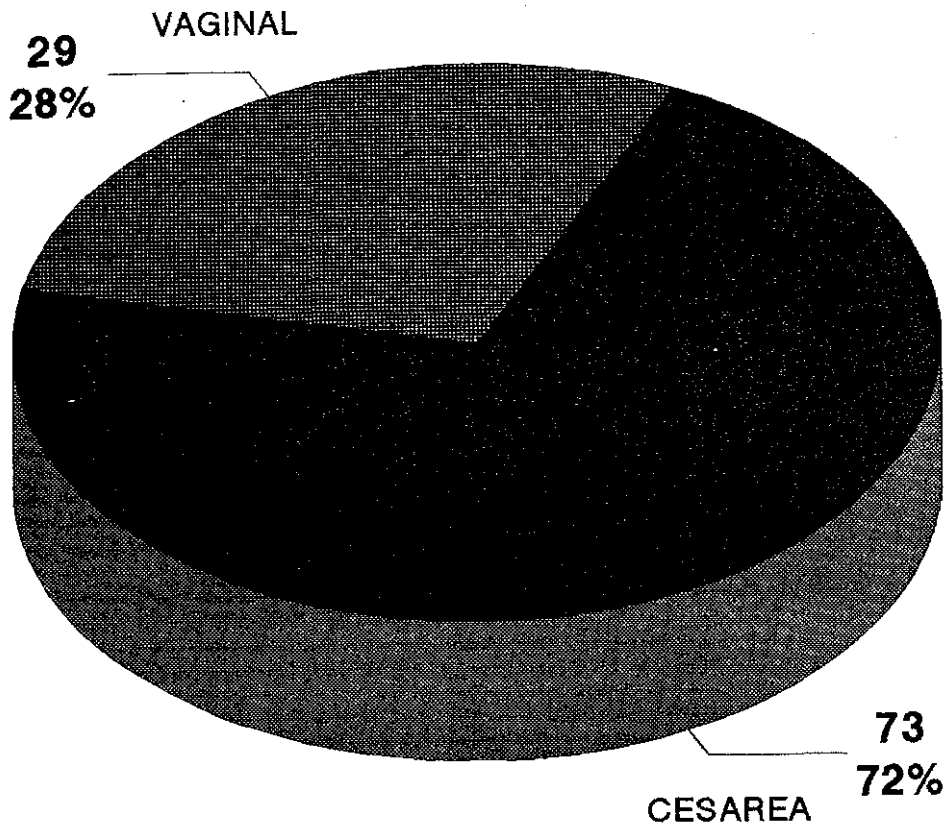


ISOINMUNIZACION MATERNO FETAL SEXO AL NACIMIENTO



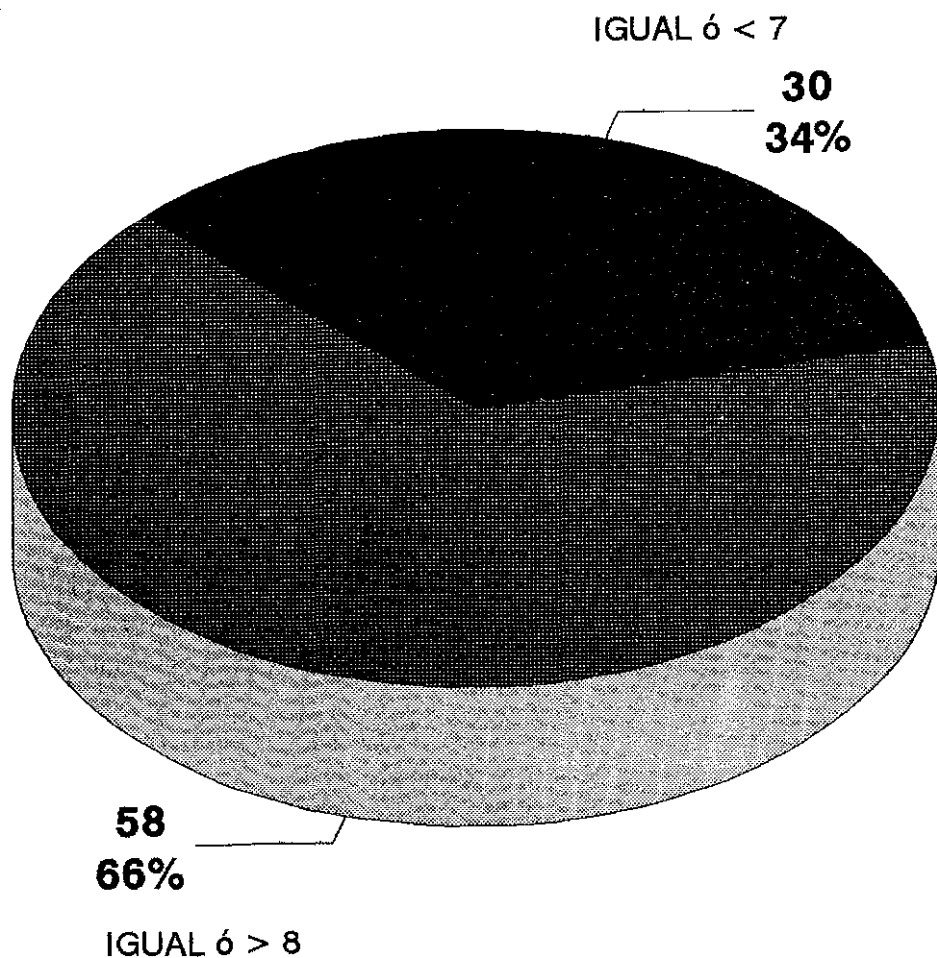
ISOINMUNIZACION MATERNO FETAL

VIA DE RESOLUCION



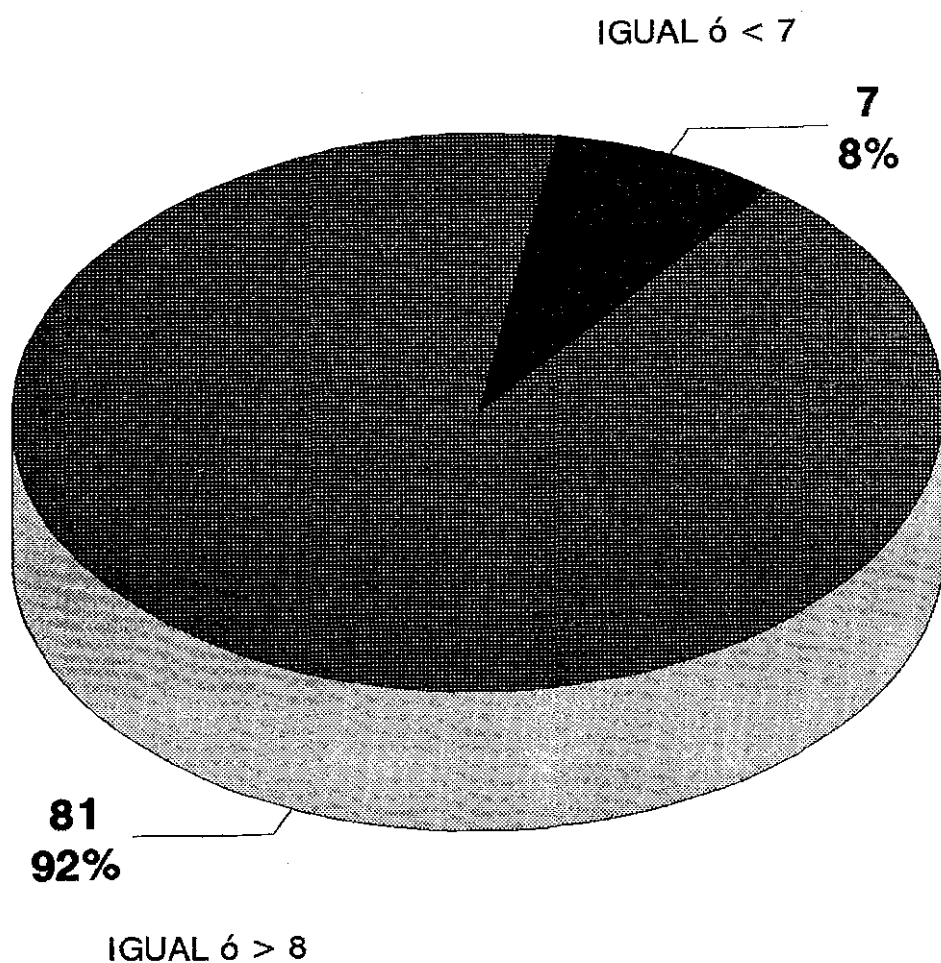
ISOINMUNIZACION MATERNO FETAL

APGAR AL MINUTO



ISOINMUNIZACION MATERNO FETAL

APGAR A LOS 5 MINUTOS



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Moise-Kj Jr.: Changin trends in the management of red bloo cell alloinmunization in pregnancy. Arch-patol-Lab-Med. 1994 Apr; 118(4): 421-8.
- 2.- Gupte-SC. Incidence of Rh inmunization between 1981 and 1992. Natl-Med-J-India. 1994 mar-apr; 7(2): 65-6.
- 3.- Queenan JT, Smith BD, Haber JM et al: "Irregular antibodies in the obstetric patient" Obstet Gynecol. 1969; 34: 767-71.
- 4.- Rosenfield RE, Allen FH, et al: "Genetic model for the Rh blood-groups system" Proc Natl Acad Sci USA 1973; 70: 1303-7.
- 5.- Steven G Gable, Jennifer R, Niebyl y col.: "Obstetrics, normal and problem pregnancies". Churchill Livingstone. 2da. Ed. 1989, pag. 793-817.
- 6.- Lacey PA, Caskey CR, y col.: "Fetal hemolytic disease of a newborn due to anti-D in a Rh-positive Du variant mother". Transfusion. 1983; 23(2): 91-4.
- 7.- Ernst Knobil, Jimmy D Neill y col.: "The Physiology of reproduction". Vol. 2, Raven press New York. 1988, pag 2028-31.
- 8.- Ascari WQ: "Abortion and maternal Rh inmunization". Clin Obstet Gynecol. 1971; 14: 625-34.
- 9.- Mc Leod Bruce C, Piehl Michael R, y col.: "Alloinmunization to Rh D by platelet transfusions in autologous bone marrow transplant recipients". Vox Sang. 1990; 59: 185-89.
- 11.- Ray M Pitkin: "Clinical obstetrics and gynecology". Vol. 25 No. 2, 1982, pag. 241-7
- 12.- Ness Paul M y col.: "Clinical high-risk designation does not predict excess fetal-maternal hemorrhage". Am J Obstet Gynecol. 1987; 156: 154-8.
- 13.- Lloyd I, Kimball y col.: "Intrapartum fetomaternal bleeding in Rh-negative women". Obstet Gynecol. 1980; 56 (3): 285-88.
- 14.- Plock Janet M, y col.: "Anti-Rh (d) IgC subclasses and severity of Rh hemolytic disease of the newborn". Vox Sang. 1990; 59: 176-9.
- 15.- Hadley AG, y col.: "Correlations of serological, quantitative and cell-mediated functional assays of material alloantibodies with the severity of hemolytic disease of newborn". Br J Haematol. 1991; 77: 221-8.
- 16.- Derrick Tovey LA: "Haemolytic Disease of the newborn-the changing scene". Br J Obstet Gynecol. 1986; 93: 960-66.

- 17.- JJML Hoffman, MAM. y col.: "A new low incidence red cell antigen (HOFM), Associated with depressed C antigen" *Vox Sang.* 1990; 59; 240-43.
- 18.- James R. Scott, Phillip J, Disara y col.: "Danforth's Obstetrics and Gynecology". 8ta. Ed. Lippincott Co., Philadelphia, 1990 pag. 471-83.
- 19.- Chitkara Usha, Wilkins Isabelle y col.: "The role of sonography in assessing severity of fetal anemia in Rh and kell-isoimmunized pregnancies". *Obstet Gynecol.* 1988; 71 (3), 393-98.
- 20.- Westgren M, Remberger M, Ringden O. Cytokines in fetal blood and amniotic fluid in Rh-immunized pregnancies. *Obstet-Gynecol.* 1995; 86(2): 209-13.
- 21.- Thilagnathan et al. Fetal lymphocyte subpopulations in red blood cell isoimmunized pregnancies. *Br-J-Obstet-Gyneacol.* 1994; 101(4): 315-8.
- 22.- Hecher K, Campell, Nicolaidis K. Fetal venous, arterial, and intracardiac blood flows in red blood cell isoimmunization. *Obstet-Gynecol.* 1995; 85(1): 122-8.
- 23.- Adams JT, Donn SM. Association of isoimmune thrombocytopenia and neonatal hiperinsulinism/hipoglycemia. *Am-J-Perinatol.* 1994; 11(5): 374-6.
- 24.- Economides et al. Anti-D concentrations in fetal and maternal serum and amniotic fluid in rhesus allo-immunized pregnancies. *Br-J-Obstet-Gyneacol.* 1993; 100(10): 923-6.
- 25.- Alistair B Roberts y col.: "Fetal liver length in normal and isoimmunized pregnancies". *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 42-6.
- 26.- Serrano y col.: "Cambios en las incompatibilidades feto-maternas y en las indicaciones de la exanguineotransfusión". *Sangr.* 1991; 36 (6): 471-6.
- 27.- Nicolini Humberto, Nicolaidis Peter y col.: "Fetal liver dysfunction in Rh alloimmunization". *Br L Obstet Gynecol.* 1991; 98: 287-93.
- 28.- Ville Y, Prouler A. Aldosterone concentration in normal, growth-retarded, anemic, and hidropic fetuses. *Obstet-Gynecol.* 1994 ;84(4): 511-4.
- 30.- Stedman Charles M, y col.: "Use of erythrocyte Rossette test to screen for excessive fetomaternal hemorrhage in Rh-negative women". *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154 (6): 1363-7.
- 31.- Mannutti Michael T, u col.: "Fetal-maternal bleeding associated with genetic amniocentesis". *Obstet Gynecol.* 1980; 55 (1): 48-54.
- 32.- Bowman John M y col.: "The management of Rh isoimmunization". *J Obstet Gynecol.* 1978; 52 (1): 1-16.

- 33.- Ray M Pitkin: "Clinical obstetrics and gynecology". Vol. 25 No. 2, 1982, pag. 241-7
- 34.- Beryl R, Banecerraf y col.: "Sonographic sign for the detention of early fetal ascitis in the management of severe isoimmune disease without intrauterine transfusion". Am J Obstet Gynecol. 1985; 152 (8): 1039-41.
- 35.- Stewart Taylor: "Obstetricia de Beck" 10a Ed. Interamericana. 1981, pag. 93-103.
- 36.- Steiner H, Schaffer H. Relationship between peak velocity in the fetal descending aorta and hematocrit in rhesus isoimmunization. Obstet Gynecol. 1995; 85(5 pt 1): 659-62.
- 37.- Legart J, Ligtman G. Umbilical artery doppler flow-velocity waveforms and fetal acid-base balance in Rhesus -isoimmunized pregnancies. J-Clinic-Ultrasound. 1994; 22(1): 37-41.
- 38.- Ville Y, Sideris I, Hecher K. Umbilical veous pressure in normal, grow-retarded, and anemic fetuses. Am-J-Obstet-Gynecol. 1994; 170(2): 487-94.
- 39.- Charles Allan G, et al: "Promethazine hydrochloride therapy in severely Rh-sensitized pregnancies". Obstet Gynecol. 1982; 60 (5): 627-30.
- 40.- Commentary, "How the management of erythroblastosis fetalis has changed" Br J Obstet Gynecol. 1989; 96: 759-63.
- 41.- Normas y procedimientos de Obstetricia y Ginecología, INPer. México, D.F. 1990.
- 42.- Scott James A y col.: "Changes in the management of severely Rh-immunized patients". Am J Obstet Gynecol. 1984; 149 (3): 336-41.
- 43.- Bowman John M y col.: "The management of Rh isoimmunization". J Obstet Gynecol. 1978; 52 (1): 1-16.
- 44.- Moise-Kj Jr.: Changing trends in the management of red blood cell alloimmunization in pregnancy. Arch-patol-Lab-Med. 1994; 118(4): 421-8.
- 45.- Calda P, Zizka Z, Rezabek. Diagnosis and therapy in fetuses at risk in Rh isoimmunization. Cesk-Gynecol. 1993; 58(6): 278-82.
- 46.- Gottvall T, Hilden JO, Selbing. Evaluation of standard parameters to predict exchange transfusion in the erythroblastotic newborn. A. Acta-Obstet-Gynecol-Scand. 1994; 73(4): 300-6.
- 47.- Dooren MC, Van, Kampt L. No beneficial effect of low-dose fetal intravenous gammaglobulin administration in combination with intravascular transfusions in severe Rh haemolytic disease. Vox-Sang. 1994; 66(4): 253-7.

- 48.- Ruan G, Morrow RJ. Fetal blood transfusion. *Clin-Perinatol*. 1994; 21(3): 573-89.
- 49.- Gold William R y col.: "Oral desensitization in Rh disease". *Am J Obstet Gynecol*. 1983; 146 (8): 940-1.
- 50.- Freda Vincent J y col.: "Successful prevention of experimental Rh sensitization in man with an anti-Rh Gamma globulin antibody preparation". *Vox Sang*. 1963; 34: 26-32.
- 51.- Lee D, Rawlinson VI. Multicentre trial of antepartum low-dose anti-D immunoglobulin. *Transfus-Med*. 1995; 5(1): 15-9.
- 52.- Strobel et al. Preventive anti D after massive fetomaternal hemorrhage. *Geburtshilfe-Frauenheilkd*. 1995; 55(4): 223-8.
- 53.- Fernandez AJ. Factores relacionados con el óbito fetal. *Perinatología*. 1989; (4): 95-104.
- 54.- Nieto Escárcega Martín Raúl. Monografía cesárea. INPer. 1992.
- 55.- Babadilla, Godfey, Walker. Early neonatal mortality and cesarean delivery in México City. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 164: 22-8.
- 56.- Signorelli, Elliot, Cattaruzza. Trend of cesarean section in Italy and examination of nacional data 1980-1987. *Int J Epidemio*. 1991; 20(3): 712-6.
- 57.- Hernández López Luis. Monografía Distocias . INPer. 1994.
- 58.- Baptista Hector. Cartelón de la Reunión de Hematología . INPer. 1995.
- 59.- Hernández López Luis. Monografía Muerte Fetal . INPer. 1994.