



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL  
"20 DE NOVIEMBRE"

**CORRELACIÓN DE LA VELOCIDAD SISTÓLICA MÁXIMA DE LA ARTERIA  
CEREBRAL MEDIA Y ANEMIA AL NACIMIENTO EN HIJOS DE MADRE RH  
NEGATIVO EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE DEL 1°  
DE ENERO DE 2020 AL 31 DE ENERO DE 2022  
FOLIO. 123.2022**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA MATERNO  
FETAL**

**PRESENTA**

***DRA. MARÍA DEL ROSARIO BENÍTEZ SANFELIZ***

**ASESOR**

***DRA. EMMA KARINA CANTÚ SEGOVIA***

**FOLIO. 123.2022**

**CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2022**





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.

**CORRELACIÓN DE LA VELOCIDAD SISTÓLICA MÁXIMA DE LA ARTERIA  
CEREBRAL MEDIA Y ANEMIA AL NACIMIENTO EN HIJOS DE MADRE RH  
NEGATIVO EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE DEL 1º  
DE ENERO DE 2020 AL 31 DE ENERO DE 2022**

**AUTORIZACIONES**

---

Dra. Denisse Añorve Bailón  
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

---

Dr. Paul Mondragón Terán  
Coordinador de Investigación

---

Dr. Fernando Escobedo Aguirre  
Profesor Titular del Curso de Medicina Materno Fetal

---

Dra. Emma Karina Cantú Segovia  
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Materno Fetal y Asesora de Tesis

---

Dra. María del Rosario Benítez Sanfeliz  
Médico Residente de Medicina Materno Fetal

**FOLIO. 123.2022**

## **Agradecimientos**

A mis padres por su apoyo incondicional y por el gran ejemplo de perseverancia que son para mi, gracias a todas sus enseñanzas hoy soy una persona capaz e independiente que nunca se pone límites para alcanzar una meta, Mil gracias por dejarme volar con mis propias alas, pero siempre respaldando mis decisiones.

A mis hermanos Laura y Miguel, por ser excelentes ejemplos a seguir, simplemente la vida no podría haberme dado mejores guías y amigos que ustedes, gracias por siempre comprender mis ausencias y alentarme a seguir por más.

A mis abuelos que me cuidan desde el cielo, les agradezco por haber estado siempre presentes, se que estarían muy orgullosos de mí.

A la Dra. Emma Cantú mi asesora de tesis, por la confianza depositada en mí, y por la dedicación de su tiempo a este proyecto.

A todos mis maestros, gracias por contribuir en mi formación, con una especial dedicatoria al Dr. Milton Lugo por compartir su experiencia conmigo aun fuera del hospital, además de brindarme su amistad y confianza, así como al Dr. Fernando Escobedo, agradezco su confianza, siempre tendrá mi respeto.

A todos los amigos que me incentivaron a ir por más, para lograr este gran sueño, que se mantuvo latente a lo largo de los años, gracias por el empujoncito que me permitió lograrlo.

Hoy concluyo este proyecto que forma parte de mi formación como subespecialista, para brindar una mejor atención a mis pacientes, con un especial agradecimiento a Dios, por permitirme llegar hasta el final y no dejarme claudicar en los momentos más difíciles.

julio 2022.

## **Índice**

<b>Resumen</b>	<b>5</b>
<b>Introducción</b>	<b>7</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>8</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>15</b>
<b>Justificación</b>	<b>16</b>
<b>Objetivos</b>	<b>18</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>19</b>
<b>Metodología</b>	<b>20</b>
<b>Aspectos éticos</b>	<b>22</b>
<b>Recursos</b>	<b>23</b>
<b>Resultados</b>	<b>24</b>
<b>Discusión</b>	<b>29</b>
<b>Conclusión</b>	<b>31</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>32</b>
<b>Anexos</b>	<b>34</b>

## Resumen

### **Correlación de la Velocidad Sistólica Máxima de la Arteria Cerebral Media y Anemia al Nacimiento en Hijos de Madre Rh Negativo en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre del 1° de enero de 2020 al 31 de enero de 2022**

**Benítez M., Cantú E.**

Servicio de Medicina Materno Fetal  
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

**Antecedentes:** Las mediciones de ultrasonido Doppler de la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media fetal humana (VSM-ACM) tienen una relación predecible con la hemoglobina fetal y la concentración de hematocrito. Se cree que la disminución de la masa de glóbulos rojos, que se asocia con una disminución de la viscosidad de la sangre y el aumento del gasto cardíaco dan como resultado un aumento del PSV del flujo sanguíneo arterial fetal. La medición VSM-ACM se ha adoptado ampliamente para la evaluación en pacientes RH negativo que están en riesgo de que su feto pueda desarrollar anemia debido a la facilidad técnica y la reproducibilidad.

**Objetivo:** Conocer la relación que existe entre la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media con la presencia de anemia al nacimiento en hijos de madres Rh negativas aloinmunizadas y no aloinmunizadas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del 1° de enero 2020 al 31 de enero 2022

**Material y métodos:** Estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo

**Resultados:** En este estudio se identificaron 22 pacientes RH negativo realizándose prueba de Coombs indirecto a todas en el primer contacto y nuevamente a las 28 semanas de gestación, 2 (9%) presentaron aloinmunización y 20 (91%) no presentaron aloinmunización, de las 22 pacientes incluidas en el estudio, 17 (77.3%) tuvieron una medición del VSM-ACM normal ( $<1.3$  MoM), 2 (9.1%) tuvieron una medición correspondiente a anemia leve (1.3-1.49 MoM) y 3 (13.6%) tuvieron una medición que correspondía a anemia moderada (1.5-1.59 MoM), todas las pacientes que presentaron alteración de la velocidad sistólica máxima, se relacionaron con la presencia de niveles de hemoglobina neonatal en

rangos de anemia, se presentaron 10 nacimientos pretérmino sin embargo, ninguno indicado por anemia fetal.

**Conclusiones:** En nuestro estudio el 100% de pacientes aloimmunizadas, presento VSM-ACM, en rangos de anemia fetal y se relacionó directamente con la presencia de anemia al nacimiento, y aunque el 85% de las pacientes no aloimmunizadas presentaron VSM-ACM normal, hasta un 20% tuvieron alteración de la misma y anemia en los neonatos, se sugiere adoptar este modelo de tamizaje en todas las pacientes con RH negativo, independientemente de su estado de aloimmunización en nuestro centro, ya que se cuenta con los recursos para su realización y nos pueden permitir establecer adecuada vigilancia del feto y determinar el mejor momento y condiciones para su nacimiento.

## **Introducción.**

Cuando la madre no posee ningún factor del grupo sanguíneo fetal heredado del padre, la hemorragia fetal o materna anteparto o intraparto puede estimular una reacción inmune en la madre. Reacciones inmunes en la madre también pueden ocurrir por la transfusión de hemoderivados. La formación de anticuerpos maternos o “aloinmunización” puede conducir a varios grados de paso transplacentario de estos anticuerpos a la circulación fetal. Dependiendo del grado de antigenicidad y la cantidad y tipo de anticuerpos involucrados, este paso transplacentario puede conducir a enfermedad hemolítica en el feto y el recién nacido.<sup>1</sup> La aloinmunización no diagnosticada ni tratada puede provocar una morbilidad perinatal importante. Los avances en la ecografía Doppler han llevado al desarrollo de métodos no invasivos de manejo de la aloinmunización en mujeres embarazadas.<sup>1</sup>

La nomenclatura del sistema de grupos sanguíneos Rh (CDE) es compleja y a menudo confusa. Se pueden identificar cinco antígenos principales con sueros de tipificación conocidos y existen muchas variantes de antígenos. La nomenclatura de Fisher-Race es la más conocida y compatible con nuestra comprensión de la herencia del antígeno Rho (o D) y el manejo clínico de la aloinmunización Rh. Esta supone la presencia de 3 loci genéticos, cada uno con dos alelos principales. Los antígenos producidos por estos alelos se identificaron originalmente mediante antisueros específicos y se han identificado con las letras C, c, D, E y e. No se ha detectado ningún antisuero específico para un antígeno “d”, y el uso de la letra “d” indica la ausencia de un producto alélico evidente.<sup>1</sup>

Anti-C, anti-c, anti-D, anti-E y anti-e designan anticuerpos específicos dirigidos contra sus respectivos antígenos. Un cambio de genes Rh se describe con las tres letras correspondientes. Son posibles ocho complejos de genes: Cde, cde, cDE, cDe, Cde, cdE, CDE y CdE. Los genotipos se indican como pares de estos complejos genes, como Cde/cde. Ciertos genotipos y por tanto ciertos fenotipos son más frecuentes que otros. Los genotipos Cde/cde y Cde/Cde son los más comunes, con aproximadamente 55% de todos los blancos que tienen el fenotipo CcDe o Cde. El genotipo CdE nunca se ha demostrado in vivo.<sup>1</sup>



## **Antecedentes.**

La aloinmunización consiste en la producción materna de anticuerpos hacia un antígeno de membrana de los hematíes fetales, ausente en la madre (y por tanto de origen paterno), como respuesta a una sensibilización previa. Los hematíes son destruidos por el sistema retículo-endotelial fetal después de producirse una reacción antígeno-anticuerpo.<sup>2</sup>

Los anticuerpos maternos pueden atravesar la barrera placentaria y provocar hemólisis de los glóbulos rojos fetales portadores del antígeno. La hemólisis de los glóbulos rojos fetales provoca anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia características de la enfermedad hemolítica perinatal.<sup>3</sup>

### Grupos sanguíneos implicados

El grupo antigénico principalmente implicado en la generación de anticuerpos maternos es el Rhesus (Rh) que comprende D, Cc y Ee. Otros grupos potencialmente generadores de aloinmunización materna son el Kell, Duffy y Kidd. El principal anticuerpo implicado en la mayoría de los casos de aloinmunización es el anti-RhD, seguido del anti-Rhc y el anti-Kell. El resto de los antígenos son causa muy infrecuente de aloinmunización.<sup>2</sup>

### Enfermedad hemolítica perinatal

Es una condición grave responsable de la muerte en el útero o en el período neonatal o ictericia grave con el consiguiente daño cerebral.<sup>4</sup>

La Enfermedad hemolítica perinatal (EHP) tiene un amplio espectro de presentación desde un cuadro subclínico hasta hidrops fetal y muerte intrauterina. Se clasifica de leve a severa según el grado de anemia y niveles de bilirrubina. La EHP leve es aquella con valores de hemoglobina mayores a 12 g/dl, con bilirrubina que no excede 16-20 g/dl y que en general no requiere tratamiento postnatal o solo fototerapia. La EHP moderada se presenta con valores de hemoglobina generalmente mayores a 9 g/dl, con anemia moderada e ictericia que puede requerir transfusión o exanguíneo transfusión. Finalmente, la EHP severa es aquella que se

presenta con anemia severa, con hematocrito menor a 15% e hidrops fetal que requiere transfusión intrauterina o interrupción del embarazo dependiendo de la edad gestacional.<sup>3</sup>

La principal causa de EHP es la incompatibilidad ABO, seguida de la aloinmunización por RhD.<sup>3</sup>

En los embarazos con aloinmunización, los fetos pueden desarrollar anemia hemolítica, desembocando en complicaciones graves, sin embargo, si esta es diagnosticada y tratada a tiempo, la tasa de supervivencia alcanza hasta más del 90%.<sup>5</sup>

El amplio uso de inmunoglobulina anti D para la prevención de la aloinmunización por RhD en mujeres RhD (-) no sensibilizadas ha disminuido la incidencia de EHP secundaria a aloinmunización por RhD. Sin embargo, el glóbulo rojo tiene más de 400 antígenos, de los cuales se han descrito más de 50 relacionados con el desarrollo de anemia perinatal en todo su espectro. <sup>3</sup>

### **Aloinmunización por múltiples anticuerpos**

Existe la inmunización materna por múltiples anticuerpos. En una serie de 24 embarazos con aloinmunización por múltiples anticuerpos, se identificaron 17 que tenían dos anticuerpos y 7 más de dos anticuerpos. Once pacientes (46%) requirieron al menos una transfusión intrauterina. Los cuadros de enfermedad hemolítica perinatal más graves ocurrieron en las pacientes con anti-D y anti-C con o sin anti-E. La ausencia de anticuerpos anti-D se asoció con la menor necesidad de transfusiones intrauterinas. El total de transfusiones fue significativamente mayor comparado con un grupo de pacientes con solo anticuerpos anti-D. La presencia de anticuerpos anti-D, parece ser el factor más importante en el curso de una aloinmunización por múltiples anticuerpos, asimismo la presencia de otro anticuerpo, además del anti-D, aumentaría el riesgo de transfusión intrauterina.<sup>3</sup>

Hace más de 30 años se estableció que la aloinmunización Rh podría prevenirse mediante la inmunización pasiva con globulina anti-Rh (anti-D). Posteriormente, se instituyó la prevención de la enfermedad Rh mediante inyecciones posparto de anti-Rh (anti- D) y globulina; esto ha demostrado ser muy eficaz.<sup>4</sup>

En la mayoría de los países desarrollados y de altos ingresos, todas las mujeres posparto Rh negativas cuyos bebés son Rh positivos reciben 100-300 µg de globulina anti-D y dentro de las 72 h posteriores al parto. Un programa bien desarrollado puede lograr un cumplimiento cercano al 100%. Por ejemplo, un estudio publicado en 1985<sup>6</sup> demostró un cumplimiento superior al 98%.<sup>4</sup>

Si no se administra la prevención, el 14% de las mujeres desarrollarán anticuerpos anti-D dentro de los 6 meses posteriores al parto o durante su próximo embarazo. La incidencia de desarrollo de anticuerpos después de la profilaxis posparto es del orden del 1.8%. Los fracasos pueden deberse a la aloinmunización durante el embarazo o a una hemorragia transplacentaria masiva en el momento del parto o alrededor de este.<sup>4</sup>

#### Causas de aloinmunización

La aloinmunización siempre se produce por un episodio previo de:

- Hemorragia feto-materna durante el parto o pre-parto (se producirá aloinmunización en el 17% de las gestantes RhD(-) con feto RhD(+) en ausencia de administración de gammaglobulina)
- Transfusión de sangre y hemoderivados
- Intercambio de aguas o productos contaminados por sangre (drogadictos)
- Trasplante de órganos <sup>2</sup>

La asociación significativa entre el grado de anemia fetal y la concentración de anticuerpos anti-D en suero materno son compatibles con la fisiopatología de la enfermedad Rhesus, que implica la destrucción extravascular de células rojas fetales que están recubiertas con anticuerpo anti-D materno derivado de la placenta y la eritropoyesis fetal en respuesta a la hemólisis.<sup>6</sup>

Titulación de anticuerpos irregulares.

Tienen una función fundamentalmente diagnóstica en la aloinmunización anti-RhD. Una vez han superado el nivel crítico (1:16), los títulos siguientes no se utilizarán para las decisiones clínicas. En la aloinmunización anti-Kell no es necesario realizar la titulación, ya que no hay correlación con el grado de anemia fetal.

En la actualidad el genotipado fetal RHC o KELL en sangre materna no está disponible y el estudio del fenotipo paterno RhD será útil solo en el consejo para futuras gestaciones.<sup>2</sup>

Velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media.

Las mediciones de ultrasonido Doppler de la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media fetal humana (MCA PSV) tienen una relación predecible con la hemoglobina fetal y la concentración de hematocrito. Se cree que la disminución de la masa de glóbulos rojos, que se asocia con una disminución de la viscosidad de la sangre y el aumento del gasto cardíaco dan como resultado un aumento del PSV del flujo sanguíneo arterial fetal.<sup>7</sup>

La medición MCA PSV se ha adoptado ampliamente para la evaluación fetal de pacientes que están en riesgo de desarrollar anemia debido a la facilidad técnica y la reproducibilidad.<sup>7</sup>

La relación entre MCA PSV y anemia fetal se modifica por muchos factores como son; la edad gestacional, el sexo, el estado cardíaco, las contracciones uterinas y el estado de comportamiento fetal pueden influir en el PSV de la MCA en un embarazo normal. La viscosidad de la sangre es un componente clave en esta relación, que a su vez está determinada por la interacción de las características de los vasos, la sangre y el flujo.<sup>7</sup>

Los estudios han informado de una buena correlación entre la velocidad sistólica máxima en la arteria cerebral media fetal y la hemoglobina en fetos que se han sometido a dos transfusiones previas, ampliando el uso clínico de esta prueba Doppler.<sup>8</sup>

Existen algunas limitaciones de esta tecnología. Múltiples estudios han sugerido que hay una mayor tasa de falsos positivos después de las 34 a 35 semanas de gestación. Además, como con cualquier tecnología nueva, las mediciones deben ser realizadas por un médico capacitado específicamente para realizar Doppler para medir la velocidad sistólica máxima en la arteria cerebral media fetal. En un centro con personal capacitado y cuando el feto está en una edad gestacional apropiada, las mediciones Doppler de la arteria cerebral media parecen ser un medio no

invasivo apropiado para monitorear embarazos complicados por aloinmunización de glóbulos rojos.<sup>8</sup>

Metodología de la medición de la velocidad sistólica de la arteria cerebral media (VS-ACM):

- El feto debe estar en reposo y la madre en apnea
- Corte axial del cráneo fetal a nivel del esfenoides
- Visualización del polígono vascular de Willis mediante Doppler color
- Es necesario aumentar la imagen, de forma que la ACM más cercana al transductor ocupe más del 50% de la pantalla. La ACM debe ser visualizada en toda su longitud
- El cursor debe localizarse cerca del origen de la ACM y el ángulo de insonación debe ser lo más cercano posible a 0 grados. No se debe utilizar el corrector de velocidades debido al ángulo de insonación.
- Las ondas (entre 5-10) deben ser similares y medirse el pico sistólico más alto
- Evitar comprimir el cráneo fetal, puesto que se pueden afectar las velocidades
- La velocidad de la ACM se expresa en centímetros por segundo (cm/s) y se traduce a múltiplos de la mediana (MoM). También puede expresarse en desviaciones estándar.
- Se recomienda repetir la medición en tres ocasiones y utilizar el promedio para el cálculo final
- Cuando el valor de PSM-ACM  $> 1.5$  MoM se recomienda confirmarlo a las 24 horas.<sup>2</sup>

En una revisión sistemática se proporcionó evidencia convincente de que las razones de probabilidad positiva y negativa de PSM-ACM están en cierta forma muy equiparables a las de una prueba ideal, sin embargo, debe usarse con reserva e interpretarse de acuerdo con la situación clínica.<sup>9</sup>

La detección generalmente implica el uso de una prueba de confirmación después de la prueba inicial, antes de la institución de la terapia, en esta revisión, la prueba de detección inicial es el parámetro ultrasonográfico no invasivo, pero la prueba de confirmación es la muestra de sangre fetal invasiva idealmente realizada en el momento de la transfusión intrauterina.<sup>9</sup>

Se determinó que la sensibilidad y la especificidad de PSM-ACM son marcadamente similares a las de OD450 de la amniocentesis, observando una ROC similar para ambas pruebas de detección. PSM-ACM se elige como superior, ya que no es invasivo y, por lo tanto, conlleva poco riesgo fetal.<sup>9</sup>

El estudio seminal de Mari et al.<sup>1</sup> en 2000 propuso un umbral de 1,5 MoM para PSM-ACM porque detectaba todos los casos de anemia fetal grave y moderada con una tasa de falsos positivos del 12% (100% de sensibilidad y 88% de especificidad) que en 2005 se modificaron a 80% y 70%, con tasa de falsos positivos de 30% esto significa que aproximadamente el 30% de los fetos no anémicos se someterían a muestras de sangre fetal innecesarias y, lo que es peor, aproximadamente el 20% de los fetos anémicos se perderían, lo que podría permitir que evolucione a hidropesía fetal. Esta marcada diferencia en la precisión diagnóstica de PSM-ACM es difícil de explicar, ya que esta técnica ahora está estandarizada y los estudios Doppler mejoran continuamente.<sup>10</sup>

Un factor que se ha descrito en relación con una disminución de la especificidad de PSM-ACM en la predicción de anemia, es la edad gestacional >35 semanas, lo que sugiere que este aumento de PSM-ACM en fetos no anémicos puede deberse a estados conductuales específicos del feto durante este período de gestación, que ocurre particularmente durante el período de descanso fetal que sigue a un período de actividad.<sup>10</sup>

La PSV de la arteria cerebral media se puede muestrear correctamente en aproximadamente el 100% de los casos y se puede utilizar para diagnosticar la anemia fetal debida a varias afecciones, como la aloimmunización. La corrección de la anemia fetal va seguida de una disminución del PSM-ACM en el rango de referencia normal para la edad gestacional.<sup>11</sup>

Con el entrenamiento adecuado, la adopción generalizada de este parámetro Doppler no invasivo podría reducir el número de procedimientos invasivos y riesgosos y salvar la vida de muchos fetos, especialmente en las primeras etapas de la gestación (es decir, antes de las 20-22 semanas). Sin embargo, el uso de este parámetro Doppler sin el entrenamiento adecuado tiene el potencial de hacer más daño que bien. Por lo tanto, es importante tomar una muestra correcta de la ACM cuando el momento o el retraso de un procedimiento invasivo se basará en los resultados del PSM.<sup>11</sup>

## **Planteamiento del problema.**

Existe una gran cantidad de estudios en los cuales se ha demostrado que con una adecuada vigilancia mediante pruebas séricas como lo es el Coombs indirecto y biofísicas como el Doppler de arteria cerebral media, midiendo específicamente el pico sistólico máximo de la misma es factible detectar la presencia de anemia fetal en las madres Rh negativo, que se han aloimmunizado por exposición a antígenos previamente.

Y se conoce la importancia de realizar tamizaje en diversas etapas de la gestación, con las pruebas disponibles, por lo que es factible detectar de forma intrauterina la presencia de anemia fetal en aquellos fetos que son de riesgo, permitiendo una mayor vigilancia durante la gestación, así como detectar aquellos candidatos a un diagnóstico mediante pruebas invasivas e incluso ofrecerles tratamiento in útero.

En nuestro centro se realiza este tamizaje en todas las pacientes que acuden a la consulta por ser portadoras de Rh negativo detectando a los fetos con riesgo de desarrollar anemia por presentar Coombs indirecto positivo (madres aloimmunizadas), pero además realizamos Doppler de ACM también a los que presentan Coombs negativo (madres no aloimmunizadas), con la finalidad de detectar anemia fetal incluso antes de que se presente alteración en el Coombs y así poder vigilar y diagnosticar oportunamente la anemia fetal o sospechar anemia neonatal una vez resuelto el embarazo.

Por lo anteriormente mencionado se fórmula la siguiente pregunta de investigación  
¿Cuál es la correlación de la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media con la presencia de anemia al nacimiento en hijos de madre Rh negativo en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre?



## **Justificación.**

La anemia fetal es una complicación grave del embarazo, que si no se detecta a tiempo puede ocasionar hidrops y óbito, se sabe que la etiología más frecuente sigue siendo la aloinmunización de células rojas. Aunque se ha disminuido el número de casos con el uso de la gammaglobulina anti D, no se ha eliminado el problema por completo.

En los embarazos con aloinmunización, los fetos pueden desarrollar anemia hemolítica, desembocando en complicaciones graves, sin embargo, si esta es diagnosticada y tratada a tiempo, la tasa de supervivencia alcanza hasta más del 90%.

La cordocentesis y amniocentesis han sido métodos empleados desde hace mucho tiempo para el diagnóstico de la anemia fetal, sin embargo, suponen un riesgo para aquellos fetos que no requerirán tratamiento in útero, ya que hasta un 70 a 80% de los fetos sometidos a pruebas invasivas solo padecen anemia leve o no la presentan.

Todo esto ha propiciado que se establezcan parámetros bioquímicos y biofísicos que nos permitan determinar que pacientes se encuentran en riesgo de desarrollar aloinmunización y anemia fetal con anemia neonatal subsecuente y además poder diagnosticar a aquellas que cambian de bajo a alto riesgo en un período mínimo de tiempo.

Dentro de los marcadores bioquímicos nosotros podemos determinar la presencia de anticuerpos irregulares en la madre que ha sido expuesta al antígeno Rh y dentro de los marcadores biofísicos se encuentra la valoración del pico sistólico máximo de la arteria cerebral media expresado en múltiplos de la mediana con valores de corte establecidos.

Considerando que nuestro centro de evaluación y diagnóstico prenatal, es el más grande centro de referencia a nivel institucional correspondiente al "ISSSTE" y que ambos estudios son factibles de realizarse a toda la población de embarazadas con Rh negativo, existe la necesidad de establecer un protocolo adecuado de tamizaje para poder diagnosticar y tratar a la mayor cantidad de fetos con anemia por esta causa como sea posible, por lo cual es importante establecer la relación existente entre el pico sistólico máximo de la ACM en las pacientes independientemente de su estatus de aloinmunización con la presencia de anemia en sus neonatos.

## **Objetivos.**

### **Objetivo General.**

Conocer la relación que existe entre la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media con la presencia de anemia al nacimiento en hijos de madres Rh negativas en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre de enero 2020 a enero 2022

### **Objetivos específicos.**

- Conocer la incidencia de madres RH negativas aloinmunizadas y no aloinmunizadas
- Conocer la incidencia de anemia en hijos de madres RH negativas aloinmunizadas
- Conocer la incidencia de anemia en hijo de madres RH negativas no aloinmunizadas
- Conocer la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media en los fetos de madres RH negativas aloinmunizadas y no aloinmunizadas

### **Hipótesis.**

La presencia de anemia neonatal está directamente relacionada con una velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media alterada

### **Hipótesis alternas.**

El 80% de los hijos de madres RH negativas aloinmunizadas tendrá una velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media alterada y cursaran con anemia al nacimiento.

El 20% de los hijos de madres RH negativas no aloinmunizadas tendrá una velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media alterada y cursaran con anemia al nacimiento.

## **Metodología.**

### **Diseño y Tipo de estudio.**

Estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo.

### **Población de estudio.**

Todas las pacientes RH negativas evaluadas en el departamento de Medicina Materno Fetal del CMN 20 de Noviembre en el periodo de tiempo comprendido de 1º de enero de 2020 al 31 enero 2022.

### **Universo de trabajo.**

Todas las pacientes RH negativas evaluadas en el departamento de Medicina Materno Fetal del CMN 20 de Noviembre en el periodo de tiempo comprendido de 1º de enero de 2020 al 31 enero 2022.

### **Período de estudio**

2 años.

### **Definición del grupo a intervenir.**

Embarazadas con RH negativo a quienes se les haya realizado flujometría Doppler de la arteria cerebral media, identificando la velocidad sistólica máxima, en tercer trimestre de las 28 a las 34 semanas de gestación.

### **Criterios de inclusión.**

- Toda paciente embarazada RH negativo a quien se haya realizado Coombs indirecto y Doppler de ACM.
- En un periodo comprendido del 1º de enero de 2020 al 31 de enero de 2022, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- Que se cuente con resultado de biometría hemática del neonato.

### **Criterios de exclusión.**

- Pacientes con expediente incompleto
- Pacientes sin reporte de biometría hemática del recién nacido
- Pacientes que hayan abandonado el seguimiento o hayan tenido resolución del embarazo en otra unidad.

### **Tipo de muestreo. No probabilístico**

No aleatorizado de casos consecutivos por conveniencia: en este tipo de muestreo se selecciona a la muestra porque están disponibles, son fáciles de reclutar y pertenecen a la población de interés.

### **Cálculo del tamaño de la muestra.**

Para determinar la correlación en los últimos dos años de anemia neonatal en hijos de madres aloinmunizadas y no aloinmunizadas con la alteración del pico sistólico máximo de ACM, se tomó al total de pacientes Rh negativo que acudieron al servicio durante ese período de tiempo.

El período de estudio se definió de acuerdo con el tiempo de permanencia de los reportes de ultrasonido en el programa TESI y de los expedientes electrónicos.

### **Variables.**

Rh negativo.

Aloinmunización.

Velocidad Sistólica Máxima de ACM.

Anemia fetal.

Anemia neonatal.

### **Técnicas y procedimientos a emplear.**

La investigación se realizó en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con la población derechohabiente. Se tomaron las pacientes con embarazo único o múltiple con Rh negativo.

Se tomaron los datos generales de las pacientes: nombre, resultado de Coombs indirecto en tercer trimestre, velocidad sistólica máxima de ACM en tercer trimestre expresada en MoM.

Se tomaron los datos de la resolución del embarazo como semanas de gestación y los niveles de hemoglobina al nacimiento.

### **Procesamiento y análisis estadístico.**

Los datos obtenidos se concentraron en una hoja de Microsoft Excel.

Se utilizaron medidas de tendencia central y porcentajes para exponer los resultados obtenidos.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS V25.0

### **Aspectos éticos.**

Se trabajó con información registrada en los expedientes clínicos electrónicos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. La información se manejó de manera anónima y no se utilizaron los nombres de las personas para ningún análisis o presentación de la información obtenida.

La investigación se realizó de acuerdo con los estándares nacionales e internacionales de investigación según la Ley General de Salud, las pautas éticas para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos de la Organización Mundial de la Salud, y la declaración de Helsinki.

### **Consentimiento informado.**

No aplica.

### **Conflicto de intereses.**

Los investigadores involucrados declararon que no existe conflicto de intereses.

### **Consideraciones de bioseguridad.**

No aplica.

## **Recursos.**

### **Recursos humanos.**

Dra. Emma Karina Cantú Segovia, médico adscrito al servicio de medicina materno fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Dra. María del Rosario Benítez Sanfeliz, médico residente de la subespecialidad de medicina materno fetal, adscrito al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

### **Recursos materiales.**

Hojas de papel.

Pluma.

Lápiz.

Computadora con TESI VIEW y Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH).

Computadora personal con Word, Excel y SPSS 25.

Impresora.

Calculadora Fetal de anemia (Fetal iD v2017 en español), disponible en <https://medicinafetalbarcelona.org/calc/>

### **Recursos financieros.**

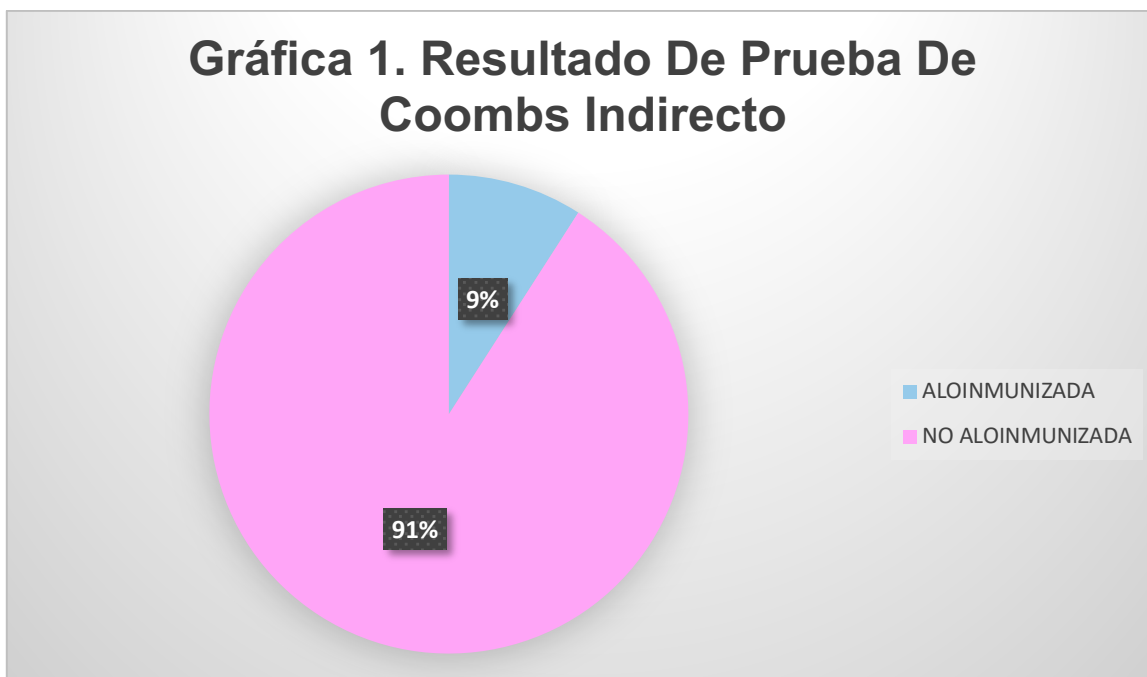
1 paquete de hojas en blanco: \$60.

1 cartucho de tinta negra: \$240.



## Resultados.

En el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2020 al 31 enero de 2022 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el departamento de Medicina Materno Fetal se identificaron 22 pacientes RH negativo realizándose prueba de Coombs indirecto a todas en el primer contacto y nuevamente a las 28 semanas de gestación, 2 (9%) presentaron aloinmunización y 20 (91%) no presentaron aloinmunización (Gráfica 1), adicionalmente a todas se les realizó flujometría Doppler de la Arteria Cerebral Media (ACM) con medición de la velocidad sistólica máxima (VSM-ACM), entre la semana 28 y 34 de gestación.



Encontramos que de las 22 pacientes incluidas en el estudio, 17 (77.3%) tuvieron una medición del VSM-ACM normal ( $<1.3$  MoM), 2 (9.1%) tuvieron una medición correspondiente a anemia leve ( $1.3-1.49$  MoM) y 3 (13.6%) tuvieron una medición

que correspondía a anemia moderada (1.5-1.59 MoM), no se presentaron casos de medición de VSM-ACM que se correspondieran con rangos de anemia severa.

De las pacientes con anemia leve por VSM-ACM solo un recién nacido presentó anemia al nacimiento mientras que el recién nacido de la otra paciente tuvo una hemoglobina en rangos normales al nacimiento, de las 4 pacientes con anemia moderada por VSM-ACM, los 4 recién nacidos tuvieron niveles de hemoglobina en rangos de anemia al nacimiento, y de las 17 pacientes con VSM-ACM normal un recién nacido cursó con anemia al nacimiento. (Tabla 1)

<b>Tabla 1. Relación Entre La Velocidad Sistólica Máxima De La Arteria Cerebral Media Y La Presencia De Anemia Al Nacimiento En Hijos De Madres Rh Negativas</b>						
<b>VSM-ACM (MoM) 3er Trimestre (28-34 SDG)</b>	<b>Interpretación De VSM-ACM</b>			<b>Presencia De Anemia Neonatal</b>		
	<b>Normal</b>	<b>Anemia Leve</b>	<b>Anemia Moderada</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	
1.16	X				X	
1.23	X				X	
1.13	X				X	
1.22	X				X	
1.56			X	X		
1.54			X	X		
1.51			X	X		
0.97	X				X	
0.79	X				X	
0.57	X				X	
1.21	X				X	
0.85	X				X	
1.01	X			X		
1.3		X			X	
1.25	X				X	
1.29	X				X	
1.24	X				X	
0.98	X				X	
1.38		X		X		
0.76	X				X	
1.1	X				X	
1.18	X				X	
<b>Total</b>	22	17	2	3	5	18

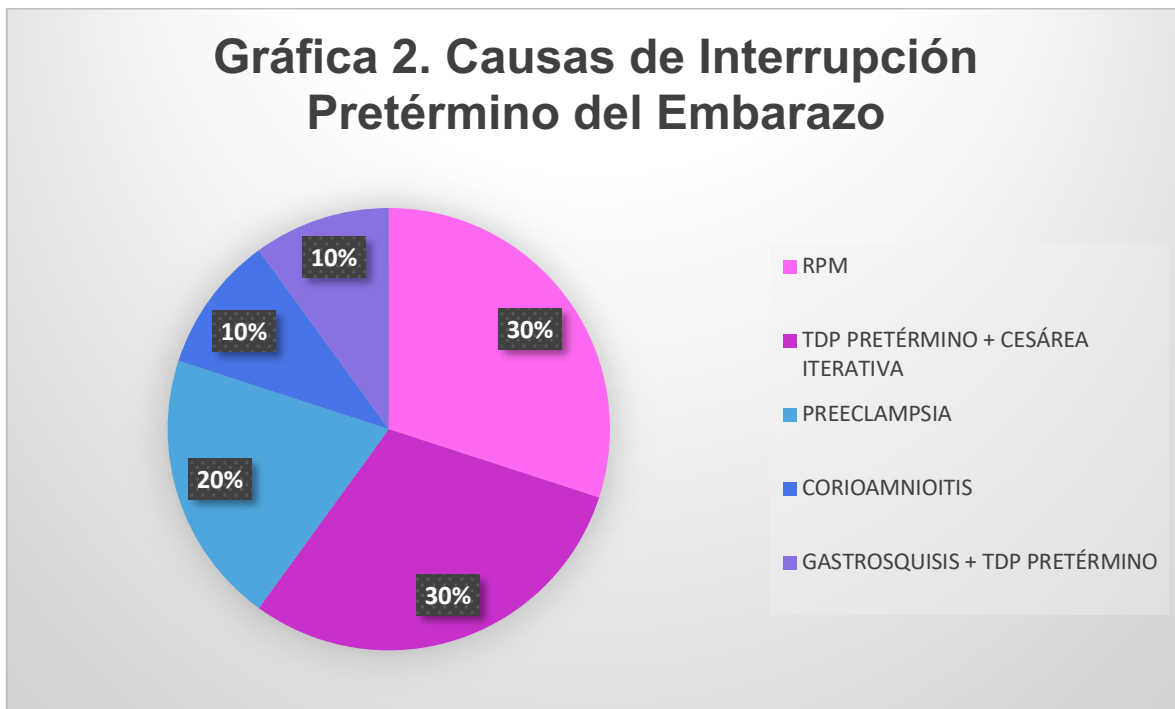
Las 2 pacientes RH negativas aloinmunizadas tuvieron una medición de VSM-ACM que se interpretó como anemia moderada, y ambos recién nacidos presentaron anemia al nacimiento. (Tabla 2)

<b>Tabla 2. Relación Entre La Velocidad Sistólica Máxima De La Arteria Cerebral Media Y La Presencia De Anemia Al Nacimiento En Hijos De Madres Rh Negativas Aloinmunizadas</b>						
<b>VSM-ACM (MoM) 3er Trimestre</b>		<b>Interpretación De VSM-ACM</b>			<b>Presencia De Anemia Neonatal</b>	
		<b>Normal</b>	<b>Anemia Leve</b>	<b>Anemia Moderada</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
	<b>1.56</b>			X	X	
	<b>1.4</b>			X	X	
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>

De las 20 pacientes RH negativas no aloinmunizadas se observó que en 17 de ellas la medición de la VSM-ACM fue normal, con el hallazgo de un recién nacido con anemia y en 3 pacientes se observó que la VSM-ACM se encontraba alterada en rango variable entre anemia leve a moderada y los 3 recién nacidos de estas cursaron con anemia neonatal. (Tabla 3)

<b>Tabla 3. Relación Entre La Velocidad Sistólica Máxima De La Arteria Cerebral Media Y La Presencia De Anemia Al Nacimiento En Hijos De Madres Rh Negativas No Aloinmunizadas</b>						
<b>VSM-ACM (MoM) 3er Trimestre</b>	<b>Interpretación De VSM-ACM</b>			<b>Presencia De Anemia Neonatal</b>		
	<b>Normal</b>	<b>Anemia Leve</b>	<b>Anemia Moderada</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>1.16</b>	X				X	
<b>1.23</b>	X				X	
<b>1.13</b>	X				X	
<b>1.22</b>	X				X	
<b>1.51</b>			X	X		
<b>0.97</b>	X				X	
<b>0.79</b>	X				X	
<b>0.57</b>	X				X	
<b>1.21</b>	X				X	
<b>0.85</b>	X				X	
<b>1.01</b>	X			X		
<b>1.3</b>		X			X	
<b>1.25</b>	X				X	
<b>1.29</b>	X				X	
<b>1.24</b>	X				X	
<b>0.98</b>	X				X	
<b>1.38</b>		X		X		
<b>0.76</b>	X				X	
<b>1.1</b>	X				X	
<b>1.18</b>	X				X	
<b>TOTAL</b>	20	17	2	1	3	18

De las 22 pacientes incluidas en el estudio, 12 (54.5%) pacientes tuvieron un embarazo a término y 10 (45.5%) el embarazo se interrumpió antes de las 37 semanas de gestación, las causas de interrupción del embarazo pretérmino fueron: ruptura prematura de membranas en 3 (30%) pacientes, trabajo de parto pretérmino + cesárea iterativa en 3 (30%) pacientes, preeclampsia 2 (20%) pacientes, corioamnionitis en 1 (10%) y gastrosquisis + trabajo de parto pretérmino 1 (10%) paciente. (Gráfica 2)



## **Discusión.**

La anemia fetal es una complicación grave del embarazo, que si no se detecta a tiempo puede ocasionar hidrops y óbito, además se sabe que la etiología más frecuente sigue siendo la aloinmunización de células rojas.

La aloinmunización consiste en la producción materna de anticuerpos hacia un antígeno de membrana de los hematíes fetales, ausente en la madre (y por tanto de origen paterno), como respuesta a una sensibilización previa. Los hematíes son destruidos por el sistema retículo-endotelial fetal después de producirse una reacción antígeno-anticuerpo.

Existe una gran cantidad de estudios en los cuales se ha demostrado que con una adecuada vigilancia mediante pruebas séricas como lo es el Coombs indirecto y biofísicas como el Doppler de arteria cerebral media, midiendo específicamente el pico sistólico máximo de la misma es factible detectar la presencia de anemia fetal en las madres Rh negativo, que se han aloinmunizado por exposición a antígenos previamente.

Se conoce la importancia de realizar tamizaje en diversas etapas de la gestación, con las pruebas disponibles, como son el Coombs indirecto y la medición de la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media, por lo que es factible detectar de forma intrauterina la presencia de anemia fetal en aquellos fetos que son de riesgo, permitiendo una mayor vigilancia durante la gestación, así como detectar aquellos candidatos a un diagnóstico mediante pruebas invasivas e incluso ofrecerles tratamiento in útero.

La literatura internacional disponible, indica que toda paciente que se encuentre con prueba de Coombs indirecta positiva, en rangos de aloinmunización (titulaciones mayores a 1:16), con candidatas a seguimiento mediante pruebas biofísicas como son la medición de la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media

mediante flujometría Doppler en cada visita, desde el momento del diagnóstico y hasta antes de la semana 34 de gestación, ya que múltiples estudios han sugerido que hay una mayor tasa de falsos positivos después de las 34 semanas de gestación.

Siendo nuestro centro de evaluación y diagnóstico prenatal, el más grande centro de referencia a nivel institucional correspondiente al “ISSSTE” y el tamizaje es factible de realizarse a toda la población de embarazadas con Rh negativo, se estableció como protocolo la medición de la velocidad sistólica máxima, en todas las pacientes embarazadas portadoras de RH negativo, independientemente de si estas presentaban prueba de Coombs indirecto en rangos de aloinmunización o no, hasta antes de la semana 34 de gestación, realizándose además interrogatorio dirigido y perfil TORCH a todas como parte del protocolo de estudio tratando de descartar otras posibles causas de anemia.

Fue factible observar que pacientes que tuvieron prueba de Coombs indirecto negativo, presentaron alteración de la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media fetal hasta en un 15% de los casos y de estas el 100% de sus neonatos presentaron niveles de hemoglobina en rangos de anemia al nacimiento.

Siendo esto un área de oportunidad para poder diagnosticar anemia fetal y ofrecer tratamiento oportuno en aquellas pacientes en quienes no se diagnostica aloinmunización mediante prueba de Coombs indirecto, pero que al momento del nacimiento su neonato se encuentra con hemoglobina en rangos de anemia, lográndose de esta forma prever estos resultados para mejorar la atención de estos neonatos en conjunto con el servicio de neonatología.

Y de las pacientes que se encontraron con prueba de Coombs indirecto positivo, el 100% de ellas presentaron alteración en la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media corroborándose lo que se encuentra descrito en la literatura internacional.

## **Conclusiones.**

El 100% de las pacientes RH negativas aloimmunizadas tuvieron una VSM-ACM alterada compatible con anemia y de estas el 100% tuvieron recién nacidos con anemia al nacimiento, por lo que a todas las pacientes RH negativas aloimmunizadas se les debe realizar VSM-ACM y se debe de tomar biometría hemática al recién nacido, para corroborar este resultado.

El 85% de las pacientes RH negativas no aloimmunizadas tuvieron una VSM-ACM normal y de estas el 5.8% de los recién nacidos cursaron con anemia, el 15% tuvieron una VSM-ACM alterada y de estas el 100% los recién nacidos cursaron con anemia al nacimiento por lo que a pesar de que la gran mayoría de las mediciones de VSM-ACM en pacientes no aloimmunizadas serán normales, se les debe realizar la medición, ya que más de un 20% cursarán con anemia neonatal.

Este estudio permite establecer además un protocolo de seguimiento en las pacientes RH negativo en nuestro departamento de Medicina Materno Fetal, descartando otras causas de anemia fetal y estandarizando la vigilancia con pruebas bioquímicas y biofísicas, ya que contamos con el equipo y el personal capacitado para poder realizar dicho tamizaje y seguimiento, beneficiando a nuestras pacientes con un diagnóstico oportuno, adecuada vigilancia para determinar el momento del nacimiento y la toma de decisiones en conjunto con el servicio de neonatología.



## Referencias Bibliográficas


1. Holmgren, C. & Porter, F.. (2018, March). ACOG Practice Bulletin No. 192: Management of Alloimmunization During Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 131, pp. e82- e90.
2. Borrel, A.. (2014, febrero). Guía Clínica: Isoinmunización, *Hospital Clínic Barcelona*, pp. 1-10.
3. Fuenzalida, J. & Carvajal, J.. (2014), Manejo de la embarazada con isoinmunización por anticuerpos irregulares. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 79, pp. 315- 322.
4. Zipursky, A. & Paul, VK.. (2011, March). The global burden of Rh disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 96, pp. F84- F85.
5. López, N., Rodríguez, R., González, A., & Díez, J.. (2010). Papel de la Medición de la Velocidad Sistólica Máxima en Arteria Cerebral Media en la Isoinmunización Rhesus. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 75, pp. 179-184.
6. Nicolaidis, KH., & Rodeck, CH.. (1992, mayo, 2.), Maternal Serum Anti-D Antibody Concentration and Assessment of Rhesus Isoimmunisation. *BMJ*, 304, p. 1155.
7. Picklesmer, A.H., Oepkes, D., Moise K.J., et al. (2007, November.), Determinants of the middle cerebral artery peak systolic velocity in the human fetus. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 197, pp. 526.e1- 526.e4.
8. Silver, R.M., (2017, august.), ACOG Practice Bulletin No. 181: Prevention of Rh D Alloimmunization. *Obstetrics & Gynecology*, 130, pp. e57-e70.
9. Pretlove, S.J., Fox, C.E., et al. (2009, may, 3.), Noninvasive methods of detecting fetal anemia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 116, pp. 1558-1567.
10. Martinez, R., Lopez, J., et al. (2019, march, 16.), Performance of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity for prediction of anemia in untransfused and transfused fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 54, pp. 722-731.

11. Mari, G., Abuhamad, A.Z., et al. (2005.), Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity Technique and Variability. *Journal Ultrasound Med*, 24, pp. 425-430.
12. Arca, G., Carbonell, X., (2008.), Anemia neonatal. *Asociación Española de Pediatría, Hospital Clinic.*, pp. 362- 371.

## Anexos.

**Anexo 1.** Calculadora Fetal de anemia (Fetal iD v2017 en español), disponible en <https://medicinafetalbarcelona.org/calc/>

medicinafetalbarcelona.org

 fetal iD

Calculadora v2017 en español

Gestational	Preeclampsia 1T
Hernia	Anemia
Doppler	Fetal Growth
Monochorionic Twins	References

### Anemia

**— Cerebral Doppler**

GA (weeks):

GA (days):

MCA PSV:

**Calculate**

Expected PSV:

MoM:

Anemia level:

## Anexo 2. Valores normales de Hemoglobina neonatal.<sup>12</sup>

Tabla I. Valores normales de Hemoglobina en la etapa neonatal			
Semana	RNT	RNP(1,2-2,5Kg)	RNP(<1,2Kg)
0	17,0(14,0-20,0)	16,4(13,5-19,0)	16,0(13,0-18,0)
1	18,8	16,0	14,8
3	15,9	13,5	13,4
6	12,7	10,7	9,7
10	11,4	9,8	8,5
20	12,0	10,4	9,0
50	12,0	11,5	11,0
Hb mínima(media)	10,3(9,5-11,0)	9,0(8,0-10,0)	7,1(6,5-9,0)
Edad del nadir	6-12semanas	5-10semanas	4-8semanas

De H. W. Taesch, R.A. Ballard, C.A. Gleason. *Avery's diseases of the newborn*. Filadelfia: Saunders, 2004.

**RNT:** recién nacido a término. **RNP:** recién nacido pretérmino.