

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



FRECUENCIA DE LA ISOINMUNIZACION EN EL EMBARAZO Y SUS
RESULTADOS PERINATALES CON PROFILAXIS DE INMUNOGLOBULINA
ANTI-D EN EL CENTRO MEDICO ISSEMYM ECATEPEC

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL
DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS
CENTRO MÉDICO ISSEMyM ECATEPEC

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

PRESENTA

M.C. REY IBARRA GERARDO

DIRECTOR DE TESIS

E. EN P. DAVID BLANCO CHÁVEZ

REVISORES DE TESIS

M. EN I.C. JOAQUIN ROBERTO BELTRAN SALGADO
E. EN G.O. JOSÉ LUIS GARCÍA VELASCO
E. EN G.O. CUAUHTÉMOC PELÁEZ AGUILA

TOLUCA, MÉXICO

2014

ÍNDICE

1.	Resumen	3
2.	Abstract	4
3.	Marco Teórico	5
4.	Planteamiento del problema	22
5.	Pregunta de investigación	22
6.	Hipótesis	22
7.	Objetivos	
	7.1 Objetivo General	22
	7.2 Objetivo Específico	22
8.	Material y Método	22
9.	Análisis Estadístico	24
10.	Procedimiento	24
11.	Consideraciones éticas	25
12.	Resultados	26
13.	Análisis de resultados	37
14.	Conclusiones	29
15.	Anexos	29
16.	Bibliografía	32

RESUMEN

La isoimmunización 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. La anemia fetal o neonatal secundaria a una hemólisis de origen inmunológico se ha llamado también Enfermedad Hemolítica Perinatal (EHP) o antiguamente Eritroblastosis Fetal.¹

Desarrollo: Los eritrocitos fetales unidos a los anticuerpos son retenidos en el bazo, determinando una hemólisis extravascular. Esto produce anemia fetal, hiperbilirrubinemia y hepatoesplenomegalia, lo que conlleva a una reducción en la síntesis de albumina con disminución de la presión oncótica y el consecuente desarrollo de hidrops. Si el deterioro persiste se desarrolla acidosis metabólica, insuficiencia cardíaca y muerte.²

Existen diferencias en el plano internacional el enfoque de la profilaxis con suero anti-D, en nuestra región se prefiere la aplicación de una dosis de anti-D (150 µg), ya que es capaz de cubrir más del 90% de las hemorragias feto-maternas. Se administra una dosis intramuscular después de la semana 28 de gestación y otra post parto antes de las 72 horas de producido el mismo. Así mismo también debe recibir una dosis después de cualquier evento capaz de facilitar el pasaje de células fetales a la circulación materna.

El tratamiento en los casos en que no se ha hecho profilaxis incluye, por un lado plasmaféresis y administración de gammaglobulina intravenosa para la madre y transfusión intrauterina de sangre Rh (D) negativo para el feto.²

Conclusión: Los fracasos en la prevención de la isoimmunización se asociaron a condiciones obstétricas agregadas y al incumplimiento de las guías o lineamientos del programa. Agudizando los esfuerzos en diagnóstico, prevención, y eventualmente tratamiento, se logrará el objetivo: lidiar contra una enfermedad que aún en la actualidad continúa amenazando a la población fetal, particularmente, en países en vías de desarrollo. ²

Palabras claves: isoimmunización Rh, prevención, anemia, embarazo.

ABSTRACT

Introduction: Isoimmunization involves the production of antibodies to a native membrane antigen of fetal cells, which is absent in the mother (and therefore of paternal origin), in response to a prior sensitization. The red cells are destroyed by the fetal reticuloendothelial system occur after antigen-antibody reaction. Fetal or neonatal anemia secondary to hemolysis immune origin has also called Hemolytic Disease Perinatal (EHP) or Fetal Eritroblatosis formerly.¹

Development: The fetal erythrocytes bound to the antibodies are retained in the spleen, leading to an extravascular haemolysis. This produces fetal anemia, hyperbilirubinemia and hepatosplenomegaly, which leads to a reduction in albumin with decreased oncotic pressure and the consequent development of hydrops. If the damage persists develops metabolic acidosis, heart failure and the death.²

There are international differences in the approach of prophylactic Anti-D, in our region the application of a dose of anti-D (150 µg) is preferred, who is able to cover more than 90% of fetal hemorrhage - mother. It is given an intramuscular dose after 28 weeks of amenorrhea and again postpartum within 72 hours of occurrence. Also must receive one dose after any event which could facilitate the passage of fetal cells in maternal circulation.

Treatment in cases where prophylaxis has not been included, first plasmapheresis and intravenous administration of gammaglobulin to the mother and intrauterine blood transfusion Rh (D) negative to the fetus.²

Conclusion: Failures to prevent isoimmunization were associated to additional obstetric conditions and to lack of adherence to prevention guidelines

Only straining efforts in diagnosis, prevention, and treatment the goal was achieved: control an illness that even today continues threaten the fetal population, particularly in the developing countries.²

Keywords: Rh isoinmunization, prevention, anemia, pregnancy

MARCO TEÓRICO

Aspectos generales:

La isoimmunización se define como la inmunización de un individuo debido a la formación de isoanticuerpos mediante antígenos obtenidos de otros individuos de su misma especie. Se puede presentar en la especie humana cuando se realizan trasplantes de órganos, transfusiones de sangre no compatible y durante el embarazo lo que produce la enfermedad hemolítica perinatal (EHP), que según el tipo de antígeno, se clasifica en tres categorías:

1. EHP debida a sensibilización por antígenos del sistema Rh.
2. EHP por incompatibilidad ABO.
3. EHP debida a sensibilización por antígenos atípicos: Kidd, Kell, Duffy, etc.³

Se enfatiza la aloimmunización Rh porque sigue siendo la causa principal de muerte perinatal por enfermedad hemolítica. Con respecto a la aloimmunización Rh se analizan los siguientes aspectos: la genética y la bioquímica del antígeno Rh, las causas de la aloimmunización Rh, la utilización de la inmunoglobulina Rh y la evaluación y el tratamiento del embarazo aloimmunizado frente al factor Rh. A lo largo del marco teórico, el tradicional término sensibilización se usa indistintamente con el de aloimmunización.⁴

Genética y bioquímica del antígeno Rh

Nomenclatura

Desde el descubrimiento del antígeno Rh se han propuesto tres sistemas diferentes de nomenclatura. Dos de ellos, el sistema de Fisher-Race y el sistema de Weinet El sistema similar HLA de Rosenfield y cols. se propuso en el año 1962.⁴

Estructura antigénica

El factor Rh es una mucoproteína específica que se encuentra recubriendo los glóbulos rojos, pero que no constituye un antígeno único sino un conjunto antigénico extraordinariamente complejo. En contraposición, los antígenos A y B están presentes en el plasma, secreciones y en muchas otras células aparte de los eritrocitos.³

Teoría de Fisher-Race

Es muy útil para comprender el patrón hereditario del antígeno Rh y el tratamiento clínico de la aloimmunización Rh.⁴

Se considera la presencia de tres *loci* genéticos, cada uno con dos alelos mayores. Los antígenos producidos por estos alelos denominados con las letras

C, c, D, E y e. No se ha encontrado un antisuero específico para el antígeno « d » indica ausencia de un producto alélico discernible. Los dominantes son el C, D y E, y los recesivos c, d y e. Los anticuerpos específicos contra los respectivos antígenos se denominan anti-C, anti-c, anti-D, anti-E y anti-e.⁴

Los genes que codifican estos antígenos se localizan en una pareja de cromosomas distintos a los de otros grupos sanguíneos y cada cromosoma lleva un elemento de cada uno de los tres pares (Cc, Dd, Ee); de tal forma que, los tres elementos forman un triplete de genes que se hereda mendelianamente como una unidad.⁴

El antígeno D es el que tiene la mayor capacidad inmunológica y su presencia califica al individuo portador como Rh positivo. El recesivo d es hipotético porque no se ha descubierto ningún anticuerpo con especificidad anti-d.³

La producción de anti-D, en mujeres Rh negativo, es la causa de la eritroblastosis en fetos Rh positivo. Cerca del 45% de los individuos pueden ser homocigotos para D (DD) y el restante 55% heterocigotos (Dd). Existen algunos individuos que carecen del antígeno Rh y se denominan Rh nulo, lo cual los predispone a cierto grado de anemia hemolítica debido a que presentan membranas eritrocitarias defectuosas.³

Expresión genética

El locus genético para el complejo antígeno Rh se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1. Dentro del locus Rh hay dos estructuras génicas diferentes adyacentes la una de la otra, Rh Cc Ee y RhD. Probablemente, estos dos genes comparten un gen ancestral común dado y son idénticos en más del 95% de sus secuencias codificadas. El primer gen codifica los antígenos C/c y E/e y el segundo codifica el antígeno D.⁴

La expresión del antígeno D se produce si un (heterocigoto) o ambos (homocigoto) cromosomas 1 contienen una secuencia génica normal RhD. Los pacientes D-negativos carecen de la secuencia génica normal RhD en ambos cromosomas. Por lo tanto, no pueden transcribir esa región que es responsable de producir el antígeno D.⁴

Bioquímica e inmunología

Los antígenos Rh de los eritrocitos humanos son polipéptidos en la fase lipídica de la membrana eritrocitaria, distribuidos por la membrana de una manera no aleatoria. Los sitios del antígeno D están separados en un patrón como enrejado a lo largo de la membrana del glóbulo rojo, a una distancia media de 92 nm en los heterocigotos Rh y 64 nm en los homocigotos. Los polipéptidos Rh son polimorfos, con un peso molecular para el antígeno D de aproximadamente 31,900 daltones y para los polipéptidos C(c) y E(e) de 33,100 daltones. La estructura terciaria final y la expresión antigénica de la proteína dependen de su asociación con los lípidos

de la membrana, de manera que en este contexto se puede considerar como un complejo proteína-lípido o proteolípido.⁴

El antígeno D aparece muy pronto en la vida embrionaria, habiéndose demostrado en los glóbulos rojos de un feto de 3 días de edad. La función exacta de los antígenos Rh no se conoce, aunque probablemente jueguen un papel en el mantenimiento de la integridad de la membrana del glóbulo rojo. Los eritrocitos Rh nulo, que carecen de todos los antígenos Rh, tienen varias alteraciones de membrana.⁴

Incidencia de incompatibilidad Rh

La incidencia de la isoinmunización materna al Rh, depende de la frecuencia génica del Rh en la población de estudio. Para México se estima que aproximadamente 1% de la población indígena y cerca de 3% de la población mestiza es RhD negativo. El riesgo para la salud perinatal de las mujeres Rh negativo, ocurre cuando están embarazadas y su feto es Rh positivo. Así, si no se toman las medidas de prevención correspondientes, entre 1 y 2% de estas mujeres resultarán isoinmunizadas en la etapa prenatal; aproximadamente 5-15% presentarán esta alteración, al momento del nacimiento de su bebé, y de 3 a 6% lo harán después de un aborto. No obstante, la amenaza de aborto rara vez se asocia a la isoinmunización, pues en menos de 10% de los casos se documenta hemorragia fetomaternal significativa. Sin embargo, entre 2 y 5% de las pacientes se isoinmunizarán después de una amniocentesis o una aspiración de vellosidades coriónicas. Con la cordocentesis no se tiene establecida con precisión la magnitud del riesgo de sensibilización.

La información sobre la enfermedad hemolítica por anti-D es escasa en México; aunque se sabe que la isoinmunización apenas representa 0.33% de las tasas de mortalidad perinatal, se desconoce su prevalencia. Sin embargo, se tienen informaciones de que en población caucásica la probabilidad de isoinmunización materna con fetos Rh incompatibles ocurre entre 9 y 22% de las mujeres en riesgo.³

Aspectos etiopatológicos

Transfusiones

La transfusión de sangre incompatible era el evento causal más frecuentemente asociado a la isoinmunización Rh. Actualmente es la causa más frecuente de isoinmunización atípica (no-Rh), debido a que la sangre transfundida sólo es compatible para los grupos ABO y Rh.³

Hemorragia transplacentaria

El paso transplacentario de glóbulos rojos fetales Rh positivos, a la circulación de una madre Rh negativo, ocurre en diversas situaciones y con la frecuencia señalada en la siguiente tabla.³

Condición	Porcentaje
Aborto espontaneo	3-4
Aborto inducido	5-6
Embarazo ectópico	<1
Embarazo a término	1-2
Parto a término	14-17
Amniocentesis	1-3
Cesárea	11.5
Remoción manual de placenta	20
Trasfusión de sangre no tipada	90-95

(Nevanlinna 1953.)³

Causas de la aloinmunización Rh

Para que se produzca la aloinmunización Rh durante el embarazo se tiene que dar al menos tres circunstancias:

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

Hemorragia Fetomaterna

El estudio de Cohen y Gustafson han confirmado que los glóbulos rojos fetales pasan a la circulación materna durante el embarazo y el período postparto inmediato. La hemorragia materna de un volumen suficiente para causar aloinmunización es más frecuente en el momento del parto, produciéndose en aproximadamente un 15% a un 50% de los nacimientos. En más de la mitad de estas hemorragias fetomaternas intraparto, la cantidad de sangre fetal que entra en la circulación materna es 0,1 ml o menos. Sin embargo, en un 0.2% a un 1% de casos el volumen estimado de hemorragia fetomaterna es 30 ml o más. Factores clínicos como el parto por cesárea, embarazo múltiple, hemorragia por placenta previa o abruptio, extracción manual de placenta y manipulación intrauterina pueden aumentar las posibilidades de hemorragia significativa

Cantidad es tan pequeñas como 0.1 ml de eritrocitos Rh positivos son capaces de sensibilizar a algunos voluntarios Rh negativos; y alrededor del 3% de las mujeres que tienen 0.1 ml de eritrocitos fetales en su circulación después de un parto con incompatibilidad Rh desarrollan anticuerpos anti-D dentro de los 6 a 12 meses.⁴

En conjunto, alrededor del 16% de las mujeres Rh negativas serán aloinmunizadas por su primer embarazo Rh incompatible (ABO compatible) si no se tratan con inmunoglobulina Rh. La mitad de estas mujeres responden produciendo suficientes anticuerpos anti-D detectables dentro de los primeros seis meses postparto; en las restantes, los anticuerpos anti-D no se detectan hasta el

comienzo del próximo embarazo incompatible. En este último grupo la sensibilización probablemente se produce durante el primer embarazo, pero la respuesta inmune primaria es tan débil que no se desarrollan niveles de anticuerpos que sean detectables. Aunque no todas las mujeres Rh negativas que llevan niños Rh positivos serán sensibilizadas, el riesgo de sensibilización alcanza el 50% después de varios embarazos con incompatibilidad.⁴

En una serie grande publicada por Zuelzer se detectó la hemorragia fetomaterna en el 7% de pacientes en el primer trimestre, en el 16% de las pacientes durante el segundo trimestre y en el 29% en las determinaciones del tercer trimestre. Los resultados de estas hemorragias fetomaternas anteparto dan una tasa global de sensibilización Rh de alrededor de un 1% a un 2% antes del parto. Sin embargo, la sensibilización anteparto raramente se produce antes del tercer trimestre.⁴

Los antígenos fetales Rh están presentes al menos a partir de los 38 días después de la concepción; una hemorragia fetomaterna causante de sensibilización puede producirse a partir de la séptima semana después de la última menstruación.⁴

La amenaza de aborto en el primer trimestre también puede aumentar el riesgo de sensibilización. La hemorragia fetomaterna se puede demostrar en un 11% a un 45% de dichas pacientes. Todas las mujeres Rh negativas no sensibilizadas deben recibir 50 μg de inmunoglobulina Rh dentro de las 72 horas posteriores a haber tenido un aborto espontáneo o inducido en el primer trimestre. Las pacientes del segundo trimestre, 13 semanas o más, deben recibir sistemáticamente la dosis completa de 300 μg .⁴

Respuesta inmunológica materna

Al menos dos características intervienen para que se produzca o no la aloinmunización en la mujer Rh negativa susceptible. Primera, hasta el 30% de las personas Rh negativas pueden ser inmunológicamente «no respondedoras» que no se sensibilizarán, incluso expuestas a grandes volúmenes de sangre Rh positiva. Segunda, la incompatibilidad ABO ejerce un efecto protector contra el desarrollo de sensibilización Rh. Levine y Sterson fueron los primeros en reconocer la asociación entre incompatibilidad ABO y una menor incidencia de lo esperado de sensibilización Rh, de manera que en la actualidad se acepta que la incompatibilidad fetomaterna ABO es parcialmente protectora.⁵

La incompatibilidad ABO disminuye el riesgo de la aloinmunización alrededor de un 1.5% a un 2% después del parto de un feto Rh positivo.

Este efecto es más pronunciado en parejas en las que la madre es del grupo O y el padre del grupo A, B o AB.⁴

Uso de inmunoglobulina Rh

El principio por el cual la administración pasiva de anticuerpos evitará la inmunización por su antígeno específico se denomina *inmunosupresión mediada por anticuerpos* (IMA). En 1963, Pollack y cols. establecieron que 300 μg de inmunoglobulina Rh evitarían eficazmente la aloinmunización de voluntarios

varones que habían recibido 10 ml de eritrocitos Rh positivos. Por la extrapolación de los resultados, Pollack y cols. demostraron que para prevenir la aloinmunización se necesitan 20 µg de inmunoglobulina Rh por mililitro de eritrocitos fetales o 10µ/ml de sangre total. Así, se estableció la regla de que por cada ml de sangre fetal en la circulación materna se deben administrar 10 µg de inmunoglobulina Rh.⁴

La administración de inmunoglobulina Rh dentro de las 72 horas posteriores al parto redujo la aloinmunización a menos del 1.5% en las mujeres Rh negativas que fueron controladas posteriormente en el siguiente embarazo incompatible. Esto representa una disminución de la aloinmunización de 7 a 10 veces en comparación con controles sin tratamiento. Aunque se usaron dosis de inmunoglobulina Rh de 300 µg o más, en estudios posteriores se demostró que la dosis de 100 µg a 150 µg es probablemente adecuada para el uso habitual. El tiempo requerido para alcanzar la respuesta inmune primaria indudablemente varía de un caso a otro y es prudente administrar inmunoglobulinas Rh a las madres oportunamente, tan pronto como sea posible, después del parto. Finalmente, si una madre Rh negativa que es candidata para la profilaxis inmunológica Rh, erróneamente no es tratada dentro de las 72 horas posparto recomendadas, se puede aplicar inmunoglobulina Rh de los 14 a 28 días posparto en un esfuerzo por evitar la sensibilización.⁶

Profilaxis anteparto

Los estudios de Wong demostraron que del 1% al 2% de las mujeres susceptibles se sensibilizaron a pesar de las inmunoprofilaxis Rh posparto. La mayoría de estos «fracasos de la profilaxis» fueron consecuencia de una hemorragia fetomaterna anteparto. En un intento de aclarar este problema, Bowman y cols. realizaron en Canadá un estudio de inmunoprofilaxis Rh administrando 300 µg de inmunoglobulina Rh a las 28 y 34 semanas de gestación. La sensibilización antenatal se redujo del 1.8% al 0.1%. Posteriormente se demostró que 300 µg de inmunoglobulina Rh administrados sólo a las 28 semanas de gestación es prácticamente tan efectiva. La Conferencia de la Universidad McMaster de 1979 revisó grandes estudios y confirmó que la administración anteparto de inmunoglobulinas Rh puede reducir el riesgo de aloinmunización anteparto en más de la mitad. En más de 18,000 casos de control la incidencia de sensibilización anteparto fue de un 1.05%, mientras que en los 10,000 casos tratados fue de tan sólo un 0.17%.¹⁸

A pesar de estos resultados, la profilaxis Rh anteparto es algo controvertida. Hensleigh ha cuestionado la seguridad de la profilaxis con la inmunoglobulina Rh a la madre receptora y feto, ya que no se ha demostrado convincentemente. Sin embargo, décadas de experiencia con la inmunoglobulina Rh no han producido ningún informe sospechoso de efectos adversos y la evaluación sistemática de una gran cohorte de mujeres que recibieron inmunoglobulina Rh no detectó ningún efecto indeseable.

La profilaxis anteparto se ha sometido a un análisis coste-efectividad. Dejando de lado los aspectos éticos de privarse de la profilaxis con inmunoglobulina Rh por preocupaciones económicas, parece que la profilaxis anteparto habitual es mucho más costosa que tratar posteriormente los embarazos sensibilizados. Baskett y

Parsons calcularon que el coste por caso tratado de aloinmunización prevenida fue menos que la mitad del coste por caso tratado, con un 80% de coste terapéutico debido a los cuidados intensivos neonatales.⁴

Mecanismo de acción

El mecanismo preciso de la IMA no se comprende con exactitud. Existen tres teorías: (1) desviación antigénica, (2) inhibición competitiva-bloqueo antigénico, y (3) inhibición central. El mecanismo más probable de la IMA es la inhibición central propuesta por Gorman y desarrollada por Pollack. En esta hipótesis, los eritrocitos fetales cubiertos por la anti-D exógena administrada son extraídos fuera de la circulación por el bazo y ganglios linfáticos. El aumento de las concentraciones locales de anti-D unida al antígeno D parece «suprimir» la respuesta inmune primaria, interrumpiendo la misión de las células B para producir células plasmáticas clónicas productoras de IgG. No se sabe con precisión como afecta esta supresión, pero la unión de complejos antígeno-anticuerpo (complejos anti-D antígeno D) por las células efectoras inmunes produce la liberación de citosinas que inhiben la proliferación de células B específicas para el antígeno. El proceso parece ser dependiente de la presencia del receptor Fc en la IgG, dado que los fragmentos Fab no inhiben la IMA.⁹

Tratamiento de la mujer embarazada Rh no sensibilizada.

En la primera visita prenatal de toda embarazada se debe solicitar el grupo sanguíneo ABO, grupo Rh y determinación de anticuerpos. Es esencial que estas determinaciones se hagan en cada embarazo posterior, dado que un estudio de anticuerpos maternos de un embarazo previo no es una evaluación adecuada. La Asociación Estadounidense de Bancos de Sangre recomienda un segundo estudio de anticuerpos antes de la administración de inmunoglobulina Rh al principio del tercer trimestre, para asegurar que la paciente no ha sido ya sensibilizada produciendo anti-D, pero este segundo estudio es probablemente innecesario desde el punto de vista clínico. Asimismo, es innecesario un estudio de anticuerpos anteparto de las 35 a 36 semanas de embarazo. Cuando la paciente Rh negativa no sensibilizada ingresa de parto, se realiza, habitualmente, un estudio de anticuerpos. Si el estudio de anticuerpos es negativo y el recién nacido es Rh positivo, la paciente debe recibir nuevamente inmunoglobulina Rh.¹⁰

Dado que hasta un 1% de los partos resultan en hemorragia fetomaterna de más de 30 ml (el mayor volumen de sangre fetal cubierto adecuadamente por una dosis estándar de 300 µg de inmunoglobulina), las pacientes Rh con un recién nacido Rh positivo débil se deben estudiar en el posparto inmediato ante una posible hemorragia fetomaterna «excesiva». Para las pacientes con una prueba positiva, se puede cuantificar el volumen de glóbulos rojos fetales en la circulación materna usando la prueba de Kleihauer-Betke. De esta manera se puede calcular la dosis apropiada de inmunoglobulina Rh. Si el volumen de la hemorragia estima superior a 30 ml de sangre total, se debe administrar una dosis de inmunoglobulina Rh calculando a razón de 10 µg/ml de sangre fetal total.¹²

Sin embargo, a veces una mujer previamente tipada como Rh negativa se encuentra inesperadamente durante el embarazo o después del parto, con que es

D positivo. En esta situación, el clínico debe sospechar que el «nuevo» grupo D positivo débil de la paciente, en realidad, se debe a un número grande de células fetales Rh positivas en la circulación materna. Se deben realizar los estudios diagnósticos apropiados y si se demuestra la existencia de hemorragia fetomaterna, la madre debe ser tratada con inmunoglobulina Rh.¹⁶

La profilaxis con inmunoglobulina Rh está indicada en el paciente Rh negativa no sensibilizada en caso de aborto o embarazo ectópico, dado que existe un riesgo significativo de hemorragia fetomaterna.

DOSIS RECOMENDADA DE INMUNOGLOBULINAS Rh	
INDICACION	DOSIS DE (µg) DE INMUNOGLOBULINA Rh
Aborto espontáneo o inducido del primer trimestre	50
Biopsia corial durante el primer trimestre	50
Embarazo ectópico Antes de las 12 semanas de gestación Después de las 12 semanas de gestación	50 300
Amniocentesis o biopsia corial del segundo trimestre u otros procedimientos intrauterinos	300
Traumatismo fetal o muerte fetal en el segundo o tercer trimestre	300
Hemorragia fetomaterna	10 por cada ml de sangre fetal total estimada

ACOG Practice Bulletin 4. Washington, DC, American College of Obstetricians and Gynecologist, 1999.

Una paciente Rh negativa no sensibilizada que tiene sangrado anteparto o sufre una muerte fetal inexplicada en el segundo o tercer trimestre, debe recibir 300 µg de inmunoglobulina Rh y se debe evaluar por la posibilidad de hemorragia fetomaterna masiva.¹¹

La acción preventiva más importante para evitar la sensibilización materna, consiste en: a) detectar la incompatibilidad sanguínea y a la vez identificar el grupo sanguíneo ABO y el RhD; b) identificar la existencia de la isoimmunización mediante la detección de anticuerpos antieritrocitarios irregulares en el suero materno, con la prueba de la antiglobulina indirecta Coombs indirecto y c) aplicar la γ - globulina anti-D junto con la disminución de la tasa de fertilidad.²⁴

Embarazo aloimmunizado al factor Rh: Evaluación del feto

Cualquier paciente con un título de anticuerpos superior a 1:4 se debe considerar sensibilizada y su embarazo debe ser tratado adecuadamente. El objetivo eventual del tratamiento es minimizar la morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. Los

pacientes (fetos) se pueden clasificar aproximadamente en (1) aquellos que es improbable que requieran intervenciones intrauterinas y que puedan ser alumbrados cuando alcanzan la madurez pulmonar y (2) aquellos que es probable que tengan hemólisis moderada o grave y precisen transfusión intrauterina y adelanto del parto. La asignación precisa de la edad gestacional a partir de la fecha de la menstruación y ecografía precoz son cruciales en el tratamiento del embarazo aloimmunizado al factor Rh; programar la amniocentesis, obtención de sangre de cordón umbilical, tratamiento intraútero y parto dependerá de esa edad.²⁵

Determinación del grupo antigénico fetal

En el pasado, se necesitaba determinar el grupo antigénico fetal mediante cordocentesis con análisis de las células sanguíneas fetales de la serie roja. Más recientemente, los avances en genética molecular han hecho posible la determinación del grupo Rh fetal sin análisis directo de los glóbulos rojos fetales. El *locus* Rh del cromosoma 1p34-p36 ha sido clonado y en la actualidad, la reacción de polimerasa en cadena (PCR) permite la determinación del grupo Rh fetal a partir de amniocitos sin cultivar en 2 ml de líquido amniótico, o en tan solo 5 mg de vellosidades coriales.²⁶

Empleando un sistema de cebador único, la tasa de error comunicada es de un 0,4 a un 2,5%. Dada la posibilidad de anemia fetal grave y muerte, es muy importante que un feto Rh positivo no se identifique como Rh negativo. Los autores recomiendan que la sangre paterna se analice simultáneamente con líquido amniótico, usando los mismos cebadores y la técnica de PCR.²⁹

Las experiencias iniciales con el diagnóstico prenatal para determinar el grupo antigénico fetal a partir de sangre materna han sido favorables, estudiando el ADN fetal obtenido a partir de plasma materno y ARNm fetal de sangre materna. También se ha descrito el diagnóstico genético preimplantativo para el tipado del grupo RhD a partir de blastómeras únicas.²⁵

Título de anticuerpos

En el primer embarazo sensibilizado, el nivel de título de anticuerpos anti-D determina la necesidad de amniocentesis. Diferentes autores han notado que la eritroblastosis grave o muerte prenatal no se produce cuando el nivel de anticuerpos permanece por debajo de un cierto «título crítico». Este título varía entre laboratorios, pero habitualmente es de 1:16 o 1:32. Por ejemplo, Freda no encuentra muertes perinatales causadas por enfermedad hemolítica cuando el título anti-D fue de 1:16 o menos. Queenan comunicó una muerte fetal con título anti-D 1:32. Si el título anti-D inicial es menor que 1:8 y si la paciente no tiene historia previa de un niño afectado, el embarazo debe ser seguido con titulaciones anti-D cada dos a cuatro semanas y evaluación ecográfica seriada para controlar el feto.³¹

Cuando los niveles anti-D están por encima del título crítico, una proporción sustancial de fetos no son significativamente anémicos. MacGregor y cols. han intentado determinar si la titulación seriada de anticuerpos pudiera reducir la necesidad de amniocentesis. James y Smith estudiaron una pequeña serie de

pacientes en los que los resultados de la amniocentesis tuvieron un escaso valor predictivo de la anemia fetal. Sin embargo, un aumento de tres veces en el título anti-D identificó los cinco fetos con anemia, mientras que ningún caso que tuviese aumento de dos o menos veces fueron anémicos.³²

Nicolaidis y Rodeck han demostrado una fuerte asociación entre concentración de anti-D y grado de anemia fetal en la muestra obtenida del cordón y ningún feto tuvo anemia moderada o grave si la concentración materna de anti-D fue inferior a 15 UI/ml. Resultados similares fueron observados por Economides y cols.²⁰

Gottvall y cols midieron los títulos y concentraciones anti-D en 93 embarazos sensibilizados al factor Rh y encontraron que los títulos de anti-D inferiores a 1:32 o superiores a 1:1000 fueron potentes predictores de enfermedad leve y grave, respectivamente. En el grupo con niveles de títulos intermedios, sin embargo, la concentración de anti-D predice mejor, dado que el 72% de pacientes con niveles por encima del límite tuvieron enfermedad moderada o grave, en cambio el 78% de pacientes por debajo de ese valor límite tuvieron enfermedad leve. Los autores concluyeron que la medida seriada de las concentraciones anti-D puede disminuir la necesidad de amniocentesis en pacientes con enfermedad Rh.²⁸

En realidad, los títulos pueden permanecer estables a lo largo del embarazo hasta en el 80% de embarazos gravemente afectados. La variabilidad entre los niveles maternos de anticuerpos y gravedad de la enfermedad fetal se explica por el hecho de que la concentración de anticuerpos es sólo uno de los factores que condiciona el grado de anemia.³¹

Historia obstétrica

Una historia bien documentada es una guía muy importante en el tratamiento de la paciente aloinmunizada frente al factor Rh. La enfermedad hemolítica tiende a ser grave o muy grave en embarazos posteriores. Una historia de muerte intrauterina o neonatal previa por enfermedad hemolítica implica un pronóstico especialmente grave.⁷

Como regla general, hay que recordar que si una madre tiene un feto hidrópico, la posibilidad de que el próximo feto incompatible Rh sea hidrópico (si se deja sin tratamiento) será superior al 80%. Sólo ocasionalmente el feto Rh incompatible se verá afectado en menor medida que el feto previo.¹³

Análisis del líquido amniótico

La evaluación del líquido amniótico en la inmunización Rh se basa en las observaciones originales de Bevis, quien demostró que las determinaciones espectrofotométricas de bilirrubina en líquido amniótico se correlacionan con la gravedad de la hemólisis fetal. La bilirrubina en líquido amniótico es un producto final de la hemólisis que alcanza ese fluido primariamente por la excreción en las secreciones pulmonares y traqueales fetales y la difusión a través de las membranas fetales y cordón umbilical. Usando una gráfica semilogarítmica, la curva de densidad óptica del líquido amniótico normal es aproximadamente lineal entre la longitud de onda de 525 nm y 375 nm. La bilirrubina causa una desviación en la densidad espectrofotométrica con un pico en la longitud de onda de 450 nm.

La cantidad de cambio en la densidad óptica desde la línea de 450 nm (el ΔOD 450) se usa como estimación del grado de hemólisis de los glóbulos rojos fetales.¹⁹

Liley ha proporcionado un esquema de trabajo para el tratamiento de los embarazos inmunizados frente al factor Rh usando los valores del $\Delta OD450$ del tercer trimestre. Este autor correlacionó retrospectivamente los valores del $\Delta OD450$ del líquido amniótico con el estado del recién nacido, dividiendo en tres zonas una grafica semilogarítmica del valor de $\Delta OD450$ frente a la edad gestacional. Los fetos sin afectación y aquellos con anemia leve tenían valores de $\Delta OD450$ en la zona I (la zona más baja), mientras que los fetos gravemente afectados estaban en los valores de $\Delta OD450$ de la zona III (la zona más alta). Los fetos en la zona II (zona media) tenían enfermedad que oscila entre leve y grave, indicado primariamente por la tendencia de la bilirrubina determinada en el líquido amniótico. Hay una tendencia normal de la bilirrubina en líquido amniótico para disminuir conforme avanza el embarazo; es decir, los límites de las zonas son descendentes a medida que aumenta la edad gestacional.²⁹

Anteriormente el tratamiento consistía en la inducción del parto temprana, en cambio con el método de Liley se identifican los embarazos que pueden continuar con la seguridad de que no hay gran riesgo de hidropesía ni muerte fetal. De esta manera, en muchos casos se evita la prematuridad yatrógena con reducción de la mortalidad perinatal desde el 22% al 9% a los largo de un periodo de cinco años.¹⁶ Con los estudios adicionales se aclaró que una determinación de $\Delta OD450$ tiene poco valor predictivo de la condición fetal, a menos que el valor sea muy alto o muy bajo 11. Además, dado el amplio rango de gravedad de la enfermedad en la zona media. Liley enfatizó la necesidad de los análisis repetidos del líquido amniótico para establecer la tendencia del $\Delta OD450$. Sin embargo estos métodos de vigilancia ya están en desuso.²⁹

Análisis de sangre fetal

En la década de los 80 se desarrollo el acceso vascular fetal directo mediante fetoscopia y punción de la vena umbilical guiada por ecografía, permitiendo la evaluación precisa del grado de anemia fetal y la trasfusión fetal intravascular.²²

Por entonces, la obtención de sangre fetal era el único método fiable para determinar la presencia del antígeno fetal cuando la cigosidad del padre es desconocida o incierta. Como resultado, la obtención de sangre fetal se considero por muchos como el primer paso en la evaluación del feto con riesgo de enfermedad hemolítica grave.²¹

La adopción del estudio de sangre fetal umbilical como habitual no se ha universalizado por la preocupación de la potencial morbilidad materna y fetal. El procedimiento logra el éxito en más del 95% pero la tasa de pérdidas fetales oscila entre el 0,5% y el 2% por procedimiento. En aproximadamente un 5% de pacientes se produce otro tipo de morbilidad; se han descrito complicaciones como sufrimiento fetal agudo refractario, hematoma del cordón umbilical, amnioitis con síndrome de distrés respiratorio del adulto materno y *abruptio placentae*.²³

En la actualidad la necesidad e cordocentesis para conocer el grupo antigénico fetal se ha obviado por la disponibilidad de análisis de ADN del líquido amniótico. Así, el papel de la obtención de sangre de cordón umbilical en el tratamiento de la

aloimmunización es limitado en la evaluación de los fetos que ya sabe que es antígeno-positivo y que se sospecha que tienen anemia moderada o grave. Dada la dificultad técnica y aumento de riesgos (inmediatos y remotos) asociados con el procedimiento, la obtención de sangre de cordón umbilical se debe usar con cautela y debe ser realizada por personal debidamente entrenado.²²

Ecografía y estudio Doppler

La exploración ecográfica fetal se ha convertido en un método extremadamente importante para el tratamiento del embarazo sensibilizado al factor Rh, primariamente como guía de la amniocentesis, obtención de sangre fetal y trasfusión intrauterina. La ecografía se ha estudiado con el objetivo de identificar los hallazgos morfológicos que pudieran predecir la gravedad de la eritroblastosis fetal y reducir la necesidad de evaluación invasiva. Se ha señalado como indicadores de anemia fetal prehidrópica el polihidramnios, grosor placentario mayor de 4 cm, efusión pericárdica, dilatación de las cavidades cardíacas, hepatomegalia y esplenomegalia crónicas, visualización de las partes de la pared intestinal fetal y dilatación de la vena umbilical.¹⁷

Recientemente, se han utilizado varios parámetros ecográficos y Doppler para evaluar la anemia fetal. Arteria cerebral media - velocidad sistólica máxima (MCA-PSV) ha recibido la mayor atención y se ha demostrado la mayor promesa como un medio no invasivo para detectar la anemia fetal. En un estudio prospectivo multicéntrico, Mari encontró que en 111 fetos en riesgo de anemia debido a isoimmunización por los glóbulos rojos que fueron remitidos por cordocentesis, un valor por encima 1.5 veces la mediana MCA-PSV para la edad gestacional predijeron moderada o grave anemia con una sensibilidad del 100% y una tasa de falsos positivos del 12%.¹⁷

Este estudio incluyó a 33 mujeres con múltiples anticuerpos eritrocitarios o anticuerpos anti-D. Un segundo estudio prospectivo multicéntrico informó sobre 125 fetos con aloanticuerpos maternos conocidos que causan hidropesía. Los autores encontraron que debajo de 35 semanas de gestación la sensibilidad para detectar anemia de moderada a severa fue del 88%, la especificidad fue del 87%, el valor predictivo positivo fue del 53% y el negativo valor predictivo del 98%.¹⁷

Spinnato y cols. concluyeron que la hemoglobina, hematocrito, pO₂, y el contenido de oxígeno pueden influir en cada MCA-PSV, y que alteración en cualquiera de estos parámetros puede cambiar MCA-PSV y alterar su valor predictivo. Un pequeño estudio retrospectivo realizado por Cambell mostró que los fetos con anemia moderada o grave tienen un aumento en los valores de MCA-PSV en comparación con los fetos con anemia leve o sin anemia.¹⁹

Es importante utilizar la técnica correcta en la medición de la MCA-PSV. Las mediciones se efectuarán cuando el feto se está descansando, lo que significa que el bebé no se mueve y no respira.²⁰

En un pequeño estudio retrospectivo realizado por Pereira de 28 embarazos, el uso de Doppler mejoró la sensibilidad (100% frente a 80%), valor predictivo positivo (71% frente a 44%), y tasa de falsos positivos (28% versus 56%) en comparación con la amniocentesis convencional. Los autores llegan a la

conclusión de que tanto la MCA-PSV y el Δ OD 450 son útiles en la predicción de la anemia fetal y que la velocimetría Doppler tiene la ventaja de ser no invasiva.³⁰

Manejo de Isoinmunización Materna

La paciente que presente titulaciones positivas de anticuerpos irregulares, independientemente de su titulación, será considerada como isoinmunizada, aunque no todas requerirán control en una unidad especializada.

El protocolo descrito se refiere y ha sido validado en isoinmunización anti-RhD. En caso de isoinmunización anti-Kell o anti-Rhc comprobada, las definiciones y actitud son las mismas, excepto en la titulación de anticuerpos.

Paciente de bajo riesgo: Títulos bajos ($<1:16$) de anticuerpos irregulares: no asociados con enfermedad fetal o neonatal.¹

Paciente de alto riesgo: Títulos altos ($\geq 1:16$) de anticuerpos irregulares

Presencia de antecedentes de alto riesgo, independientemente de los anticuerpos irregulares o muerte fetal debida a isoinmunización o hidrops fetal en embarazos anteriores o antecedente de anemia fetal/neonatal grave (transfusión in útero o exanguinotransfusión).¹

Isoinmunización anti-Kell (cualquier titulo de anticuerpos se considerara de alto riesgo)

Isoinmunización anti-Rhc (cualquier titulo de anticuerpos se considerara de alto riesgo)

Conducta en la gestante isoinmunizada

Bajo riesgo: La gestación se seguirá en la consulta obstétrica general.

Genotipo fetal RHD: es factible en sangre materna a partir del segundo trimestre. En caso de amniocentesis por otros motivos (evitándose el paso transplacentario) puede determinarse en líquido amniótico.

Fenotipo paterno RhD: Útil para consejo en futuras gestaciones: si es heterocigoto hay un 50% de riesgo de feto RhD (+), si es homocigoto es del 100%. Si fuera RhD(-) no hay posibilidad de feto RhD(+). Los padres Kell (+) han de considerarse heterocigotos.²⁵

Anticuerpos irregulares seriados a las 10, 17, 24, 29, 34 semanas (si $\geq 1:16$ pasar a alto riesgo).

Conducta obstétrica habitual.

Alto riesgo:

La gestación se seguirá en la consulta especializada de Hematología Fetal. El principal objetivo del control es identificar lo mas precozmente la instauración de una anemia fetal.

Estudios de genotipo fetal y fenotipo paterno: En isoinmunización anti-RhD si el feto es RhD (-) no tiene sentido continuar control estricto, por lo que en la primera visita se solicitara:

Genotipo fetal RHD en sangre materna a partir del segundo trimestre

Fenotipo paterno RhD: para consejo de futuras gestaciones

Titulación de anticuerpos irregulares:

Tienen una función fundamentalmente diagnóstica en la isoimmunización anti-RhD. Una vez han superado el nivel crítico (1:16), los títulos siguientes no se utilizarán para las decisiones clínicas. En la isoimmunización anti-Kell no se realizará la titulación, ya que no hay correlación con la anemia fetal.²⁵

Doppler y Ecografía

El estudio Doppler es el método principal de control y seguimiento fetal en la gestante isoimmunizada catalogada como de “alto riesgo” según este protocolo. Periodicidad de realización semanal (a partir de las 18 semanas), determinando:

- Velocidad sistólica en la arteria cerebral media (VS-ACM)
- Presencia de cualquier signo de hidrops o hidrops ya establecido.
- Volumen de Líquido Amniótico

Una vez el feto presente elevación de la VS-ACM o presente signos hidróticos, se considera que existe una alta probabilidad de anemia moderada o grave y que es tributario de cordocentesis para realizarse una eventual transfusión intrauterina. El ILA es un signo orientativo (puede utilizarse para extremar control) pero no condiciona la conducta.²⁸

Metodología de la medición de la VS de la ACM

Feto en reposo y 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 ángulo.

Las ondas (entre 5-10) deben ser similares y medirse el pico sistólico más alto.

Evitar comprimir el cráneo fetal puesto que se puede afectar el espectro del Doppler.

La velocidad de la ACM se expresa en centímetros por segundo (cm/s) y se traduce a múltiplos de la mediana (MoM) de acuerdo a la tabla de Mari. También puede expresarse en desviaciones estándar.

Se recomienda repetir en tres ocasiones y utilizar el promedio para el cálculo final.³²

Cordocentesis

Indicada hasta las 35.6 semanas, ante la sospecha de anemia fetal moderada o grave para realizar un hemograma fetal:

- VS-ACM > 1.5 MoM
- Feto hidrótico

Transfusión intrauterina

Se indica transfusión intrauterina si la hemoglobina fetal se encuentra por debajo de -4 SD para la edad gestacional (anemia moderada). Valorar transfusión en anemia leve ($Hb < -2$ SD o $Hto < 30\%$).²⁹

Metodología de la transfusión intrauterina

Se solicita sangre el día antes al banco de sangre y se extrae sangre materna para pruebas de compatibilidad. La sangre tiene que ser del grupo 0-negativo, compatible con cualquier anticuerpo presente en el suero de la madre, proveniente de donante seronegativa para CMV, desleucocitada por filtración, irradiada y concentrada a un hematocrito situado entre el 75- 85%.

Antibiótico de rutina (cefazolina 2g intravenoso en suero de 100 mL) y maduración fetal entre 28-32 semanas de gestación.

Previamente a la cordocentesis se prepara la vía de infusión de la sangre. La vía de salida de la bolsa de sangre se conecta distalmente a una llave de 3 pasos, con un alargue que se conecta a la aguja de punción. El paso del medio de la llave se conectara a una jeringa de 10 mL que servirá alternativamente para aspirar la sangre de la bolsa y para infundirla en el torrente sanguíneo fetal.

Inmovilización fetal (vecuronio 0.1 mg/Kg peso fetal)

Se realizara cordocentesis intentando acceder a la vena umbilical y, si es factible, en su trayecto intrahepático (menos complicaciones siempre que el feto este inmóvil). Se tiene que tener en cuenta que, en placentas anteriores, la punción transplacentaria facilita el procedimiento pero agrava el grado de isoimmunización. Hemograma fetal en el primer mL de sangre fetal en EDTA, asegurándose de que no esté diluida en líquido amniótico. Determinación del grupo fetal y Coombs en el segundo mL de sangre en el Banco de sangre.³¹

Se indica transfusión intrauterina si la Hb fetal se encuentra por debajo de -4 SD para la edad gestacional (anemia moderada). Valorar transfusión en anemia leve ($Hb < -2$ SD o $Hto < 30\%$).

Se calcula la cantidad de sangre a transfundir a partir de la volemia fetal esperada en función de la edad gestacional multiplicada por un factor determinado por los hematocritos del feto y del donante.

Transfusión de sangre bajo control ecográfico continuado. La entrada de la sangre en el torrente circulatorio fetal se visualiza como burbujas en la ecografía. Durante los periodos en los que no se infunde sangre se tiene que controlar la FCF.

En caso de anemia severa (hidrops fetal) se tiene que valorar la conveniencia de transfundir una cantidad inferior a la requerida para evitar una descompensación hemodinámica por hipervolemia y completar la transfusión en una semana.

Comprobación del hematocrito final, después de infundir 2 mL de suero fisiológico por la aguja.

NST post-procedimiento a partir de las 28 semanas.³¹

Seguimiento del feto transfundido e indicación de nuevas transfusiones

Valoración semanal por la Unidad de Hematología Fetal.

Control de VS- ACM y ecografía semanal.

Realización de NST semanalmente (a partir de las 28 semanas).

Indicación de nueva cordocentesis (fetos de <36 semanas de gestación): en general la caída de hematocrito fetal es de 1% diaria después de la primera transfusión, pero varía notablemente en las siguientes, por tanto la decisión de nueva transfusión se tomara en base a una combinación de:

- VS-ACM: después de una primera transfusión se utiliza el mismo cut-off (1.5MoM)
- Estimación de caída de Hto fetal en un 0.9% diario después de 2 transfusiones y del 0.6% después de 3 transfusiones.

Finalización de la gestación en gestante isoimmunizada de alto riesgo.

a) Indicación

- Fetos transfundidos: 36-38 semanas: el momento exacto de finalización tendrá en cuenta el intervalo de transfusión (en base al comportamiento previo en transfusiones anteriores) y las pruebas de bienestar fetal.

- Fetos no transfundidos:

En general a las 38 semanas.

Si existe riesgo de anemia moderada o grave (VS-ACM > 1.50 MoM o hidrops) a partir de las 36 semanas (antes cordocentesis y eventual transfusión).

b) Vía del parto

- Sospecha de anemia moderada o leve (con o sin transfusión previa), no existe contraindicación para el parto vaginal, pero se tendrán en cuenta:

- Condiciones obstétricas.

- Requiere vigilancia con monitorización continua y control bioquímico fetal.

- Sospecha de anemia fetal grave (NST no reactivo persistente o patrón sinusoidal o presencia de hidrops): se considera la cesárea como vía de elección.²⁶

Situaciones especiales

Antecedente de hidrops fetal o muerte fetal antes de las 20 semanas

Son casos de alta complejidad debido a la temprana aparición de la anemia fetal, cuando los procedimientos de transfusión intrauterina son más difíciles y arriesgados. Todos los casos serán individualizados pero se tendrán en cuenta los siguientes aspectos:

- Determinación genotipo fetal.
- Se valorara de forma individualizada la posibilidad de plasmaféresis e inmunoterapia. En semana 10 dos plasmaféresis de 2000 mL a días alternos seguido de gammaglobulinas a dosis de 0,4 gr por kilo de peso/día x 5 días. En caso necesario se repetirá la plasmaféresis y las gammaglobulinas en tres semanas.
- Amniocentesis para espectrofotometría delta DO450 entre las semanas 14 a 18 y proyección en Grafica de Queenan.
- Seguimiento con VS-ACM desde la semana 18 de gestación
- Cordocentesis y eventual transfusión en caso de VS-ACM alterada (mayor riesgo si es antes de las 20 semanas)¹⁵

Gestación > 35 semanas con diagnóstico reciente

A partir de las 35 semanas (especialmente en diagnóstico tardío y malos antecedentes) la VS-ACM pierde especificidad. Se puede realizar amniocentesis y espectrofotometría del líquido amniótico a 450nm.¹⁵

Isoinmunizaciones no anti-RhD

El manejo de las isoinmunizaciones anti-Kell (K1) y anti-Rhc es el mismo que en la isoinmunización anti-RhD, sin tener en cuenta la titulación de los anticuerpos y, por lo tanto, todas se consideran de alto riesgo de anemia fetal. Las isoinmunizaciones anti-RhE tienen un riesgo intermedio de anemia fetal. Las isoinmunizaciones por otros anticuerpos son, en principio, siempre de bajo riesgo de anemia fetal, aunque es recomendable realizar una consulta con la Unidad de hematología fetal para valorar el riesgo.²⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los resultados perinatales en la isoimmunización al Rh necesitan frecuentemente de hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales debido a problemas respiratorios, hemolisis y otras afecciones que se les presentan. En un hospital de tercer nivel como el nuestro es más frecuente la atención del recién nacido y madres con estas alteraciones, sin que hasta el momento se le dé una atención específica a este problema de salud. El apoyo médico para la atención en el control prenatal y postnatal ejercido al binomio ha permitido que éstos logren obtener protección con la profilaxis y las medidas de contención para evitar riesgos fetales y una adecuada evolución.

La finalidad de realizar el presente estudio, es la de determinar la frecuencia con que se atiende a las pacientes con riesgo de isoimmunización al Rh.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de la isoimmunización en el embarazo y sus resultados perinatales con profilaxis de inmunoglobulina anti-D en el Centro Médico ISSEMyM Ecatepec?

HIPÓTESIS

En el Centro Médico ISSEMyM Ecatepec existe una alta de frecuencia de isoimmunización en el embarazo al Rh

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la frecuencia de isoimmunización al Rh y sus resultados perinatales en el Centro Médico ISSEMyM Ecatepec en un periodo de 5 años.

OBJETIVO ESPECÍFICO

- Identificar los factores de riesgo de los recién nacidos con isoimmunización al Rh en el Centro Médico ISSEMyM Ecatepec.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de trabajo

Derechohabientes del servicio de Perinatología del Centro Médico ISSEMyM Ecatepec, atendidas en el periodo de marzo del año 2009 a marzo del año 2013.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Derechohabientes del ISSEMyM

Control prenatal en el Centro Médico ISSEMyM Ecatepec

De cualquier edad

Con RhD negativo

Antecedente de embarazo que haya recibido inmunoglobulina anti D como profilaxis

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Productos con factores de riesgo agregados (trastorno cardiaco, cromosomopatía, etc.)

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con expediente incompleto

DISEÑO EXPERIMENTAL

El presente estudio retrospectivo , observacional, longitudinal.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyen en el estudio a 21 pacientes a conveniencia.

GRUPOS DE ESTUDIO

Pacientes embarazadas con RhD negativo

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES DE ESTUDIO	CONCEPTUAL	OPERACIONAL	CATEGORIA	UNIDAD DE MEDICIÓN
Isoinmunización al Rh	Proceso por el cual la madre desarrolla anticuerpos en respuesta al contacto con el antígeno que expresa los hematíes del feto	Contacto del binomio madre hijo del factor Rh diferente	Cualitativa	Presente o ausente
Resultados perinatales	Efecto de alguna causa o condición, evidenciado en el feto durante el embarazo desde las 22 semanas de gestación hasta los 7 días de nacimiento	Resultado en el producto de isoinmunización o de ausencia del mismo.	Cualitativa	Sanos , Hidrops Imune , Enfermedad hemolítica del recién nacido, Kernicterus, Muerte fetal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se recabaron y concentraron en la Hoja estadística de Excel 2007 y de los datos obtenidos se obtuvieron medidas de tendencia central. Media, moda, mediana.

PROCEDIMIENTO

1. Se inicio la búsqueda de mujeres embarazadas Rh negativas y los resultados perinatales así como las comorbilidades asociadas por medio de banco de datos y libretas del servicio de perinatología, unidad de cuidados intensivos neonatales y de la unidad toco quirúrgica, así como de los expedientes de las pacientes y de sus recién nacidos.
2. Se busco en el expediente clínico de cada paciente datos como la edad, número de gestaciones, resultados de Coombs indirecto y directo, aplicación de inmunoglobulina anti D en embarazos previos, aplicación de

inmunoglobulina anti D en embarazo actual de manera prenatal o postnatal, factores de riesgo para hemorragia obstétrica, comorbilidades asociadas más frecuentes, resultados perinatales y causas de fallecimiento.

3. Se realizó recolección de datos por medio de base de datos en Excel 2007 y 2012
4. Posteriormente de esta base de datos se dividió a cada uno de las pacientes en tablas de acuerdo a su edad, hemotipo, número de gestación, antecedente de aplicación o no de inmunoglobulina anti D, número de nacimientos de recién nacidos hijos de madres Rh negativo, número de pacientes isoimmunizadas.
5. Posteriormente de todos los recién nacidos con muerte perinatal se catalogo las principales comorbilidades asociadas a la isoimmunización materno fetal al Rh entre ellas: Enfermedad hemolítica del recién nacido, Hidrops.
6. Se determinó la frecuencia de cada una de las comorbilidades asociadas a este grupo de edad.
7. Se determinó la frecuencia de profilaxis con Inmunoglobulina anti D en embarazos previos.
8. Termina la participación de los expedientes en el estudio

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio no implica riesgo para la mujer embarazada ya que solo se obtuvieron datos de los expedientes clínicos. Se tomó en cuenta a la Declaración de Helsinki y se realiza el estudio posterior a obtener la aceptación del Comité de Ética y de Investigación Hospitalaria.

RESULTADOS

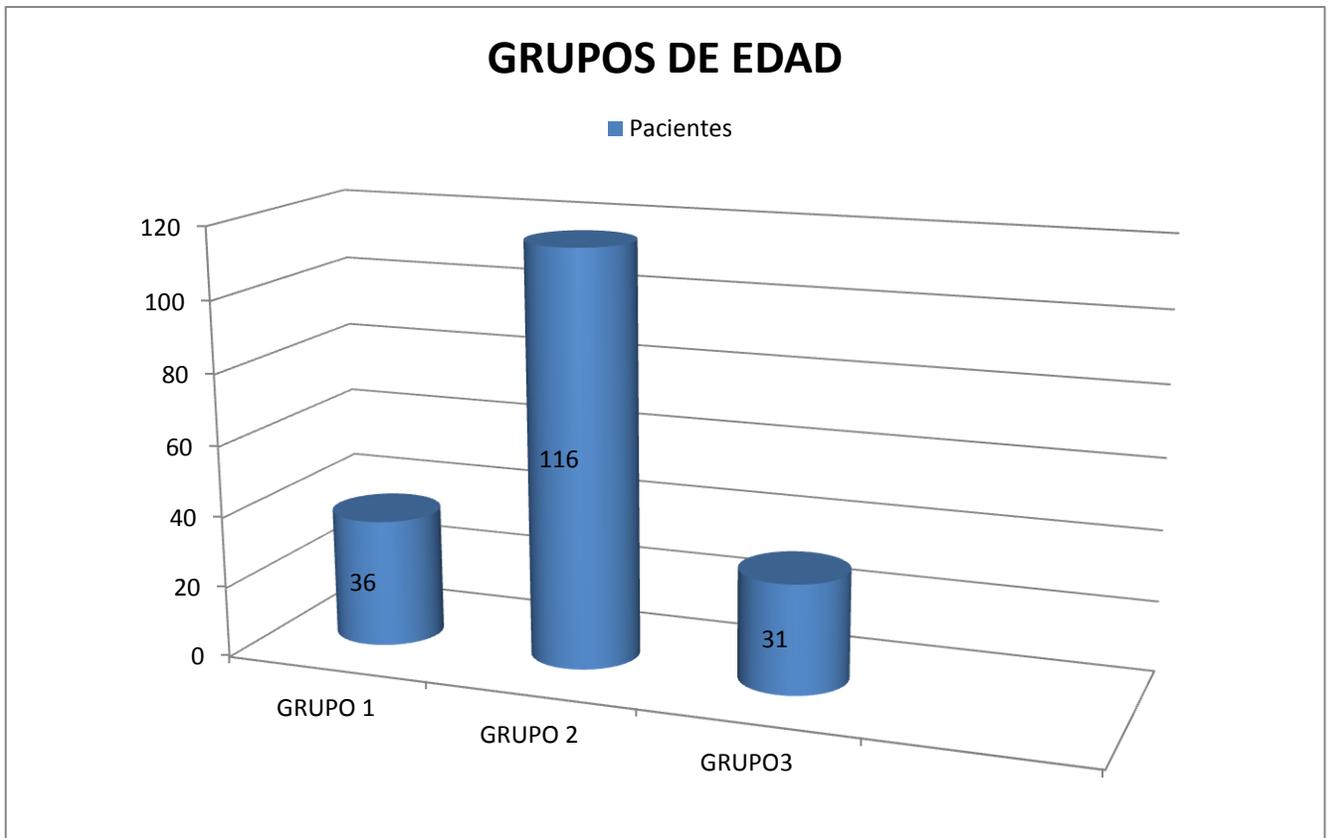
En el presente estudio se recabaron los siguientes datos, se capturaron 183 pacientes, encontrándose rango de edades de 15 años como mínimo y máximo de 39 años de edad, siendo el promedio de edad de 26.12 años, con una moda de 29 años, con una mediana de 26 años.

Tabla 1. Edades de la población estudiada

	GRUPO 1 (15 - 20 años)	GRUPO 2 (21 - 30 años)	GRUPO 3 (31 - 39 años)
No. Pacientes	36	116	31

FUENTE: Expedientes y Censo Perinatología Centro Médico ISSEMyM Ecatepec

Gráfica 1. Grupos de edad.



FUENTE: Tabla 1

Se realizó una revisión de 5 años, en cuyo lapso de tiempo se atendieron de primera vez a 4944 pacientes de los cuales hubo 202 pacientes RhD negativo solo se incluyeron a 183 pacientes RhD negativo, las 19 restantes fueron excluidas del estudio por tener expediente incompleto.

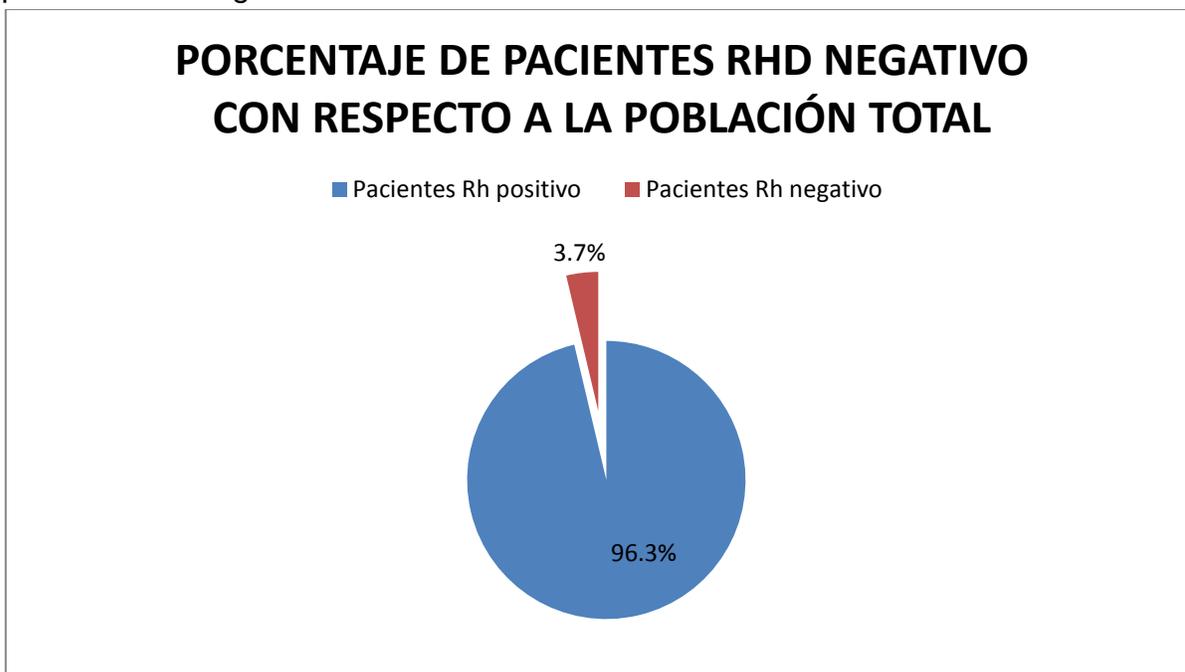
Como se observa en la tabla y gráfica 1.

Tabla 2. Porcentaje de pacientes RhD negativo con respecto a la población total

	No.	Porcentaje
Total de pacientes de primera vez	4944	100
Pacientes Rh negativo	183	3.7

FUENTE: Expedientes y Censo Perinatología Centro Médico ISSEMyM Ecatepec

Gráfica 2. Total de la población atendida por primera vez y porcentaje de pacientes Rh negativo



FUENTE: Tabla 2

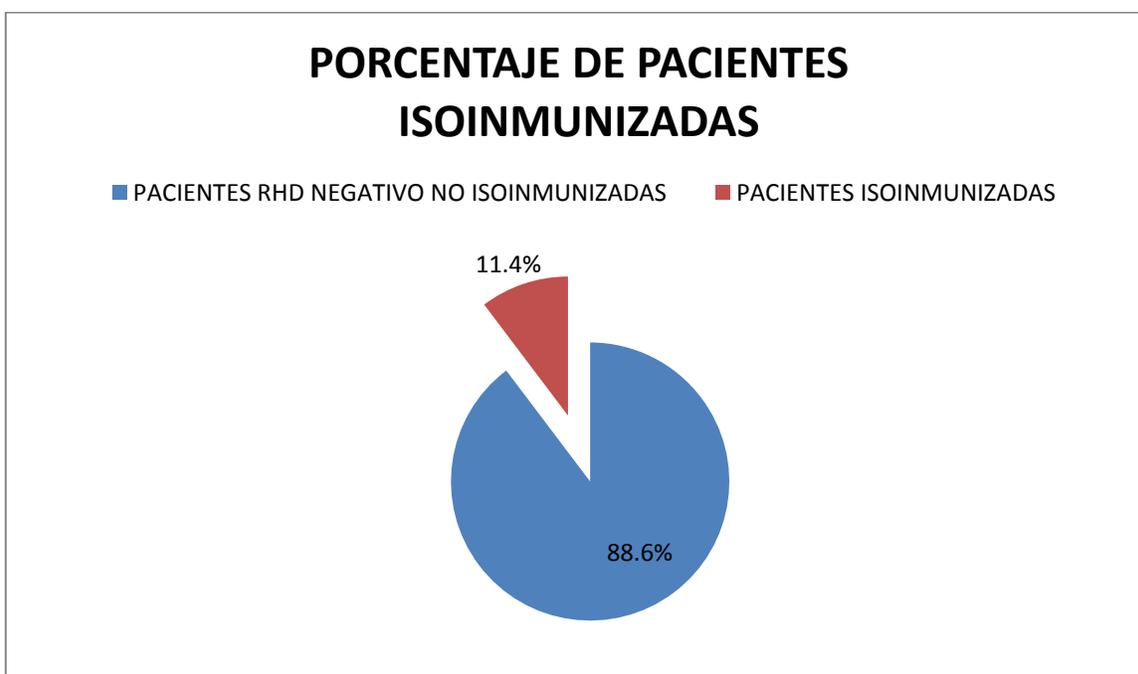
De las 183 pacientes RhD negativo atendidas en nuestro estudio se encontró que el 11.4% presento títulos elevados compatibles con isoimmunización.

Tabla 3. Número de pacientes isoimmunizadas

	No.
Pacientes RhD Negativo	183
RhD negativo isoimmunizadas	21

FUENTE: Expedientes y Censo Perinatología Centro Médico ISSEMyM Ecatepec

Gráfica 3. Porcentaje de pacientes isoimmunizadas con respecto a pacientes RhD negativo



FUENTE: Tabla 3

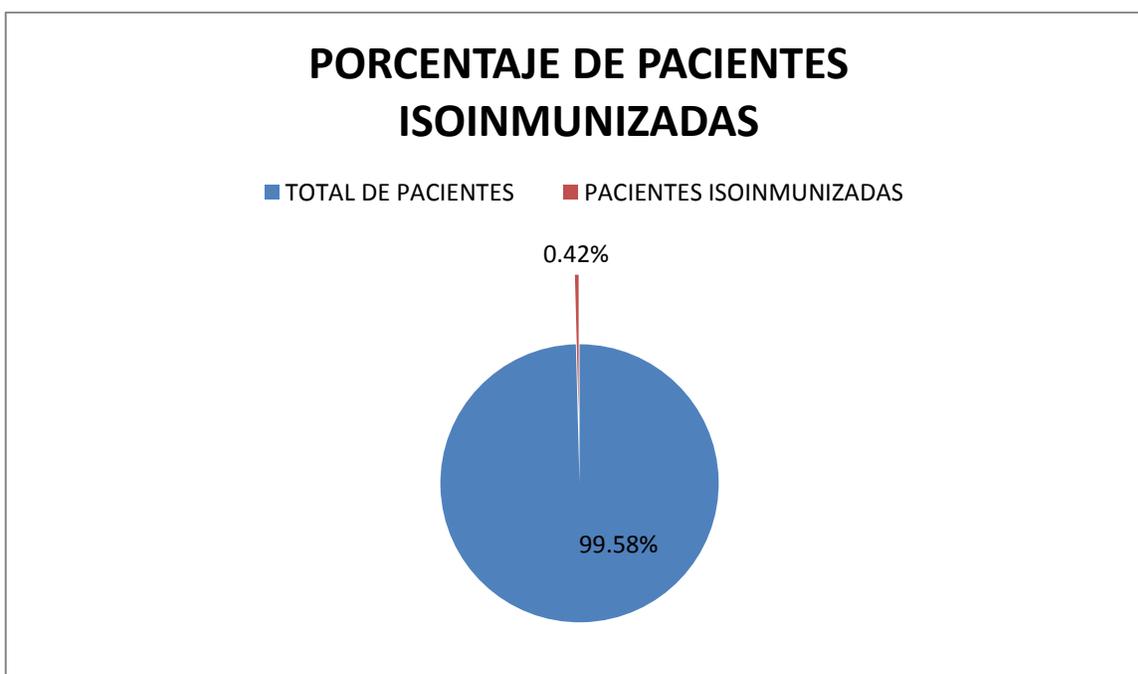
Del total de pacientes atendidas 4944 en el lapso de tiempo se encontró que el 0.42% de las pacientes presento títulos elevados compatibles con isoimmunización al RhD.

Tabla 4. Número de pacientes isoimmunizadas

	No.
Total de pacientes atendidas	4944
RhD negativo isoimmunizadas	21

FUENTE: Expedientes y Censo Perinatología Centro Médico ISSEMyM Ecatepec

Gráfica 4. Porcentaje de pacientes isoimmunizadas con respecto al total de pacientes atendidas



FUENTE: Tabla 4

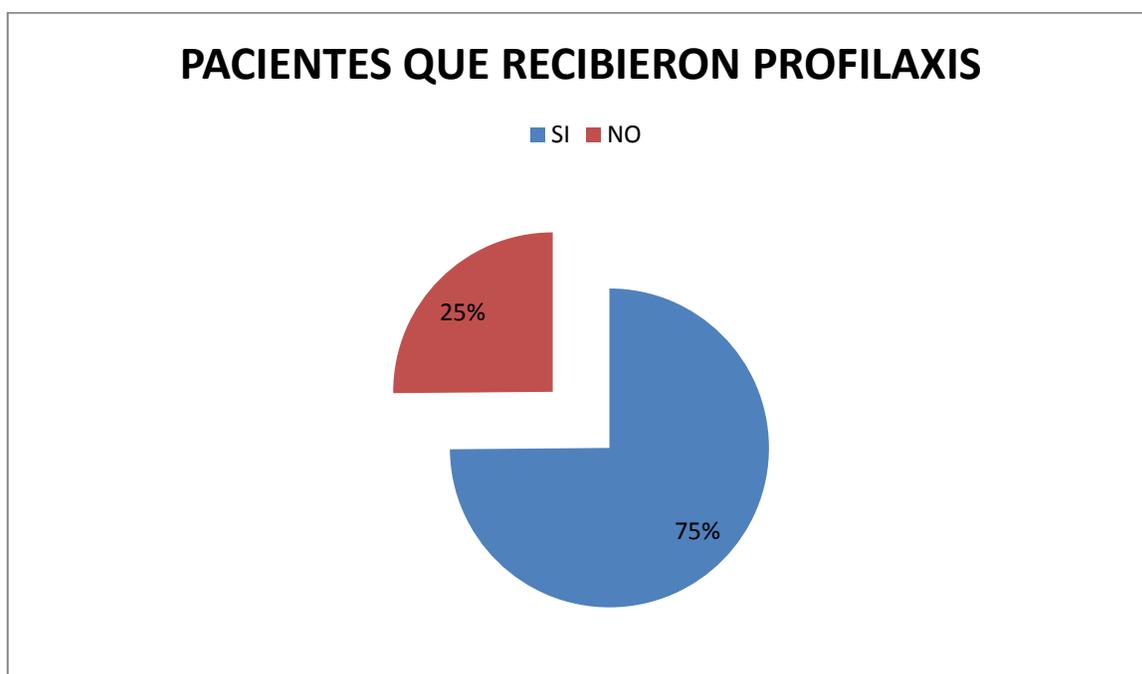
De las 183 pacientes RhD negativo se aplicó profilaxis con inmunoglobulina anti D en nuestro instituto a 137 pacientes, lo que corresponde al 75%. De las 46 pacientes restantes la causa de que no se haya aplicado la inmunoglobulina se debió a que no contaba con indicación para su aplicación.

Tabla 5. Número de pacientes que recibieron profilaxis.

Pacientes RhD negativo	183
Pacientes RhD negativo que recibieron profilaxis	137

FUENTE: Expedientes y Censo Perinatología Centro Médico ISSEMyM Ecatepec

Gráfica 5. Porcentaje de pacientes RhD negativo que recibieron profilaxis con inmunoglobulina anti D.



FUENTE: Tabla 5

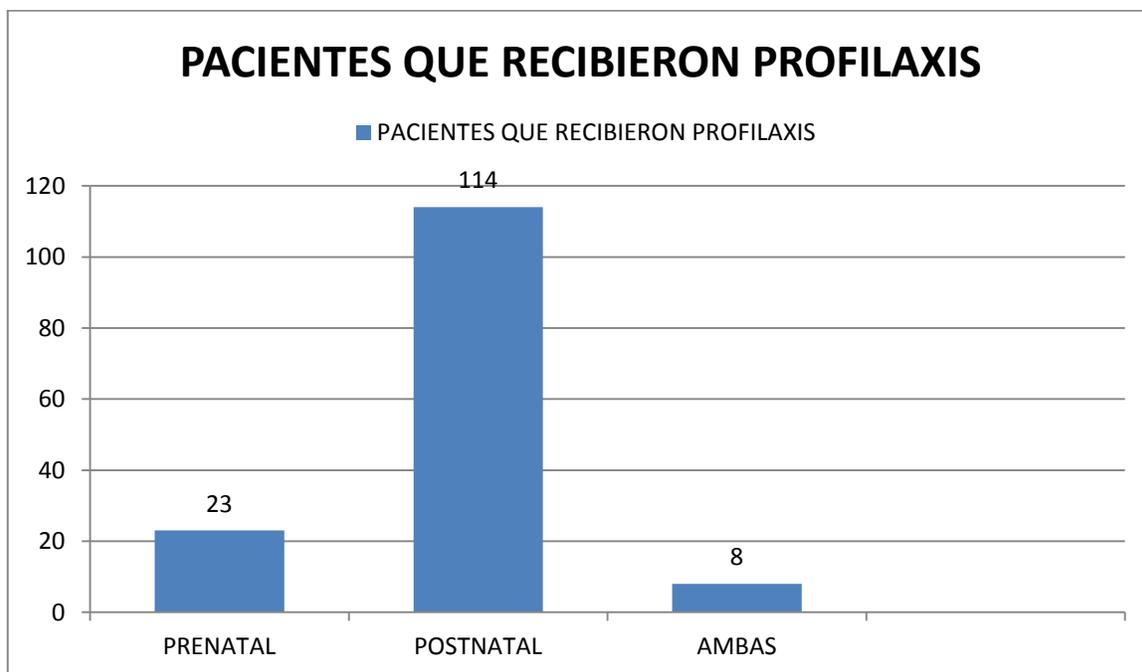
De las 137 pacientes RhD negativo que recibieron profilaxis con inmunoglobulina anti D en nuestro instituto, a 23 pacientes se les aplicó profilaxis prenatal, a 114 pacientes se les aplicó postnatal y a 8 pacientes se les aplicó ambas.

Tabla 6. Número de pacientes que recibieron profilaxis.

Pacientes RhD negativo que recibieron profilaxis	137
Profilaxis prenatal	23
Profilaxis postnatal	114
Ambas	8

FUENTE: Expedientes y Censo Perinatología Centro Médico ISSEMyM Ecatepec

Gráfica 6. Número de pacientes RhD negativo que recibieron profilaxis con inmunoglobulina anti D prenatal, postnatal y ambas.



FUENTE: Tabla 6

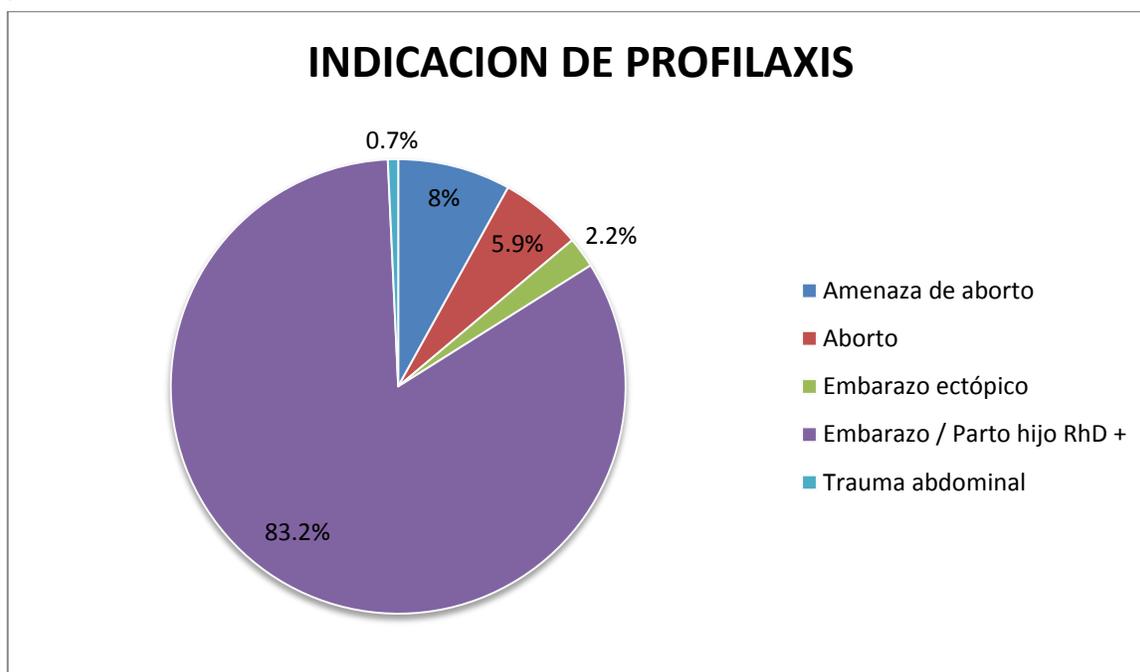
De las 137 pacientes que recibieron profilaxis con aplicación en nuestro instituto el 83.2 % se aplico a pacientes con nacimiento hijo Rh positivo, 8 % por amenaza de aborto, 5.9 % por aborto, 0.7 % por trauma abdominal y 2.2 % por embarazo ectópico.

Tabla 7. Causas de aplicación de profilaxis.

Amenaza de aborto	11
Aborto	8
Embarazo ectópico	3
Embarazo / Parto de hijo RhD +	114
Trauma abdominal	1

FUENTE: Expedientes y Censo Perinatología Centro Médico ISSEMyM Ecatepec

Gráfica 7. Porcentaje de las diferentes causas de aplicación de inmunoglobulina anti D.



FUENTE. Tabla 7

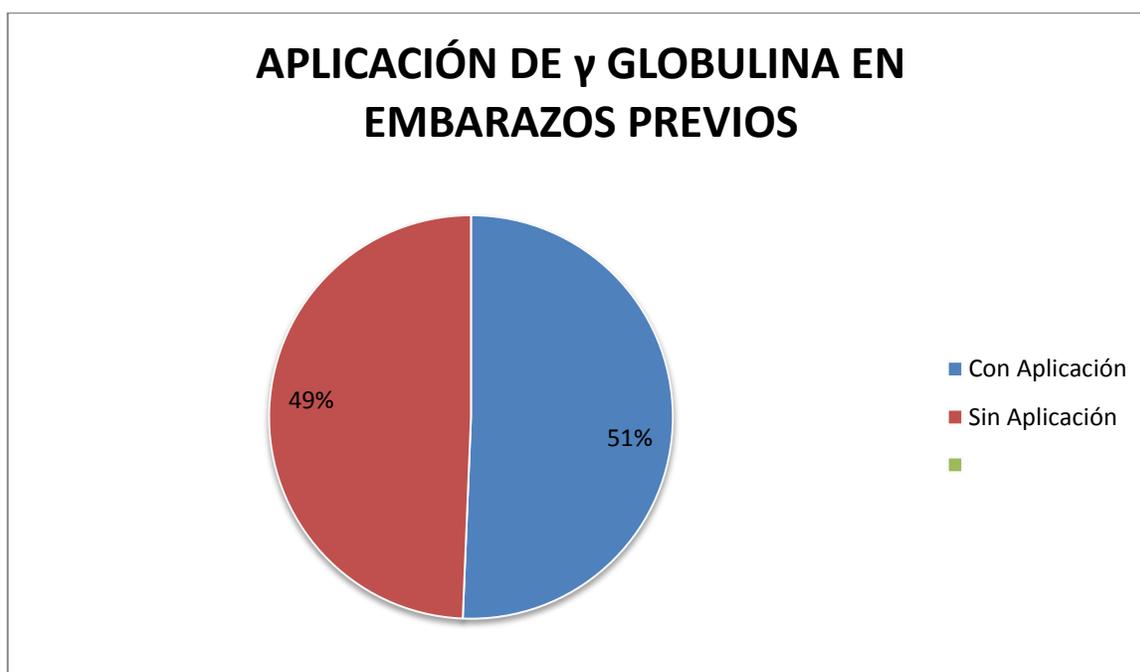
De las 183 pacientes RhD negativo solo 154 pacientes tuvieron antecedente de embarazo previo, el 51% de estas pacientes tuvo antecedente de aplicación de inmunoglobulina anti D como profilaxis y 49% no recibió inmunoglobulina.

Tabla 8. Pacientes con antecedente de embarazo previo y aplicación de inmunoglobulina como profilaxis.

	No. De Pacientes
Pacientes RhD negativo con embarazo previo	154
Antecedente de aplicación con inmunoglobulina en embarazo previo	78
Pacientes que no recibieron inmunoglobulina en embarazo previo	76

FUENTE: Expedientes y Censo Perinatología Centro Médico ISSEMyM Ecatepec

Gráfica 8. Porcentaje de aplicación de inmunoglobulina en embarazos previos a mujeres embarazadas RhD.



FUENTE. Tabla 8

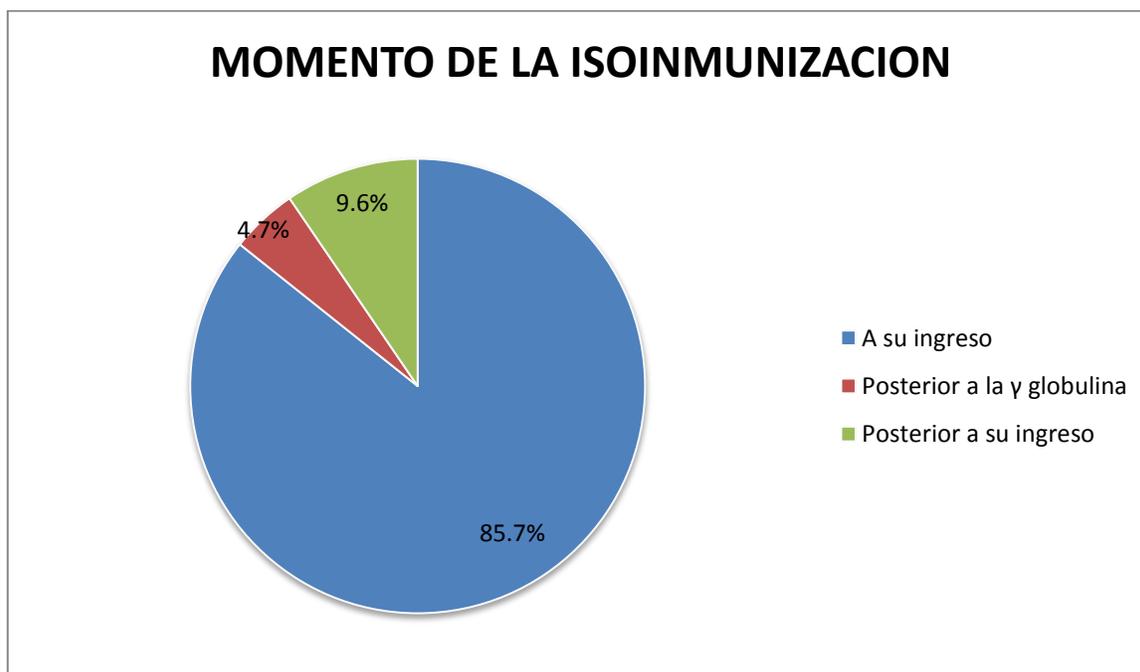
De las 21 pacientes Rh negativo isoinmunizadas, 18 (85.7%) ya se encontraban isoinmunizadas desde su ingreso a nuestro hospital. En 1 caso (4.7%) se pudo demostrar que la isoinmunización ocurrió a pesar de que esta mujer recibió profilaxis con inmunoglobulina anti D. Por último en 2 casos (9.6%), los estudios iniciales en el rastreo de anticuerpos antieritrocitarios resultaron negativos, durante el curso del seguimiento institucional, se reconoció la presencia de anticuerpos antieritrocitarios anti D, motivo por el cual ya no fueron candidatas a la aplicación de la inmunoglobulina anti D.

Tabla 9. Momento en que se documentó la isoinmunización

	No.	%
A su ingreso	18	85.7%
Posterior a la γ globulina	1	4.7%
Posterior a su ingreso	2	9.6%

FUENTE: Expedientes y Censo Perinatología Centro Médico ISSEMyM Ecatepec

Gráfica 9. Porcentaje de los diferentes momentos donde se dio la isoinmunización



FUENTE. Tabla 9

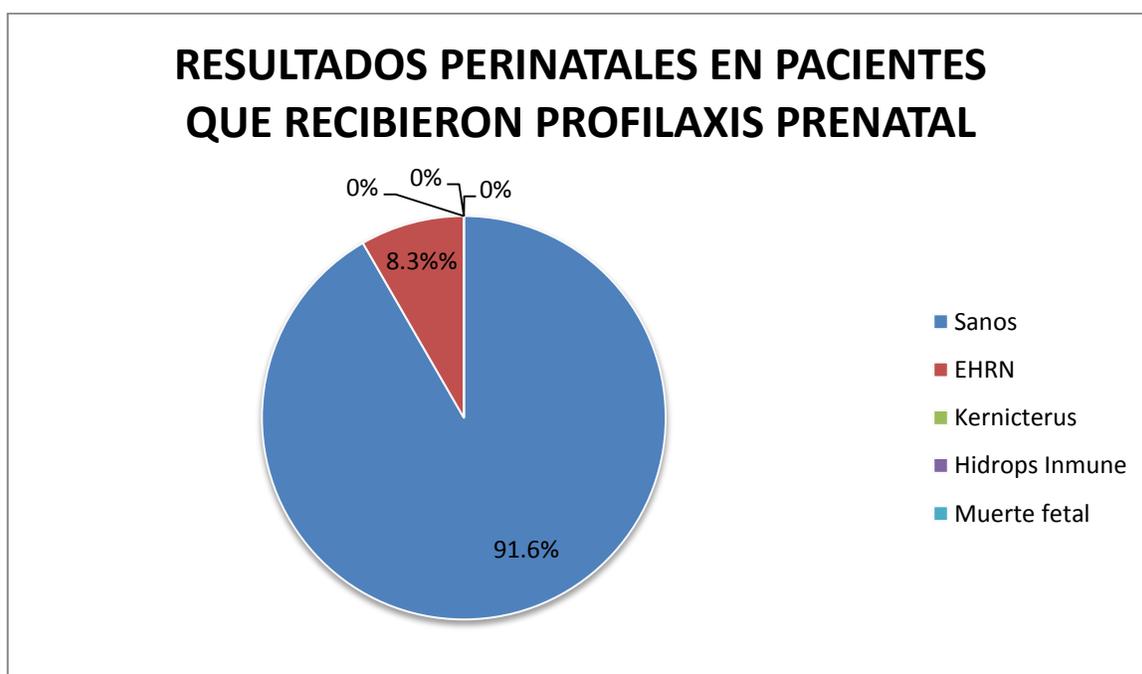
De las 137 pacientes que recibieron profilaxis con inmunoglobulina anti D, 23 de ellas recibieron profilaxis prenatal. En este grupo de pacientes se observó que solo 12 pacientes pudieron concluir el embarazo, ya que 8 pacientes de las 23 pacientes cursaron con aborto y 3 más con embarazo ectópico. De las restantes se obtuvieron los siguientes resultados perinatales.

Tabla 10. Resultados perinatales con profilaxis antenatal

Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido	1
Hidrops Inmune	0
Kernicterus	0
Muerte Neonatal	0
Sanos	11

FUENTE: Expedientes y Censo Perinatología Centro Médico ISSEMyM Ecatepec

Gráfica 10. Porcentaje en los resultados perinatales de recién nacidos de madres que recibieron profilaxis antenatal



FUENTE. Tabla 10

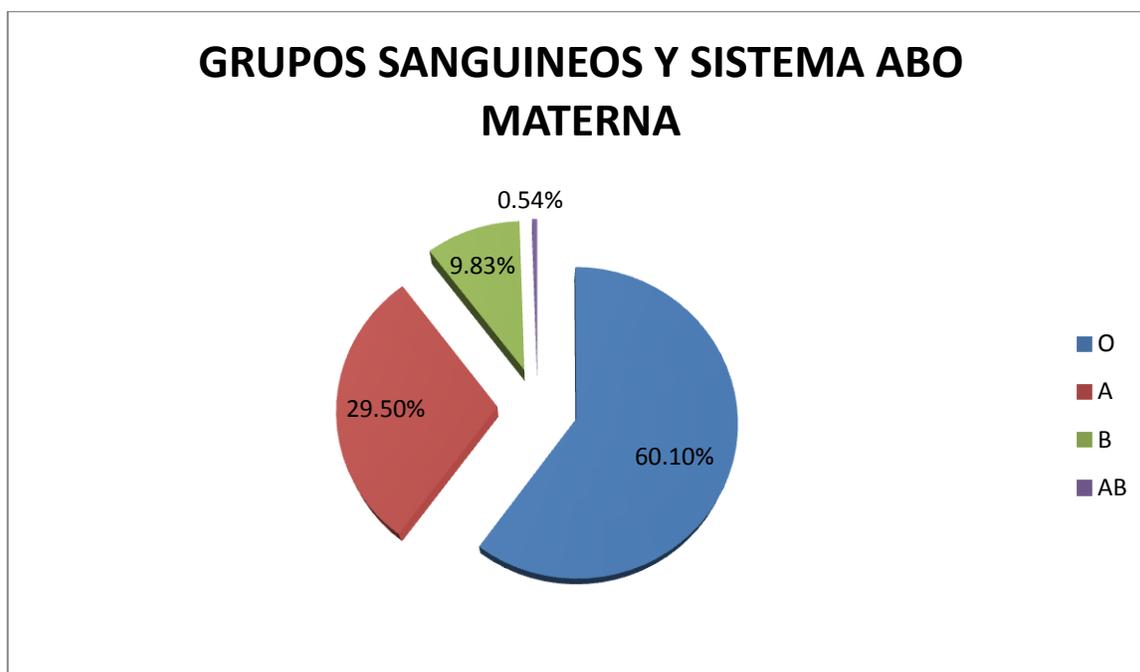
Se compararon las determinaciones de los grupos sanguíneos y el sistema ABO. El grupo con mayor prevalencia fue el O, con 60.1%, seguido del grupo A, con 29.5%, le siguió el grupo B con 9.83%, y por último, el grupo AB, con un 0.54%.

Tabla 11. Grupos sanguíneos y sistema ABO materna.

Grupo	No
O	110
A	54
B	18
AB	1

FUENTE: Expedientes y Censo Perinatología Centro Médico ISSEMyM Ecatepec

Gráfica 11. Porcentaje de grupos sanguíneos y sistema ABO materna.



FUENTE. Tabla 11

ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el presente estudio pudimos observar que las pacientes estudiadas por grupo de edad, se encontró una edad mínima de 15 años y una máxima de 39 años de edad, siendo el grupo con mayor población el grupo entre 21 a 30 años, a diferencia del grupo con menor número de pacientes que fue el de 31 a 39 años de edad. Lo cual concuerda con los reportes emitidos por el Instituto Nacional de Estadística Y Geografía de acuerdo a la Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica 2004-2009 en el cual se reporta que el 45.1% de las mujeres se embarazan entre los 20 y 30 años de edad.

En el estudio reportado por Grunbaum con respecto a la frecuencia génica del Rh en la población, se estima que en México aproximadamente el 3% de la población mestiza es RhD negativo, lo que concuerda con nuestro estudio en el cual reportó un 3.7% de la población estudiada correspondía a RhD negativo.

Peón y colaboradores realizaron la estimación de la frecuencia de incompatibilidad a Rh en diferentes ciudades, como La Paz, Baja California Sur y otras ciudades de México, como Nuevo León, Zacatecas, Veracruz, Baja California Sur, Jalisco, Distrito Federal, Tabasco, Yucatán, Durango, Coahuila, Tamaulipas, Campeche, Oaxaca, Guanajuato, Puebla y Tlaxcala en las cuales encontraron un rango de isoimmunización entre 0.64 % y 5 %, lo cual se encuentra en similitud con nuestro estudio en el cual se obtuvo una frecuencia de isoimmunización del 0.42 % con respecto al total de la población atendida en el lapso de 5 años.

Como se describe en la literatura se ha disminuido la frecuencia de la tasa de isoimmunización en las últimas décadas debido principalmente a la aplicación de medidas profilácticas con inmunoglobulina y reconocimiento de posibles complicaciones por isoimmunización al Rh. En el estudio reportado por Baptista se documentó en un 13.0% la presencia de anticuerpos séricos de la especificidad anti-D, de tal forma que se documentó la isoimmunización materna al Rh con respecto a la población de pacientes RhD negativo. Los hallazgos reportados en nuestro estudio evidencian la presencia de pacientes RhD negativo isoimmunizadas en un 11.4%, cifras similares reportadas con el estudio antes mencionado.

En el estudio reportado por Bowman y Pollock en una población de 1086 primigestas o multigestas RhD negativo tratadas de manera similar en todos los embarazos anteriores, que recibieron una única inyección de inmunoglobulina a las 28 semanas de gestación, a diferencia de nuestro estudio en el cual del total de las pacientes RhD negativo a solo el 75% se le aplicó profilaxis con el biológico y de éstas a un 12.5% del total de la población RhD negativo se le aplicó el biológico de manera prenatal, lo cual puede ser explicado por posibles y diferentes causas; falta o baja disponibilidad del biológico, dificultad económica que existe en nuestro medio, falta de apego a los programas preventivos de la isoimmunización al Rh.

Como se describe en la literatura presentada en el artículo Checo de Lubuský las indicaciones de aplicación de inmunoglobulina anti D son múltiples y variadas, dentro del primer trimestre terminación del embarazo por aborto, aborto espontáneo, seguido por la instrumentación, embarazo ectópico, el muestreo de vellosidades coriónicas, embarazo molar, las indicaciones de segundo y tercer trimestre incluyen, amniocentesis, cordocentesis, otros procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos prenatales, muerte fetal intrauterina, intento de versión cefálica externa de una presentación de nalgas, trauma abdominal, hemorragia obstétrica, profilaxis prenatal a las 28 semanas de gestación, o el nacimiento de un recién nacido RhD positivo, dentro de los resultados obtenidos en nuestro estudio se encuentra como causa principal de indicación de inmunoglobulina el nacimiento de hijo RhD positivo en un 83.2%, como se describe en la grafica 7, sin embargo en nuestra unidad no se realizan procedimientos diagnósticos invasivos como amniocentesis, cordocentesis y muestreo de vellosidades coriónicas.

En el estudio realizado en el Centro Médico ISSEMyM Ecatepec se observó que la mayoría de las pacientes ya se encontraban isoimmunizadas desde su ingreso, lo que correspondió al 85.7 %, esto es debido que al ser un Hospital de Tercer nivel y contar con el servicio de Perinatología hay más atención de pacientes Rh negativo así mismo en el centro de referencia Nacional como lo es el Instituto Nacional de Perinatología en el estudio reportado por Baptista donde la población atendida de pacientes isoimmunizadas desde antes de su ingreso corresponde al 86.2%.

A pesar de que la información sobre la enfermedad hemolítica del recién nacido por anti-D es escasa en México se sabe que la isoimmunización apenas representa 0.33% de la tasa de mortalidad perinatal, reporte como el de Urbiniak arroja cifras similares, en nuestro estudio se pudo evidenciar que no hubo muertes perinatales a consecuencia de enfermedad hemolítica del recién nacido al recibir profilaxis antenatal.

En nuestro estudio se determino la frecuencia y hemotipo más común siendo el grupo O con un 60.10% seguido en menor cantidad por A en 29.50%, B en 9.83% y AB en 0.54%, datos similares a los encontrados por Hidalgo en un estudio descriptivo en el cual de igual manera el hemotipo O fue el más común en un 58.49%, A en un 31.40%, B en un 8.40% y AB en 1.71%. Teniendo esto como resultado la probabilidad de aloimmunización materna y las incompatibilidades son también elevadas.

CONCLUSIONES

Este estudio sugiere que la aplicación universal de profilaxis anteparto, no mejora los costes en el manejo de los recién nacidos con complicaciones por isoimmunización. En la actualidad la supervivencia de los recién nacidos de hijos de madres complicados por isoimmunización al Rh depende del manejo por la unidad de cuidados intensivos neonatales. Este hecho ha condicionado que se hayan considerado y puesto en tela de juicio la aplicación universal de profilaxis anteparto.

Ante esta situación el ginecólogo obstetra se enfrenta con el reto de cuidar de un embarazo que potencialmente puede quedar expuesto a los antígenos y posterior desarrollo de isoimmunización, pero que en realidad presenta un riesgo mayor de enfermedad si no se aplican las medidas de profilaxis en casos de hemorragia feto materna, sin embargo el desconocimiento de la fisiopatología y factores de riesgo así como momento de aplicación de medidas preventivas ocasionan que la tasa de isoimmunización y morbimortalidad en esta población es significativamente mayor a la de aquellos embarazos atendidos por profesionales especialistas o subespecialistas.

En nuestro estudio realizado se encontró tan solo un 3% de nacimientos de hijos de madres Rh negativa, del total de nacimientos en un período de 5 años lo que probablemente corresponda al tipo de población estudiada en este hospital que corresponde a embarazos de alto riesgo lo que conlleva a un mayor número de nacimientos de recién nacidos con comorbilidades asociadas, por patología materna asociada

En nuestro estudio realizado a semejanza de lo mencionado en la bibliografía, la principal causa de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales se debió a problemas por enfermedad hemolítica, como hiperbilirrubinemia.

La bibliografía revisada pone de manifiesto, que los recién nacidos de madre Rh negativo isoimmunizada presentan una morbimortalidad significativamente superior a la de los hijos de madres Rh negativo no isoimmunizada que no debe considerarse simplemente como una mayor incidencia de hemólisis en el recién nacido.

La principal causa de mortalidad en este grupo de paciente se debió a hidrops fetal inmune complicado la misma reportada en la bibliografía revisada.

Se sugiere realizar un estudio prospectivo para valorar si hay diferencias significativas con el estudio ya realizado y este.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Molinuevo JL, Peña-Casanova Guía Clínica Isoinmunización, Unidad Clínica de Hematología Fetal, Área de Medicina Fetal, Servicio de Medicina Materno-Fetal. Instituto Clinic de Ginecología, Obstetricia y Neonatología, Hospital Clinic de Barcelona.
2. Matías J. Bellazzi M. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. 2009; 195 (8):17.
3. Aller J., Pagés G. Obstetricia Moderna, Enfermedad hemolítica perinatal, 3 ed. Caracas, McGraw-Hill Interamericana: 1999, 373-388.
4. Gabbe S., Niebyl J., Simpson J. Obstetrics normal and problem pregnancies, Aloimmunización en el embarazo, 5 ed. New York, Mosby-Elsevier, 2007, Vol. 2:893-923.
5. Baptista H., Rosenfeld F., Leiss T., Prevencion de la isoinmunización materna al RhD, con γ -globulina anti-D, Salud Pública Mex 2001; 1 (43):52-58.
6. Gratacós E., Gómez R., Nicolaides K. ed at, Medicina Fetal, 1 ed. Buenos Aires-Madrid, Editorial Medica Panamericana 2, 2007 :563-569
7. Marek Lubusky, Prevention of RhD alloimmunization in RhD negative women, Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2010; 154(1):3–8. 3,
8. Cunningham,. Williams Obstetricia, 23 ed. Mc Graw-Hill: 2010 764-780.
9. Creasy R. Resnik R. Maternal-Fetal Medicine, 7a ed. Saunders 2009; 736-767
10. Gratacós E. Doppler en Medicina Fetal, 1ª ed, Editorial Médica Panamericana 2010; 148-159
11. Gallo M. Doppler Materno Fetal 5, 1ª ed. Amoica 2010; 432-456.
12. Keeling J. Khong T, Fetal and Neonatal Pathology, 4a ed. Springer 2007; 502,518
13. Sabogal T. Nanez H. Isoinminización Libro texto de Obstetricia y Perinatología. en Colombia, ed Camargo 1999; 541 – 543.
14. Gianluigi P. Dolores H., Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies, 2a ed, Lippincott Williams & Wilkins 2002; 376,378.

15. Coco R, Mincman J, Longobucco V. Manejo de la severa inmunización RhD accediendo al diagnóstico preimplantatorio, Instituto de Medicina Reproductiva, Buenos Aires 2008, 23:107-112
16. Arias, F., Texto de Obstetricia y Ginecología. Sociedad Colombiana de Obstetricia y Ginecología. Incompatibilidad e isoimmunización por el factor Rh, , 1ª. ed, Distribuna 2004: 353 – 357
17. Sabogal T. "Ultrasonido de Tercera dimensión en Obstetricia y Ginecología." . En: Colombia Revista Colombiana De Obstetricia Y Ginecologia ISSN: 0034-7434 ed Guadalupe v.52 fasc.2 p.38 - 42 ,2001
18. Hawk Agela F. MD; Chang, Eugene Y. MD; Shields, Costs and Clinical Outcomes of Noninvasive Fetal RhD Typing for Targeted Prophylaxis, The American College of Obstetricians and Gynecologists 2013; 120 (6)
19. Yankowitz, J. MD; Li, S. MD; Murray, J. C. MD, 1995, Polymerase Chain Reaction Determination of RhD Blood Type: An Evaluation of Accuracy, The American College of Obstetricians and Gynecologists. August 1995 - Volume 86 - Issue 2
20. Chown B, Duff AM, James J, et al : Prevention of primary Rh immunization: first report of the Western Canadian Trial, 1966-1968. Can Med Assoc J 1969; 100: 1021-1024
21. Pollack W, Gorman JG, Freda VJ, et al: Results of clinical trials of RhoGAM in women. Transfusion 1968; 8: 151-153
22. Bowman JM, Chown B, Lewis M, et al: Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. Can Med Assoc J 1978; 118: 623-627
23. Tovey LA, Townley A, Stevenson BJ, et al: The Yorkshire antenatal anti-D immunoglobulin trial in primigravidae. Lancet 1983; 2: 244-246
24. Trolle B: Prenatal Rh-immune prophylaxis with 300 micrograms immune globulin anti-D in the 28th week of pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1989; 68: 45-47
25. American College of Obstetricians and Gynecologists: Prevention of D isoimmunization. ACOG Technical Bulletin No. 147 . Washington, D.C., 1990
26. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F: Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1985; 153: 655-660

27. Simonovits I: Efficiency of anti-D IgG prevention after induced abortion. *Vox Sang* 1974; 26: 361-367
28. Simonovits I, Timar I, Bajtai G: Rate of Rh immunization after induced abortion. *Vox Sang* 1980; 38: 161-164
29. Smidt-Jenson, Philip J: Comparison of transabdominal and transcervical CVS and amniocentesis: sampling success and risk. *Prenat Diagn* 1991; 11: 529-537
30. U.S. Preventive Services Task Force: *Guide to Clinical Preventive Services: an Assessment of the Effectiveness of 169 Interventions* Williams & Wilkins, Baltimore, Md, 1989: 221-224
31. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: *The administration of Rh immune globulin.* *Bull SOGC* 1980; Vol. I, No.1, Ottawa
32. Arias F. 1997, *Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. Erítroblastosis fetal.* 3ª ed. Madrid, Harcourt Brace; 115 – 131.