

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA PERINATAL

ASPECTOS GENERALES

ASPECTOS HISTÓRICOS

EL SISTEMA Rh

Estructura antigénica

Teoría de Fisher-Race

ASPECTOS ETIOPATOLÓGICOS

Transfusiones

Hemorragia transplacentaria

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS

Respuesta materna primaria

Respuesta materna secundaria

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Fetales

En el recién nacido

ASPECTOS CLÍNICOS

Historia

Grupo sanguíneo materno

Episodios previos de sensibilización

Grado de afectación

Título de anticuerpos Rh materno

Espectrofotometría del líquido amniótico

Técnica

Interpretación y manejo

Errores diagnósticos

Modificación del método de Liley

Cordocentesis

Indicaciones

Ultrasonidos

Otras exploraciones

Ecocardiografía fetal

Monitoreo fetal

Perfil biofísico

MANEJO

Expectante

Transfusiones intrauterinas

Intraperitoneales

Intravasculares

Interrupción del embarazo

Otras modalidades terapéuticas

Plasmaféresis

Clorhidrato de prometazina

Corticoesteroides y antimetabolitos

PREVENCIÓN

Protocolo de inmunización

Indicaciones para la profilaxis

Determinación de la dosis de

inmunoglobulina anti-D

Manejo no farmacológico

ISOINMUNIZACIÓN POR ANTIGENOS

ATIPIICOS O IRREGULARES

ISOINMUNIZACIÓN POR GRUPO ABO

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

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, cuando la sangre fetal pasa al torrente sanguíneo materno, 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.

En general, el 1% de todos los embarazos pueden estar complicados por isoimmunización, pero desde la introducción de medidas preventivas como la inmunoglobulina anti-D, la incidencia ha disminuido considerablemente; sin embargo, la proporción de eritroblastosis fetal secundaria a otros anticuerpos de grupos sanguíneos atípicos ha aumentado (Rodeck, 1990). En lo sucesivo se hará referencia a la sensibilización por antígenos del sistema Rh, dejando para el final las características relevantes de los otros dos cuadros.

ASPECTOS HISTÓRICOS

No existe ninguna descripción de esta entidad hasta el año de 1609, cuando la prensa popular francesa reseña el nacimiento de gemelos de sexo diferente. La niña estaba hidrópica y murió rápidamente y el niño se puso cada vez más icterico y falleció pocos días más tarde. Si bien se describen muchos casos similares de este cuadro, en ningún momento se relacionó la hidropesía con la ictericia porque se consideraban como dos entidades separadas debido al desconocimiento de los grupos o factores sanguíneos.

Diamond, Blackfan y Baty, en 1932, encontraron que la presencia de eritroblastos en la circulación era una característica común de tres cuadros: ictericia, anemia congénita del recién nacido e hidropesía fetal y concluyeron que estas tres entidades correspondían a diversos cuadros evolutivos de una misma enfermedad. En 1938, **Darrow** descubrió que la eritroblastosis es el resultado de la destrucción de los eritrocitos fetales por el paso transplacentario de un anticuerpo materno contra la hemoglobina fetal y aunque su teoría era correcta el antígeno desencadenante del cuadro era falso.

Landsteiner y Wiener, en 1940, revolucionaron el conocimiento que se tenía sobre el tema al descubrir el verdadero antígeno desencadenante de la hemólisis. Estos investigadores inyectaron conejos con eritrocitos de monos **Macaca rhesus** y demostraron que el suero de la sangre del conejo, que contenía factores anti-rhesus, era capaz de aglutinar los hematíes del 85% de un grupo de sujetos de raza blanca que fueron denominados rhesus positivos. En el 15% restante no hubo aglutinación y se denominaron rhesus negativos, de allí la denominación de isoimmunización Rh. Estos experimentos fueron la base de la inmunohematología moderna al permitir realizar transfusiones seguras, establecer la etiología y patogenia de la eritroblastosis fetal y permitir el desarrollo de la antropología humana.

Posteriormente, **Wiener y Peters**, en 1941, demostraron que muchas reacciones inexplicadas por transfusiones se debían al paso de sangre Rh positiva a individuos Rh negativos; por otra parte, **Levine** y colaboradores, determinaron que la inmunización Rh de mujeres Rh negativa, cuyos esposos eran Rh positivo era la causa más común de eritroblastosis fetal.

La primera exanguinotransfusión fue realizada por **Wallerstein**, en 1946, con el objeto de tratar la enfermedad hemolítica de un recién nacido. Con este método se logró disminuir la mortalidad de los niños afectados del 50% al 5%. Por otra parte, **Allen** y colaboradores, en 1954, demostraron que el parto pretérmino reducía la mortalidad fetal intrauterina.

Bevis, en 1956, señaló la importancia del aumento de los pigmentos biliares en el líquido amniótico para el manejo clínico de la isoimmunización Rh, de tal manera que este aumento se logró correlacionar con la severidad del proceso hemolítico, y **Liley**, en 1963, realizó con éxito la primera transfusión intrauterina. Los años siguientes fueron testigos del descubrimiento de numerosos sistemas antigénicos eritrocitarios, capaces de desencadenar una enfermedad hemolítica perinatal y su denominación se obtiene de su descubridor o del donante que facilitó la formación del suero específico.

El último avance dentro de este campo se produce a partir de 1960, gracias a los trabajos de **Finn** y colaboradores, en Inglaterra, y **Gorman, Freda** y Pollack, en Estados Unidos. Estos autores desarrollaron un método para prevenir la isoimmunización Rh mediante el uso de la vacuna a base de inmunoglobulina anti-D (RhoGam), que administrada a las embarazadas Rh negativas, portadoras de un niño Rh positivo, prevenía la formación de anticuerpos.

EL SISTEMA RH

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. Los antígenos Rh están asociados, en forma única, a la estructura de la membrana del glóbulo rojo (Gahmberg and Karhi, 1984), aunque existen estudios que describen su presencia en el trofoblasto humano (Goto et al, 1980). En contraposición, los antígenos A y B están presentes en el plasma, secreciones y en muchas otras células aparte de los eritrocitos.

Teoría de Fisher-Race

Según esta teoría (Race, 1948), el factor Rh está constituido por 6 antígenos simples que se agrupan en tres pares de caracteres opuestos o alelomórficos; los dominantes son el C, D y E, y los recesivos c, d y e. 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. 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.

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). La ausencia de una parte del antígeno D es lo que se conoce como Du positivo, que se comporta como Rh negativo, a pesar de dar analíticamente reacción de aglutinación, como si se tratara de un

factor Rh positivo y, excepcionalmente, puede producir sensibilización. De acuerdo con esto, rara vez una madre Du positiva con un feto D positivo puede ser estimulada a formar anti-D y en muy raras ocasiones una madre Rh negativa con un feto Du positivo, puede llegar a inmunizarse. Finalmente, 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.

ASPECTOS ETIOPATOLÓGICOS

Existen dos eventos que pueden condicionar la aparición del cuadro de isoimmunización Rh: las transfusiones y la hemorragia transplacentaria (HTP).

Transfusiones

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

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 tabla 29-1.

La amniocentesis representa un riesgo de HTP, sobre todo cuando la localización placentaria es anterior; es por ello que la introducción de la ecografía ha contribuido a reducir el riesgo de isoimmunización. En el caso de abortos,

Tabla 29-1. Riesgos de isoimmunización

Condición	Porcentaje
Aborto espontáneo	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
Transfusión de sangre no tipada	90-95

(Nevanlinna, 1953).

tanto espontáneos como provocados, existe la posibilidad de isoimmunización debido a que los antígenos Rh ya están bien formados en los primeros treinta días de gestación, lo cual no ocurre con el sistema ABO. El riesgo es mayor en los abortos provocados que en los espontáneos y la posibilidad de isoimmunización aumenta en la medida que aumenta la edad gestacional.

Existen ciertas complicaciones obstétricas y procedimientos que llevan implícitos el riesgo de una HTP más severa, como son: hemorragia anteparto, hipertensión inducida por el embarazo, cesárea, extracción manual de anexos ovulares y versión externa.

En cuanto a las madres susceptibles a presentar sensibilización, se han descrito dos tipos: las que desarrollan la respuesta inmune 6 meses después del parto del primer niño Rh positivo, ABO compatible, y las que presentan la respuesta en un próximo embarazo Rh positivo, pero que no presentaron anticuerpos Rh detectables 6 meses después del primer parto. Esto es debido a que la respuesta inmune durante el primer embarazo fue inadecuada para producir anticuerpos detectables, pero suficiente para producir una respuesta inmune secundaria en un embarazo Rh positivo subsecuente (Nevanlinna, 1953).

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS

Respuesta materna primaria

La exposición inicial al antígeno Rh conduce a la producción materna de inmunoglobulina M que, por su gran tamaño, no es capaz de atravesar la placenta y que por tanto no produce hemólisis. Esta reacción puede tardar en aparecer hasta seis meses y su lento desarrollo es debido a la respuesta inmune deprimida de la mujer embarazada y a la destrucción de los eritrocitos fetales Rh positivo en la circulación materna.

Respuesta materna secundaria

Las exposiciones posteriores al mismo antígeno generan la producción materna de inmunoglobulina G (IgG) que, a diferencia de la M, es de menor tamaño y capaz de atravesar la placenta. Esta reacción es muy rápida y fuerte, incluso con pequeñas cantidades del antígeno. Intervalos prolongados entre exposiciones a eritrocitos Rh positivo se asocian, a menudo, con respuestas secundarias muy marcadas y una mayor avidéz del anticuerpo por el antígeno Rh, lo cual condiciona que mayor cantidad del mismo se une a la membrana eritrocitaria y produce una enfermedad más severa.

Existen dos tipos de IgG: IgG1 e IgG3 (Linares, 1986). La IgG1 es la primera inmunoglobulina que atraviesa la placenta, mientras que la IgG3 se desarrolla más tardíamente, aunque tiene mayor capacidad hemolítica. En consecuencia, la severidad del cuadro se co-relaciona bien con el tipo de IgG presente en la madre.

La IgG1 causa un cuadro de hemólisis prenatal más intenso, pero con un curso postnatal más benigno. Los hijos de madres que portan este anticuerpo nacen con un nivel de hemoglobina más bajo y una bilirrubina más alta en el cordón lo que sugiere un período más largo de destrucción crónica de eritrocitos.

La IgG3 condiciona una hemólisis intrauterina de menor intensidad, pero con un curso postnatal clínicamente más acentuado. Los recién nacidos tienen una hemoglobina alta y una bilirrubina baja en el cordón umbilical; sin embargo, la elevación postnatal de bilirrubina es acelerada, lo que indica un mayor potencial hemolítico.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Fetales

El mecanismo básico de la EHP es la destrucción de los glóbulos rojos fetales Rh positivos por los anticuerpos Rh materno (IgG anti-D). Los glóbulos rojos fetales sensibilizados por el anticuerpo de la madre son eliminados por el sistema retículo endotelial fetal mediante fagocitosis. Esta destrucción de glóbulos rojos produce anemia fetal, que estimula una mayor producción de hematíes y altas concentraciones de eritropoyetina fetal.

En los casos leves, el feto compensa la situación reemplazando los eritrocitos destruidos; sin embargo, en la medida que la destrucción de los glóbulos rojos sobrepasa la producción, aumentan los niveles de eritropoyetina, los recursos medulares se hacen insuficientes y comienza a ocurrir reclutamiento de hematíes primero a nivel de hígado y bazo y luego en riñones, adrenales y mucosa intestinal. Se comienzan a producir no sólo reticulocitos a nivel extramedular, sino también eritroblastos, de allí el nombre de eritroblastosis.

Se considera que el conteo de eritroblastos es una medida indirecta de la hematopoyesis hepática y aparecen cuando la hemoglobina fetal es de 7 g o menos (Bowman, 1989). Este incremento de la eritropoyesis extramedular conduce a la aparición de hepatomegalia y distorsión del parénquima hepático y esplénico que a su vez lleva a la aparición de hipertensión venosa portal y umbilical y a hipoproteinemia secundaria a insuficiencia hepática y daño endotelial. La evi-

dencia de que la pérdida de proteínas extravascular es debida a un defecto endotelial, posiblemente de origen hipóxico, es lo que se conoce como la "teoría del daño endotelial hipóxico", que se considera como pilar fundamental en la fisiopatología de la isoimmunización. Estas dos alteraciones conducen a la aparición del cuadro conocido como "hidropesía fetal" que tiene las siguientes manifestaciones.

1. Edema generalizado con ascitis, derrame pleural y pericárdico, edema de miembros y edema de cuero cabelludo.
2. Hepatoesplenomegalia y daño hepatocelular.
3. Insuficiencia cardíaca congestiva que contribuye a la anasarca.
4. Placenta aumentada de tamaño con edema de vellosidades placentarias y trastornos de la perfusión placentaria.

La hidropesía fetal puede ocurrir cuando la reserva funcional del sistema cardiovascular fetal no puede compensar la disminución de la hemoglobina. El resultado es un alto gasto cardíaco con aumento secundario en la presión hidrostática en el sistema capilar y venoso, a lo cual se suma el compromiso de la oxigenación tisular que conduce a una dilatación arteriolar y aumento de la permeabilidad capilar (Soothil et al, 1987).

Todo esto explica la relación variable de la hidropesía con el grado de anemia fetal y aunque los fetos hidróticos están usualmente muy anémicos, algunos presentan hidropesía con niveles de hemoglobina superiores a 7 g/dl, mientras que otros no presentan hidropesía con niveles de hemoglobina de 3 a 4 g/dl (Nicolaidis et al, 1985).

En el feto, la hemólisis eritrocitaria produce bilirrubina no conjugada que cruza rápidamente la barrera placentaria y es metabolizada por la madre; por este motivo, el feto no presenta una hiperbilirrubinemia importante. Aún en los casos más severos, la bilirrubina indirecta en sangre de cordón rara vez excede los 5-6 mg (fig. 29-1).

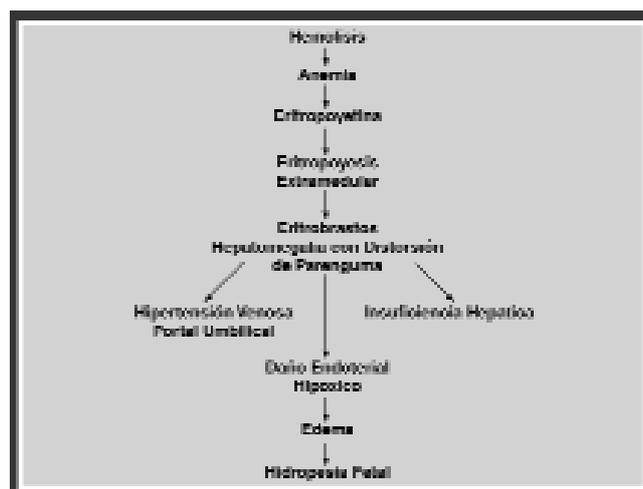


Figura 29-1. Fisiopatología de la hidropesía fetal.

En el recién nacido

Después del nacimiento persiste la hemólisis, pero el niño no dispone de los mecanismos de excreción placentaria de bilirrubina, lo cual agrava la situación. Sobre todo en los prematuros, debido a que los sistemas de metabolismo hepático son aún inmaduros. A medida que aumenta la bilirrubina en el plasma, pasa de la circulación y luego a los tejidos, causando la ictericia que ocurre con niveles de bilirrubina sérica de 4 a 6 mg/100 ml.

La bilirrubina indirecta es insoluble en agua pero soluble en lípidos y, por tanto, circula en la sangre unida a la albúmina. Cuando se satura la capacidad de transporte de la albúmina, la bilirrubina indirecta libre pasa hacia los tejidos con gran contenido de lípidos, como la membrana celular neuronal, se satura el tejido celular subcutáneo y el sistema nervioso central comienza a absorber el pigmento, el cual debido a su toxicidad conduce a la aparición del cuadro conocido como ictericia nuclear, encefalopatía bilirrubínica o Kernicterus, que aparece con niveles de bilirrubina indirecta superior a 20 mg/100 ml.

Se considera que de un 5% a un 15% de los recién nacidos afectados por eritroblastosis desarrollarán **Kernicterus** si no son tratados. De ellos, el 70% fallece en el curso de los 7 primeros días y el 30% restante, que sobrevive la fase aguda, presenta secuelas neurológicas constituyendo el 10% de todos los casos de parálisis cerebral. Algunos niños tienen un retardo mental severo; otros, sin embargo, no lo presentan, pero tienen dificultades de aprendizaje debido a la sordera que suelen presentar (Bowman, 1989). Se ha señalado una mayor incidencia de enfermedad de la membrana hialina en los recién nacidos afectados, por un retraso en la maduración pulmonar similar a

la que ocurre en el hijo de madre diabética (Sola y Urman, 1988). En la tabla 29-2 se puede apreciar la clasificación de la enfermedad hemolítica.

Dentro del grupo que presenta enfermedad hemolítica leve, se encuentran aproximadamente la mitad de los productos. Ellos están levemente anémicos al nacer y no están peligrosamente hiperbilirrubinémicos, motivo por el cual no

Tabla 29-2. Clasificación de la enfermedad hemolítica.

Grado de severidad	Incidencia (%)	Hemoglobina en cordón (g/dl)	Bilirrubina en cordón (mg/100ml)
Leve	45 - 50	>12 a 14	<3,0 a 3,5
Moderada	25 - 30	8 a 13	3,5 a 5,0
Severa	20 - 25	< 8	> 5,0 a 6,0

[Bowman, 1989].

es necesario ningún tratamiento. La moderada se caracteriza por ascenso rápido de la bilirrubina, hepatoesplenomegalia moderada e ictericia severa con riesgo de **Kernicterus**, a menos que sean tratados después de nacer. La severa se caracteriza por la presencia de hidropesía fetal y la mitad de los niños lo desarrollan antes de la semana 34.

ASPECTOS CLÍNICOS

Historia

Una buena historia clínica puede ayudar a predecir la severidad de la enfermedad hemolítica por Rh y debe incluir los siguientes aspectos.

Grupo sanguíneo materno. Si la madre es Rh negativo se debe determinar el grupo sanguíneo del padre y se pueden presentar las siguientes alternativas.

1. Si tanto la madre como el padre son Rh negativo, no es necesario hacer un despistaje de anticuerpos para el factor Rh.
2. Si la madre es Rh negativo y su pareja Rh positivo, con aglutininas positivas, se debe identificar el tipo de anticuerpo. Si es IgM no predispone a la aparición de eritroblastosis fetal, pero si es IgG se puede presentar el cuadro y, por tanto, se debe medir el nivel de los anticuerpos.

Episodios previos de sensibilización. Si existe el antecedente de embarazo ectópico, aborto, etc., es

importante precisar si recibió una adecuada profilaxis. También se debe averiguar la posibilidad de sensibilización intrauterina, la cual se conoce como "teoría de la abuela", donde la mujer embarazada Rh negativa pudo haber sido sensibilizada, si estuvo expuesta a los glóbulos rojos Rh positivo de su madre en el momento del parto. Es un evento raro, que ocurre en menos del 2% de los casos y se presenta desde el primer embarazo (Harman, 1989). También es importante el antecedente de transfusiones previas con sangre Rh positiva.

Grado de afectación. Se debe determinar cuáles niños estuvieron afectados en embarazos previos y si el problema fue similar de infante a infante o se hizo más severo con embarazos sucesivos. Para averiguar el grado de afectación se debe precisar lo siguiente (Queenan, 1994).

1. Títulos y tipos de anticuerpos presentes en embarazos previos.
2. Tipo de terapia prenatal, si hubo o no transfusiones intrauterinas y edad gestacional en la que se practicó.
3. Momento de aparición de la hidropesía fetal porque en embarazos subsecuentes, generalmente, se desarrolla a la misma edad gestacional o antes. En una mujer con el antecedente de un feto hidrópico, la probabilidad de desarrollar hidropesía fetal en el próximo embarazo Rh positivo es del 90%.
4. Edad gestacional en la que ocurrió el parto.
5. Tipo de parto y los eventos que lo rodearon que pudieran

haber agravado el cuadro de sensibilización como: cesárea, desprendimiento prematuro de placenta, preeclampsia y eclampsia, extracción manual de placenta, amniocentesis, versión externa, etc.

6. Niveles de hemoglobina, bilirrubina y Coombs en sangre del cordón.
7. Tipo de terapia postnatal: exanguinotransfusión, fototerapia, etc.
8. Antecedentes de mortinato u óbito fetal.

Título de anticuerpos Rh materno

Esta determinación es una prueba de despistaje que permite conocer qué fetos se encuentran en riesgo de desarrollar enfermedad hemolítica y, eventualmente, pueden requerir estudios adicionales para determinar la severidad del proceso, como la amniocentesis y la cordocentesis. La incapacidad para predecir la severidad del proceso hemolítico se basa, fundamentalmente, en que a pesar de que la concentración de anticuerpos en el compartimiento fetal es proporcional al compartimiento materno, el tiempo de equilibrio entre ambos compartimientos es muy prolongado, alrededor de 3 semanas.

Entre los métodos usados para determinar el nivel de los anticuerpos se encuentran métodos salinos, métodos coloidales, pruebas enzimáticas y el título de antiglobulina indirecta (Coombs indirecto), que es la prueba más usada. Un Coombs indirecto mayor de 1/32 es significativo en la mayoría de los laboratorios.

El título de anticuerpos debe ser determinado en toda paciente Rh negativo entre las semanas 12,14 y debe ser repetido con intervalos de 2 semanas a 1 mes hasta que los niveles indiquen que deben realizarse pruebas diagnósticas más invasivas. La amniocentesis se debe realizar si el título iguala o excede el nivel crítico o aumenta 4 veces en dos determinaciones sucesivas. Al interpretar los títulos de anticuerpos es necesario tener en cuenta las siguientes consideraciones.

1. El aumento del título de anticuerpos no es significativo cuando el incremento ocurre en un solo grado de la escala geométrica de diluciones, por ejemplo, de 1/16 a 1/32. Es significativo cuando los incrementos alcanzan por lo menos dos grados, por ejemplo, de 1/16 a 1/64.
2. Cuando el padre es heterocigoto, un título que aumenta significativamente, indica que probablemente nacerá un bebé afectado. Si el título permanece invariable a lo largo del embarazo, se puede esperar que el feto no sea portador del antígeno y no esté afectado.

3. La ausencia de anticuerpos al principio del embarazo seguida de su aparición, indica la reactivación de un proceso de sensibilización anterior.
4. En general, cuanto más tempranos aparecen los anticuerpos en la gestación, mayor será la gravedad del proceso hemolítico.
5. Aquellos anticuerpos que aparecen tardíamente, por lo general, se asocian con el nacimiento de niños poco afectados.

El título de anticuerpos y la historia obstétrica ayudan a predecir la severidad del proceso hemolítico en el 62% de los casos (Queenan, 1994).

Espectrofotometría del líquido amniótico

La amniocentesis para densidad óptica (DO) se debe practicar cuando el título de aglutininas es mayor de 1/32 o cuando los niveles de IgG anti-D son mayores de 2 µg/ml. Idealmente, se debe practicar entre las semanas 22 y 24, en caso de pacientes con antecedentes, y entre las semanas 28 y 30 en las que no los tienen (Brazie et al, 1969).

Técnica. La amniocentesis guiada por ecosonografía es la manera más adecuada de obtener el líquido amniótico, con el cuidado de no atravesar la placenta y evitar, en lo posible, lesionarla. Se deben extraer 10 a 20 cc de líquido amniótico, que son transferidos a un envase protegido de la luz para evitar la degradación de la hemoglobina. Esta muestra se centrifuga, lo antes posible, para separar eritrocitos, vernix caseoso y desechos celulares y se filtra a través de papel de poro fino.

El líquido se puede diluir cuando está muy teñido, corrigiéndose los valores posteriormente de acuerdo con el factor de dilución. Con el líquido obtenido, se mide la DO con un espectrofotómetro en un rango que va de los 300-350 a los 600-700 milimicrones de longitud de onda, en intervalos de aproximadamente 10 milimicrones entre cada lectura.

El método descrito por Liley (1961) es el de mayor aceptación y consiste en trasladar los resultados a un gráfico semilogarítmico (fig. 29-2), en el que las abscisas representan la longitud de onda y las ordenadas la DO. De esta manera se obtiene una curva espectrofotométrica que, en el líquido amniótico normal, es casi una línea recta descendente indicando que a medida que aumenta la longitud de onda disminuye la DO; por otra parte, en los embarazos normales no

complicados la bilirrubina disminuye en el líquido amniótico a medida que la gestación progresa. En el caso de los embarazos complicados por enfermedad hemolítica, la bilirrubina produce un pico en la longitud de onda de los 450 milimicrones y mientras más elevado es el pico, mayor es la gravedad del proceso hemolítico.

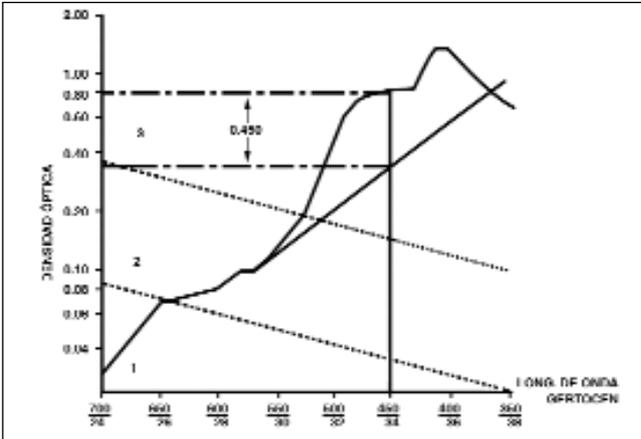


Figura 29-2. Lectura espectrofotométrica del líquido amniótico Delta DO por el método de Liley. La Delta DO 450 (0,450 en este ejemplo) cae en la Zona III, indicando muerte fetal inminente.

El grado de afectación se estima restando la lectura obtenida a 450 milimicrones, de la que sería considerada normal para la edad gestacional. Este dato es llevado a otro gráfico, donde las abscisas representan la edad gestacional y las ordenadas el Delta DO 450 (fig. 29-3). Esta curva se encuentra dividida en tres áreas y el valor obtenido ocupa un lugar dentro de una de las tres zonas pronosticas que tienden a disminuir a medida que aumenta la maduración pulmonar.

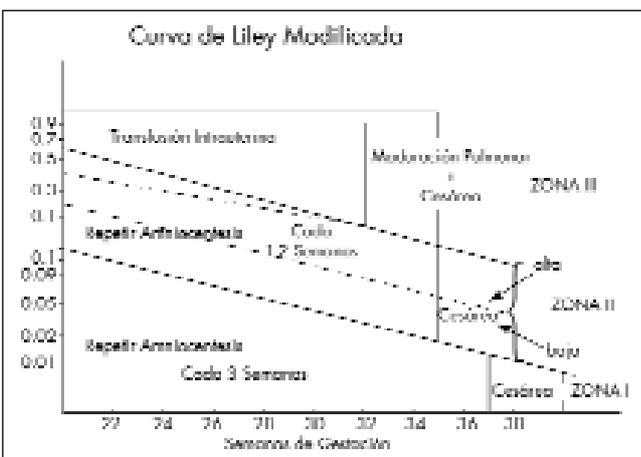


Figura 29-3. Curva de Liley modificada.

Interpretación y manejo. La curva de Liley fue diseñada para proveer una manera de predecir la severidad de la enfermedad hemolítica a partir de la semana 27. La interpretación se basa en múltiples mediciones de Delta DO 450 para determinar la tendencia; si la tendencia es a aumentar, el feto se encuentra en riesgo de muerte intrauterina; si la tendencia es a disminuir, casi todos los fetos sobrevivirán. Una tendencia horizontal, indica que el feto puede morir si no se interrumpe el embarazo o es sometido a transfusiones intrauterinas (fig. 29-4). La amniocentesis es repetida a intervalos de 1 a 4 semanas dependiendo de los valores previos de Delta DO 450 y de la historia de hidrops o mortinato. La curva está dividida en tres zonas pronosticas (Knox et al, 1965).

Zona I: los fetos usualmente no se encuentran afectados y nacerán con una hemoglobina mayor de 12 g/100 μ/g. La amniocentesis debe ser repetida al cabo de un mes y si el valor se mantiene en la misma zona no es necesaria ninguna intervención adicional y el embarazo puede llegar hasta el término.

Zona II: los niveles en esta zona representan una posibilidad grave de lesión fetal. La hemoglobina fetal usualmente se ubica entre 8 y 12 g/μ ml. En estos casos el feto puede permanecer in útero hasta que el nivel de bilirrubina en el líquido amniótico aumente o hasta que llegue a la semana 32 a 34, momento en el que se recomienda la interrupción del embarazo. Esta se debe hacer si hay madurez fetal, si existen antecedentes de óbito fetal a la misma edad gestacional o si hay una tendencia al aumento rápido de Delta DO 450. Por debajo del 50% de la zona II (Zona II baja), la amniocentesis se debe repetir en 2 semanas. Niveles por encima del 80% a 90% de la zona II (Zona II alta), son indicación de estudio fetal directo mediante cordocentesis.

Zona III: la hemoglobina es usualmente menor de 8 g/μ ml e indica que el feto está en peligro de morir en un lapso de 7 a 10 días y, por tanto, debe ser transfundido o interrumpirse el embarazo.

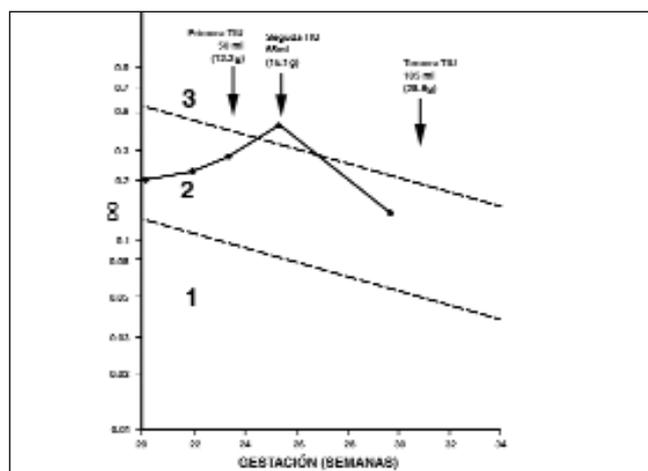


Figura 29-4. Lecturas seriadas de la Delta DO 450. En este caso se nota mejoría en la evolución de la enfermedad.

Errores diagnósticos. La espectrofotometría del líquido amniótico no es un método infalible ya que existen 3 fuentes de error.

1. La extracción de líquido incorrecto como orina materna y fetal o líquido ascítico.
2. Subestimar o sobrestimar la gravedad del proceso si la fecha de última regla es incorrecta. También se ha descrito que algunas anomalías fetales pueden producir aumentos de la Delta DO 450 que se pueden interpretar incorrectamente como indicadores de eritroblastosis severa.
3. Contaminación del líquido amniótico con sangre fetal, materna o meconio.

Durante el segundo trimestre, la cordocentesis para determinar el hematocrito es preferible a la curva de Liley para estimar el grado de anemia fetal, debido a que la curva es más predictiva en el tercer trimestre que en el segundo y no siempre es predictiva del grado de eritroblastosis fetal.

Modificación del método de Liley. Se ha descrito un método basado en el análisis seriado de los valores de Delta DO 450 en embarazos afectados por isoimmunización Rh desde la semana 14 hasta la semana 40. Éste tiene la ventaja de ser eficaz, tanto en el segundo como en el tercer trimestre y, además, integra a la cordocentesis y la ultrasonografía en el manejo de las pacientes afectadas (Queenan, et al 1993). En esta curva se describen 4 zonas de severidad creciente (fig. 29-5).

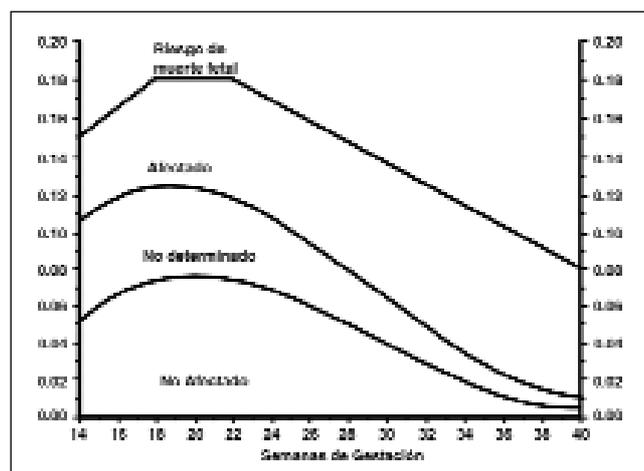


Figura 29-5. Zona de los valores de la densidad óptica de líquido amniótico usadas para evaluar la condición fetal.

Zona de fetos Rh negativo: en este caso se describe un área debajo de una curva en la que los valores de Delta DO 450 aumentan hasta la semana 24 y a partir de ese momento comienzan a caer hasta el término. Si un valor se ubica en esta área se supone que el niño es Rh negativo; pero para asegurar que el mismo no se encuentra afectado se debe practicar una amniocentesis adicional y ecosonograma periódico para detectar signos de deterioro fetal tales como el derrame pericárdico y la ascitis. De esta manera el feto es sometido a un mínimo de procedimientos invasivos.

Zona de riesgo de muerte intrauterina: si el valor de Delta DO 450 cae en esta zona o la tendencia de los valores seriados es creciente, el feto se encuentra en peligro de muerte intrauterina y, por tanto, hay que practicar una cordocentesis para determinar la condición fetal y practicar una transfusión intrauterina si es necesario.

Zonas intermedias (indeterminado o Rh Positivo): si la Delta DO 450 cae en esta zona, se deben practicar determinaciones adicionales para evaluar y definir la condición del feto. Valores en descenso significan que el feto es Rh positivo, con una enfermedad hemolítica leve a moderada o incluso Rh negativo. Valores en aumento o una tendencia horizontal pueden estar asociadas con enfermedad severa e incluso muerte, si el embarazo no es interrumpido o el feto es transfundido, dependiendo de la edad gestacional (tabla 29-3).

Tabla 29-3. Manejo de la isoimmunización Rh según las curvas de Liley modificadas por Queenan [1994].

Zona	Conducta
Riesgo de muerte intrauterina Rh positivo	Cordocentesis. Transfusión de acuerdo con indicación Repetir amniocentesis cada 1 a 2 semanas. Cordocentesis de acuerdo a indicación
Indeterminado Rh negativo	Repetir amniocentesis cada 2 a 4 semanas Repetir amniocentesis de acuerdo con indicación. Parto a término

Cordocentesis

Constituye un avance en el manejo de esta entidad porque permite el estudio directo de la condición fetal. No reemplaza a la espectrofotometría del líquido amniótico debido a que es un procedimiento más complicado y con un riesgo más alto, por lo que su uso se limita a los casos en los que se sospecha enfermedad se-*vera*. Tiene la ventaja que cuando los hallazgos en sangre del cordón indican que el hematocrito es normal y el niño es Rh negativo se descarta la enfermedad y se elimina la necesidad de múltiples amniocentesis. Si se diagnostica una anemia severa se puede proceder a una transfusión intravascular directa.

Una vez extraída la muestra, según la técnica descrita en el capítulo 5, se determina hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, conteo leucocitario y plaquetario, frotis en sangre periférica. Esto último para determinar morfología eritrocitaria, recuento de eritrocitos nucleados y recuento diferencial, fórmula leucocitaria y morfología plaquetaria, tipiaje fetal, Coombs directo y pruebas bioquímicas fetales como proteínas totales y fraccionadas, bilirrubina total y fraccionada y gasometría.

Indicaciones. La cordocentesis en pacientes Rh negativo esta indicada en las siguientes condiciones.

1. Cuando el valor de Delta DO 450 o su tendencia se encuentren en la zona II alta o en la zona III de Liley, en la zona de riesgo de muerte intrauterina o en la zona intermedia con tendencia a aumentar.
2. En caso de hidrops anterior y probable enfermedad, como se observa en casos de padre homocigoto para el antígeno, estudio ecosonográfico sospechoso o tipo sanguíneo fetal positivo detectado en embarazo anterior. La amniocentesis aumenta el riesgo de sensibilización sin el

beneficio directo de la cordocentesis que permite evaluar el hematocrito y decidir eventual transfusión.

3. Cuando la Delta DO 450 sea poco fiable como ocurre en el segundo trimestre del embarazo.
4. Cuando exista discordancia entre la Delta DO 450 y el nivel de anticuerpos anti-D IgG.

Las complicaciones de la cordocentesis son semejantes a las descritas en el capítulo 5; sin embargo, a éstas se suma la posibilidad de acelerar la gravedad de la enfermedad hemolítica (Ghidni, 1993).

Ultrasonido

Los cambios fisiopatológicos que ocurren en el feto con enfermedad hemolítica moderada o severa pueden ser evaluados mediante la ecosonografía para analizar anatomía fetal, la placentaria y el líquido amniótico. Este método de exploración, usado en conjunto con el título de anticuerpos y la Delta DO 450, permite detectar si el feto está sufriendo un deterioro serio y de esta manera tomar la decisión de recurrir a métodos más invasivos como la cordocentesis. Las observaciones seriadas y, en especial, las hechas por el mismo explorador, son más fiables en cuanto a diagnóstico de mejoría o deterioro que el empleo de mediciones absolutas hechas por diferentes observadores.

La frecuencia de las evaluaciones está supeditada al grado de severidad del proceso hemolítico. En fetos sometidos a transfusión intrauterina se recomienda una ecosonografía semanal, a menos que la condición fetal empeore, en cuyo caso se recomienda interdiario. La progresión o regresión del hidrops puede ser evaluada mediante la ecosonografía y permite determinar cuando practicar la próxima

transfusión. La amniocentesis es de poco valor, una vez que se han iniciado las transfusiones intrauterinas, porque el líquido amniótico se puede contaminar con la sangre usada durante el procedimiento y elevar falsamente los niveles de bilirrubina que puede llevar a un diagnóstico erróneo de que existe una hemólisis más severa de la que realmente está presente. Entre los signos ecosonográficos encontrados en la enfermedad hemolítica se encuentran los siguientes:

Ascitis: es un signo de deterioro fetal y varía de acuerdo al volumen; si es entre 30 y 50 cc, se pueden visualizar ambas caras de las paredes del intestino delgado, lo que indica la presencia de una pequeña cantidad de líquido que demarca la silueta externa de dicha pared. A partir de 100 cc aparece un gran reborde líquido en el abdomen que ha sido llamada "ceja econegativa". Este signo puede acompañarse de polihidramnios, edema placentario y edema fetal en grado variable. La ascitis suele desaparecer en el término de 2 a 3 semanas después de la normalización de las cifras de hemoglobina (Benacerraf and Frigoletto, 1985).

Derrame pericárdico: es un signo fácil de detectar que, usualmente, comienza a aparecer a nivel de la unión aurículo-ventricular. Es uno de los signos más tempranos de deterioro fetal por enfermedad hemolítica.

Derrame pleural: es generalmente bilateral, de carácter moderado y no suele llevar a un colapso pulmonar. Los derrames muy grandes, asimétricos, que producen colapso pulmonar grave y que aparecen antes de detectar la ascitis o el derrame pericárdico, sugieren anomalías fetales y ausencia de enfermedad aloinmunitaria. Los mismos ceden rápidamente al cabo de 5 a 8 días después de normalizarse el nivel de hemoglobina.

Diámetro cardíaco: una relación entre la circunferencia cardíaca y la circunferencia torácica de 0,5 o más en un corte transversal del tórax fetal donde se aprecie el corazón con sus cuatro cámaras, indica cardiomegalia secundaria a insuficiencia cardíaca congestiva que indica enfermedad grave.

Hepatoesplenomegalia: como se explicó, es secundaria a la hematopoyesis extramedular y, por tanto, indica enfermedad grave. Se considera anormal si su longitud vertical excede los 45 mm.

Edema subcutáneo: el edema fetal es un dato relativamente tardío e indica deterioro del estado fetal. Se manifiesta inicialmente en el cuero cabelludo y se debe evaluar a nivel del borde occipital y frontal donde el espesor de la zona debe ser mayor de 7 mm. Después aparece edema en la cara, con el aspecto de la típica "cara de Buda". La frente se distiende progresivamente con el edema, al igual que los carrillos y, al

final, ambos se tocan, obliterándose las órbitas. Posteriormente, se compromete el tronco, miembros y finalmente anasarca. Este edema extremo conduce a reducción mecánica de la flexión de los miembros.

Cordón umbilical: usualmente se maneja un diámetro de la vena umbilical mayor de 6 mm como indicación de deterioro fetal. Sin embargo, se han llevado a cabo estudios donde se ha determinado que las dimensiones de la misma no pueden ser usadas como un signo de predicción confiable de deterioro fetal. A pesar de ello, se recomienda su medición en un asa de cordón libre en el líquido amniótico. En enfermedad terminal, el cordón está suspendido dentro del líquido y, pulsa (Reece et al, 1988).

Placenta: en caso de enfermedad hemolítica moderada o severa la placenta, aumenta de tamaño y el espesor puede ser mayor de 50 mm. La ecogenicidad puede aparecer con aspecto de vidrio esmerilado. Esta alteración placentaria se acompaña de anomalías en el flujo sanguíneo, transporte de líquidos y menor eficiencia del intercambio gaseoso.

Líquido amniótico: se describe polihidramnios secundario a hiperplacentosis y está asociado a hidropesía. También se ha descrito oligoamnios asociado a restricción de crecimiento intrauterino grave.

En ausencia de hidropesía, ninguno de los parámetros ecosonográficos descritos puede distinguir con seguridad entre una enfermedad hemolítica leve y una severa (Nicolaidis et al, 1988).

Los resultados de estudios Doppler sirven como orientación y se debe utilizar como un parámetro que indique la necesidad de mayor vigilancia y nuevas intervenciones. Por otra parte, este método puede ser de gran utilidad para la identificación exacta de los vasos apropiados para la transfusión intrauterina intravascular (Copel et al, 1988).

Otras exploraciones

Ecocardiografía fetal. Permite detectar grados leves de derrame pericárdico, difíciles de detectar con la ecosonografía común. Por otra parte, se convierte en un instrumento muy importante en la valoración del feto sometido a transfusión intrauterina para determinar la magnitud de los cambios hemodinámicos logrados con la transfusión, por lo que se recomienda practicar una evaluación ecocardiográfica inmediatamente antes de cada transfusión y otra luego del procedimiento.

Monitoreo fetal. La pérdida de la variabilidad en un embarazo mayor de 32 semanas está asociada a anemia severa. Por tanto, una prueba no estresante patológica,

especialmente cuando hay desaceleración, es un buen índice de anemia fetal, aunque uno normal no es garantía de una hematología fetal normal.

Clásicamente se ha descrito el monitoreo la aparición del ritmo sinusoidal, como indicativo de anemia fetal grave. Este tipo de patrón es transitorio y revierte después de la transfusión intrauterina (fig. 29-5) (Hatjis et al, 1978). Si se realiza un monitoreo durante una transfusión intrauterina y el feto se encuentra en buenas condiciones, puede aparecer una taquicardia de 160 a 200 latidos. Si aparece bradicardia desde el inicio del procedimiento, es un signo ominoso de pérdida fetal inminente.

Perfil biofísico. Con relación a éste, es necesario tener presente los cambios estructurales condicionados por la aparición de grados severos de la enfermedad: el feto con miembros distendidos por edema no puede flexionarlos de manera adecuada, ni muestra los desplazamientos rápidos y normales, ni la vuelta a la posición de flexión. Estos son signos de hidropesía, lo cual representa una urgencia que depende de la transfusión intrauterina para su resolución (Manning et al, 1988).

MANEJO

Expectante

Es aplicable sólo en fetos ubicados en Zona I o Zona II baja de Liley por Delta DO 450 (zona indeterminada o de Rh negativos de Queenan) o en aquellos casos en que se realizó una cordocentesis y se descartó lesión fetal. En estos casos, se debe seguir el embarazo con titulaciones seriadas de aglutininas y evaluaciones ecográficas periódicas para detectar alteraciones que pudieran requerir procedimientos invasivos. En vista de la afectación ausente o leve, se recomienda dejar evolucionar hasta el término a los casos en Zona I o de Rh negativos o dejar evolucionar hasta la semana 38 en caso de Zona II baja o indeterminada (Linares, 1986).

Transfusiones intrauterinas

Están indicadas en casos de feto prematuro no viable con enfermedad severa porque puede morir sin haber alcanzado la madurez orgánica suficiente como para sobrevivir en la vida extrauterina. En estos casos, se debe practicar una transfusión intrauterina (TIU), debido a que el riesgo inherente al procedimiento es menor que el riesgo por prematuridad. La TIU se puede realizar desde la semana 18.

Los objetivos son corregir la anemia fetal, mejorar la oxigenación tisular y reducir la producción de eritropoyetina

fetal y la eritropoyesis medular, con lo que se disminuyen las presiones venosas portal y umbilical y mejora la circulación hepática y el funcionamiento hepatocelular, aumentan los niveles de albúmina sérica y desaparece la ascitis y la anasarca.

Para la transfusión se usan eritrocitos grupo O, negativos para el antígeno para el cual la madre está inmunizada (Rh negativo si tiene un anticuerpo anti-Rh), con la menor cantidad posible de plasma y con un hematocrito entre 85% y 90%. La sangre del donante se debe extraer 24 horas antes del procedimiento y debe ser lavada e irradiada para eliminar la capa antigénica leucoplaquetaria. Finalmente, la sangre debe ser sometida a pruebas de compatibilidad con suero de la madre y debe ser negativa para infección por citomegalovirus y para el virus de la inmunodeficiencia humana (Queenan, 1991).

Intraperitoneales. Los eritrocitos inyectados en la cavidad peritoneal son absorbidos intactos por los linfáticos subdiafragmáticos y el conducto linfático derecho y pasan hacia la circulación fetal. Debe ser usada en aquellos casos donde la Delta DO 450 o su tendencia se ubique en Zona II alta o Zona III y ante la imposibilidad de realizar la cordocentesis. El procedimiento se lleva a cabo en forma semejante a la descrita para la amniocentesis (ver cap. 5) y el sitio ideal de inyección es por debajo de la vena umbilical y encima de la vejiga. De esta manera, el riesgo de traumatizar el hígado, que está aumentado de tamaño, es mínimo. Una vez dentro, se verifica la posición de la aguja inyectando una pequeña cantidad de solución fisiológica. La cantidad de sangre a transfundir se calcula con la fórmula siguiente:

$$\text{Cantidad de sangre} = \text{semanas de gestación} - 20 \times 10 \text{ cc.}$$

La sangre se inyecta a una velocidad aproximada de 5 a 10 cc por minuto. El corazón fetal se debe observar mediante el ecosonograma; si el feto está bien, la frecuencia cardíaca aumenta hasta 160 a 200 latidos por minuto. La aparición de bradicardia fetal al principio del procedimiento suele anunciar muerte fetal inminente y es indicativo de que la transfusión se suspenda de inmediato. Si se observa aumento en la resistencia a la inyección o flujo retrógrado importante, se detiene la transfusión antes de administrar toda la cantidad calculada de sangre.

Si no hay ascitis, cada día se absorbe un 12% de los eritrocitos inyectados; de tal manera que, la absorción es completa al cabo de 8 a 9 días. En presencia de ascitis, la absorción de los eritrocitos es más lenta pero, aún así, es

adecuada. En este último caso, se recomienda aspirar un volumen de líquido ascítico equivalente al volumen de sangre a transfundir, con la precaución de extraer no más del doble del volumen citado o un máximo de 150 cc. Si se extrae un volumen de líquido ascítico mayor que el volumen sanguíneo que se pretende transfundir, se debe aumentar el volumen

total de la transfusión en 20% a 30%. La TIU debe ser realizada cada dos semanas y no se debe practicar después de la semana 33-34, momento en el que se debe plantear la interrupción del embarazo (Bowman, 1978). Las complicaciones más frecuentes se señalan en la tabla 29-4

Tabla 29-4 Complicaciones de la TIU intraperitoneal

Maternas
Infección
Trabajo de parto pretérmino
Ruptura prematura de membranas
Desprendimiento prematuro de placenta
Hepatitis
Lesión de vejiga o útero
Fetales tempranas
Muerte fetal
Sobrettransfusión
Lesión de un órgano fetal
Taponamiento cardiaco
Infección fetal
Fetales tardías
Hernias umbilicales o inguinales
Rechazo a la sangre transfundida

La infección es el problema más frecuente, por lo que se recomienda el uso de cefalosporinas por vía oral, 12 horas antes de la transfusión y por 48 horas después de la misma. Independientemente de que haya o no lesión de un órgano fetal o el peligro derivado de la sobrettransfusión, existe un riesgo definido alrededor del 7% de muerte fetal en el plazo de 48 horas después de cada TIU .

Se han señalado tasas de sobrevida perinatal del 75%; sin embargo, se debe tener presente que la absorción de los glóbulos rojos transfundidos es lenta y parte de los mismos se hemolizan durante el procedimiento. Por otra parte, el método es capaz de salvar la vida de los fetos afectados entre las semanas 23 y 32; por tanto, en el período comprendido entre las semanas 18 y 23, que corresponde al momento de presentación de las formas más severas de la enfermedad, escapa a esta modalidad terapéutica.

Intravasculares. En este caso, la sangre a transfundir es inyectada directamente en el torrente circulatorio lo cual tiene las siguientes ventajas.

1. La toma de muestras de sangre fetal antes, durante y después de la transfusión, permite obtener una valiosa información para el manejo posterior del caso.
2. La sangre alcanza el torrente sanguíneo en forma inmediata, lo que permite revertir en forma rápida todos los fenómenos fisiopatológicos de la enfermedad y evita la errática absorción de sangre por los linfáticos peritoneales.
3. Mediante esta técnica se pueden salvar fetos que morirían entre las semanas 18 y 23.

Existen dos tipos de TIU intravascular, la parcial y la simple. La primera se practica en fetos con hidropesía de grado moderado a severo y consiste en la administración y remoción de sangre en cantidades equivalentes. Es un procedimiento reservado a fetos gravemente enfermos, que requieren de grandes volúmenes de sangre para que el hematocrito retorne a niveles normales. La simple es la más usada y se describe a continuación.

Se determina la presentación, variedad de posición y el lugar de inserción del cordón. A la paciente se le puede administrar sedantes, antibióticos y tocolíticos. Se introduce una aguja de Tuohy, calibre 20 a 22, en los siguientes sitios de punción en orden de preferencia: inserción placentaria del cordón, inserción abdominal del cordón, asa libre, porción intrahepática de la vena umbilical y, por último, punción cardíaca. Una vez dentro del cordón, se obtiene una muestra de sangre para determinar todos los parámetros antes mencionados.

Para conocer la cantidad de la sangre a administrar se determina el volumen sanguíneo feto-placentario para la edad gestacional (fig. 29-6). Posteriormente se determina el factor multiplicador con los datos del hematocrito del donante y el hematocrito fetal (fig. 29-7). Por ejemplo, si se está en presencia de un embarazo afectado de 22 semanas, el volumen feto-placentario correspondiente es de 50; si el hematocrito fetal es de 20 y el del donante es de 80, el factor multiplicador es de 0,6. El resultado da un volumen de concentrado globular a transfundir de 30 cc.

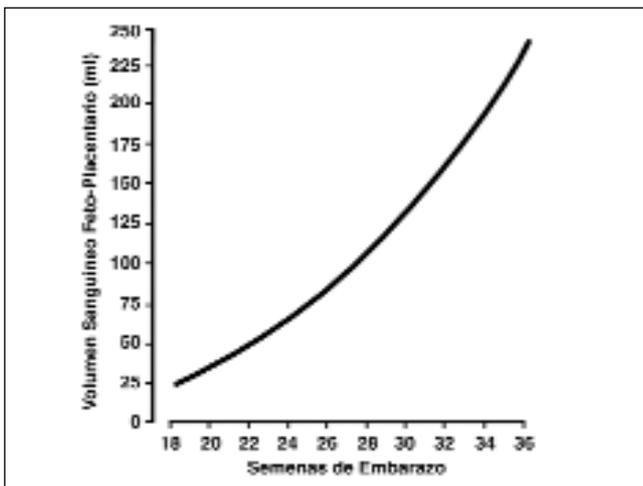


Figura 29-6. Cálculo del volumen sanguíneo feto-placentario para la edad gestacional.

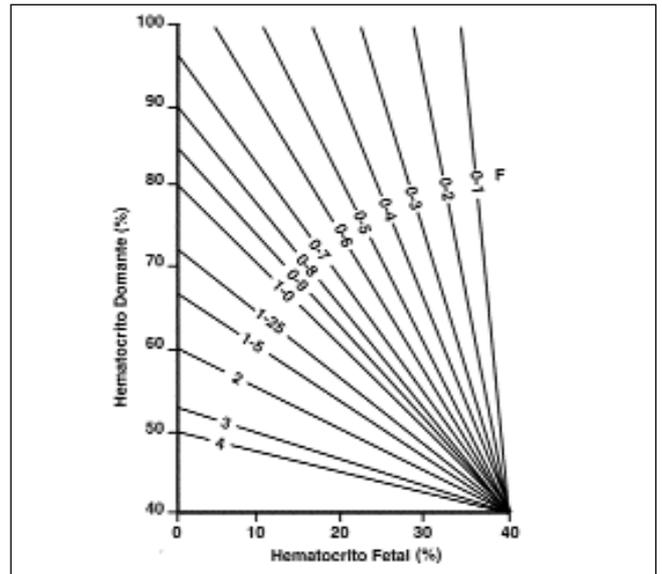


Figura 29-7. Factor multiplicador, resultado de la confluencia del hematocrito fetal y del hematocrito del donante.

Después de terminar la transfusión, se toma una nueva muestra de sangre fetal para determinar el hematocrito fetal el cual desciende a razón de 1% por día. Las transfusiones subsiguientes son planificadas de acuerdo con estos datos y con los datos ofrecidos por la ecosonografía. El objetivo fundamental de este procedimiento es elevar el hematocrito fetal entre un 35% y un 50% (Queenan, 1994). A parte de las complicaciones señaladas anteriormente, se pueden presentar las siguientes.

Hemorragia en el sitio de punción del cordón: suele ser la complicación más común, pero la de menor gravedad y se asocia, más frecuentemente, con punciones de la arteria umbilical que de la vena.

Hematoma del cordón: ocurre cuando hay extravasación del vaso punzado, inyección de sangre en la gelatina de Warthon o laceración del vaso por la aguja. Se debe sospechar su existencia cuando sobreviene una bradicardia durante o después del procedimiento. El diagnóstico definitivo se puede hacer mediante la ecosonografía del sitio de punción en el cordón.

Bradicardia fetal: puede ocurrir debido a compresión externa por hematoma funicular, vasoespasmo reflejo por punción de la arteria umbilical, exanguinación fetal y secundaria a sobrecarga cardíaca por un volumen excesivo de sangre transfundida.

Interrupción del embarazo

Requiere la intervención de un equipo multidisciplinario, conformado por obstetra, pediatra neonatólogo y hematólogo, con disponibilidad de terapia intensiva neonatal y de sangre adecuada para la exanguinotransfusión. La interrupción de un embarazo cuyo feto fue sometido a TIU se debe hacer entre las semanas 32 y 35, momento en el cual los riesgos de la transfusión superan a los de prematuridad.

La edad gestacional en la que se debe interrumpir el embarazo se determina de acuerdo con la experiencia de cada centro perinatal según el índice de supervivencia de la unidad de cuidados intensivos. En todos los casos, se debe evaluar la madurez pulmonar y si el feto es inmaduro (ver cap. 25) iniciar el tratamiento de maduración pulmonar antes de realizar la interrupción. Como regla, no deberá postergarse el parto de un feto sometido a TIU más allá de la semana 37.

La cesárea es usualmente la mejor alternativa, sobre todo antes de la semana 34. Los infantes severamente anémicos con frecuencia toleran un trabajo de parto debido a que la capacidad de transporte de oxígeno por los glóbulos rojos está disminuida. Después de la semana 34, el parto puede ser vaginal o abdominal dependiendo de las condiciones del cuello. Si se decide la vía vaginal, se debe realizar monitoreo continuo para detectar un posible sufrimiento fetal (Harman, 1989).

Otras modalidades terapéuticas

Plasmaféresis. Esta técnica implica extraer grandes volúmenes de plasma de las embarazadas afectadas por la isoimmunización, por lo regular diariamente durante la primera semana, y luego dos veces por semana por tiempo prolongado, con el fin de eliminar los anticuerpos patógenos. Suele observarse disminución transitoria en el nivel de aglutininas anti-Rh que es a menudo seguida por un incremento en la producción de anticuerpos. Es un método muy lento y costoso, y los resultados no justifican su empleo (Ibister et al, 1977).

Clorhidrato de prometazina. Se ha utilizado, basado en sus propiedades inmunosupresoras, porque interfiere en la capacidad de los macrófagos del feto para fagocitar eritrocitos opsonizados. A pesar de todo, no ha demostrado beneficio alguno en la supervivencia perinatal o en la frecuencia TIU o exanguineotransfusiones (Gudson et al, 1976).

Corticoesteroides y antimetabolitos. Al igual que en el caso anterior, y basado en sus propiedades

inmunosupresoras, han sido utilizados sin demostrar beneficios en el manejo de esta enfermedad.

PREVENCIÓN

La inmunoglobulina anti-D (RhoGam), protege contra la reacción inmunológica cuando una mujer Rh negativa es expuesta a células fetales Rh positivas (Dpositivas). Los anticuerpos Rh impiden la inmunización por bloqueo del determinante antigénico en la membrana de los eritrocitos, lo que impide el contacto del antígeno con los receptores de superficie de los inmunocitos.

Protocolo de inmunización

(Freda, 1977)

1. La inmunoglobulina anti-D debe ser administrada a toda mujer Rh negativo, Coombs indirecto negativo con un hijo Rh positivo, en las 72 horas que siguen al nacimiento, independiente del estado ABO del niño.
2. Si no se administra dentro de las primeras 72 horas, se puede administrar hasta 14 días después del nacimiento.
3. Se puede administrar inmunoglobulina anti-D, cuando la sangre del cordón de un bebé Rh positivo ABO incompatible, presenta una prueba de Coombs directa débilmente positiva y en el último análisis de la madre no había anticuerpos anti-Rh.
4. No se recomienda la profilaxis en mujeres Rh negativas inmunes débilmente al factor Rh, demostrable a través de un Coombs indirecto. Si se administra inmunoglobulina anti-D, la paciente debe ser informada que la inmunoglobulina puede no ser protectora.

Indicaciones para la profilaxis

1. Todas las mujeres Rh negativo no sensibilizadas (Coombs indirecto negativo), con marido Rh positivo o desconocido, que se encuentren en la semana 28, deberán recibir una dosis de 300 µg. Esta medida se recomienda porque existe una incidencia menor del 2% de inmunización Rh que no se previene con la profilaxis postparto.
2. En el postparto de madres Rh negativo no sensibilizadas, con fetos Rh positivo o Rh negativo pero Du positivo, porque este último es capaz de inmunizar a una mujer Rh negativa.

3. Después de una amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales. Se debe administrar una dosis mínima de 50 µg.
 4. Después de un aborto o cuando se presente una amenaza de aborto, en el embarazo ectópico y en el embarazo molar.
 5. Cuando haya evidencia de hemorragia transplacentaria en una mujer Rh negativa no sensibilizada. En estos casos se debe evaluar la cantidad de sangre transfundida y se debe administrar inmunoglobulina anti-D a razón de 300 µg por cada 30 cc de sangre Rh negativa transferida. Si ocurre antes del parto, se puede administrar hasta un máximo de 600 µg de inmunoglobulina anti-D que neutralizan hasta 50 cc de sangre Rh negativo. Si la cantidad de sangre transferida es mayor de 50 cc se debe evacuar el útero tan pronto como la madurez fetal lo permita.
 6. En presencia de feto muerto, tan pronto como se haga el diagnóstico y sin esperar al parto.
 7. Cuando ocurran traumas abdominales, como en el caso de accidentes automovilísticos.
 8. Cuando se transfundan componentes sanguíneos provenientes de donantes Rh positivo a pacientes Rh negativas no sensibilizadas.
1. Se deben evitar las maniobras de versión.
 2. El parto instrumental debe estar plenamente justificado.
 3. Se debe liberar el cabo placentario del cordón umbilical inmediatamente después del parto, evitar la tracción y la expresión en forma retrógrada del cordón.
 4. No se debe hacer expresión del útero hasta que no se haya separado la placenta y la extracción manual de la placenta sólo debe hacerse bajo estricta indicación.
 5. No se deben administrar oxitócicos sino hasta después de la expulsión del feto.
 6. Se debe evitar que la sangre del cordón y de la placenta caiga en la cavidad peritoneal o episiorrafia y hacer un lavado generoso de la cavidad peritoneal durante la cesárea.
 7. Evitar en lo posible la anestesia general.
 8. Se debe colocar a la paciente en posición de Fowler durante el parto.

Determinación de la dosis de inmunoglobulina anti-D

Tradicionalmente se administran 300 µg por vía intramuscular. En aquellos casos donde existan dudas se puede determinar la cantidad precisa de inmunoglobulina anti-D mediante los siguientes métodos.

Prueba de Kleihauer-Betke: estima la cantidad de glóbulos rojos fetales que han entrado en la circulación materna. Esta es especialmente útil en hemorragias feto-placentarias grandes o después de la administración de sangre no cruzada.

Prueba del Coombs indirecto: mide la cantidad de anti-D circulante o inmunoglobulina Rh. Si se administra una cantidad adecuada de inmunoglobulina anti-D, el Coombs indirecto debe dar positivo al día siguiente.

Manejo no farmacológico

Entre las recomendaciones para evitar en lo posible la inmunización durante la atención del parto se encuentran las siguientes.

ISOINMUNIZACIÓN POR ANTÍGENOS ATÍPICOS O IRREGULARES

Ocurre en el 1% al 2% de las personas, generalmente después de una transfusión de sangre. Por fortuna, muchos de ellos son débiles y con frecuencia producen IgM que no atraviesa la barrera placentaria. Entre los casos de isoinmunización atípica el más frecuente, capaz de generar eritroblastosis severa, es el anti-c.

El anti-Kell rara vez produce eritroblastosis tan severa como el anti-D porque casi siempre es producido por transfusiones y el 90% de los maridos de tales mujeres son Kell negativo. El manejo de los productos afectados por estos antígenos es el mismo que para la isoinmunización Rh, con la salvedad de que se debe establecer el límite crítico para cada antígeno problema que indique cuándo iniciar estudios más invasivos.

ISOINMUNIZACIÓN POR GRUPO ABO

Con frecuencia ocurre desde el primer embarazo y no es problema para el obstetra porque no produce hidropesía y no está indicada la amniocentesis, TIU, ni la inducción; aunque pueden requerir de fototerapia y exanguinotransfusión al nacer. Ocurre cuando la madre es grupo O y el producto es A o B. La eritroblastosis que produce es usualmente más leve que la producida por Rh, c, Kell y otros antígenos atípicos. Los motivos de esta eritroblastosis leve son los siguientes.

1. El menor número de sitios antigénicos en la membrana eritrocitaria del recién nacido.
2. La mayor parte de anti-A y anti-B es IgM y no atraviesa la barrera placentaria.
3. La pequeña cantidad de IgG, que sí atraviesa la placenta, tiene una multitud de sitios antigénicos A y B en las demás células no eritrocitarias a las cuales pueden unirse, por lo que queda una pequeña cantidad de anticuerpos para adherirse al antígeno de la membrana eritrocitaria con un Coombs directo débilmente positivo.

CONCLUSIONES

La isoinmunización se define como la inmunización de un individuo estimulando la formación de isoanti-cuerpos, mediante antígenos obtenidos de otros individuos de su misma especie. En general, 1% de todos los embarazos pueden estar complicados por la isoinmunización, pero desde la introducción de medidas preventivas como la inmunoglobulina anti-D, la incidencia ha disminuido.

La eritroblastosis en fetos Rh positivo es ocasionada por la producción de anticuerpos anti-D, en mujeres Rh negativo. El paso transplacentario de glóbulos rojos fetales Rh positivos a la circulación de una madre Rh negativo ocurre en diversas situaciones que deben ser conocidas por el especialista para proceder a la administración de inmunoglobulina anti-D.

Entre las causas de hemorragia transplacentaria se encuentran: amniocentesis, abortos donde el riesgo es mayor en los abortos provocados que en los espontáneos y la posibilidad de isoinmunización aumenta en la medida que aumenta la edad gestacional, hemorragia anteparto, hipertensión inducida por el embarazo, cesárea, extracción manual de anexos ovulares y versión externa.

De todas las pruebas disponibles el título de antiglobulina indirecta (Coombs indirecto), es la más usada. Un Coombs indirecto mayor de 1/32 es significativo de isoinmunización en la mayoría de los laboratorios. El título debe ser determinado en todo paciente Rh negativo entre las 12 y las 14 semanas y se debe repetir con intervalos de 2 semanas a 1 mes hasta que los niveles indiquen que deben realizarse pruebas diagnósticas más invasivas.

La amniocentesis se debe practicar cuando el título de aglutininas es mayor de 1/32 o cuando los niveles de IgG anti-D son mayores de 2 µg/ml. Se debe practicar entre las semanas 22 y 24, en caso de pacientes con antecedentes, y entre las semanas 28 y 30 en las que no los tienen. La cordocentesis constituye un avance en el manejo de esta entidad

porque permite el estudio directo de la condición fetal. No reemplaza a la espectrofotometría del líquido amniótico, debido a que es un procedimiento más complicado y con un riesgo más alto, por lo que se practica cuando se sospecha enfermedad severa.

Los cambios fisiopatológicos que ocurren en el feto con enfermedad hemolítica moderada o severa, pueden ser monitorizados mediante la ecosonografía para evaluar la anatomía fetal, placentaria y el líquido amniótico. Este método, usado en conjunto con el título de anticuerpos y la Delta DO 450, permite detectar si el feto está sufriendo un serio deterioro y, de esta manera, tomar la decisión de recurrir a métodos más invasivos.

El tratamiento expectante es aplicable sólo en fetos ubicados en Zona I o Zona II baja de Liley por Delta DO 450 o en aquellos casos en que se realizó una cordocentesis y se descartó lesión fetal. Las transfusiones intrauterinas están indicadas en casos de feto prematuro no viables con enfermedad severa porque puede morir in útero sin haber alcanzado la madurez orgánica suficiente como para sobrevivir en la vida extrauterina.

La inmunoglobulina anti-D protege contra la reacción inmunológica cuando una mujer Rh negativa es expuesta a células fetales Rh positivas (D positivas). Tradicionalmente se administran 300 µg por vía intramuscular. En aquellos casos en donde existan dudas existen una serie de métodos para determinar la cantidad precisa de inmunoglobulina anti-D.

La isoinmunización por antígenos atípicos o irregulares ocurre en el 1% al 2% de las personas, generalmente después de una transfusión de sangre. Por fortuna, muchos de ellos son débiles y, con frecuencia, producen IgM que no atraviesa la barrera placentaria. La isoinmunización por grupo ABO con frecuencia ocurre desde el primer embarazo y no es problema para el obstetra porque no produce complicaciones intrauterinas. Ocurre cuando la madre es grupo O y el producto es A o B y la eritroblastosis que produce es usualmente más leve que la producida por otros antígenos atípicos.

REFERENCIAS

- Benacerraf B, Frigoletto F. Sonographic sign for the detection of early fetal ascitis in the management of severe isoimmune disease without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152(8):1039-41.
- Bevis D. Blood pigments in haemolytic disease of the newborn. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1956; 63:68-79.
- Bowman J. Hemolytic disease (erythroblastosis fetalis). In: Creasy R, Resnik R, editors. *Maternal Fetal Medicine: principles and practice*. Philadelphia: Saunders, 1989.
- Bowman J. The management of Rh immunization. *Obstet Gynecol* 1978; 52:1-15.
- Brazie J, Bowes W, Ibbott F. An improved, rapid procedure for the determination of amniotic fluid bilirubin and its use in the prediction of the course of Rh-sensitized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104(1):80-6.
- Copel J, Grannum P, Belanger K. Pulsed Doppler flow-velocity waveforms before and after intrauterine intravascular transfusion for severe erythroblastosis fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:768-74.
- Freda V, Gorman J, Pollack W. Prevention of Rh-hemolytic disease with Rh-immune globulin. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128:456-64.
- Gahmberg C, Karhi K. Association of Rho (D) polypeptides with the membrane skeleton in Rho (D)-positive human red cells. *J Immunol* 1984; 133:334-9.
- Ghidni A, Sepulveda W, Lockwood C, Romero R. Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1339-443.
- Goto S, Nishi H, Tomoda A. Blood group Rh-D factor in human trophoblast determined by immunofluorescent method. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:707-9.
- Gudson J, Caudle M, Herbst G. Phagocytosis and erythroblastosis: modification of the neonatal response by promethazine hydrochloride. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125:224-30.
- Harman C. Vigilancia fetal de la embarazada con el problema de aloinmunización. En: Manning F, editor. *Clínicas de perinatología: vigilancia fetal*. México: Interamericana, 1989.
- Hatjis C, Menutti M, Sacks L. Resolution of a sinusoidal fetal heart rate pattern after following intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132:109-15.
- Ibister J, Ting A, Seeto K. Development of Rh-specific maternal autoantibodies following intensive plasmapheresis. *Vox Sang* 1977; 33:353-58.
- Knox E, Fairweather D, Walker W. Spectrophotometric measurements on liquor amnii in relation to the severity of haemolytic disease of the newborn. *Clin Sci* 1965; 28: 147-56.
- Liley A. Liquor amnii in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obst Gynecol* 1961; 82(6):1359-70.
- Linares J. *Inmunoematología y transfusión: principios y procedimientos*. Caracas: Editorial Cromotip C.A., 1986.
- Manning F, Morrison I, Harman C. The fetal biophysical profile score: functional practical aspects. *Contemp Obstet Gynecol* 1988; 3:83-92.
- Nevanlinna H. Factors affecting maternal Rh immunization. *Ann Med Exp Biol* 1953; 31:1-10.
- Nicolaides K H, Warenski J C, Rodeck CH. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 341-4.
- Nicolaides K, Fontanarosa M, Gabbe S, Rodeck C. Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anemia in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158(4):920-6.
- Queenan J, Tomai T, Ural S, King J. Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in Rh-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks gestation: a proposal for clinical management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(5):1370-6.
- Queenan J. Diagnosis and treatment of Rh-erythroblastosis fetalis. *Contemp Obstet Gynecol* 1994; 7:48-62.
- Queenan J. Rh and other blood group immunizations. *Contemp Obstet Gynecol* 1991; 25:45-7.
- Queenan J. Rh Erythroblastosis fetalis: evaluation and treatment. *Postgrad Obstet Gynecol* 1994; 14(10):1-6.
- Race R. The Rh genotype and Fisher's theory. *Blood* 1948; 2:27-30.
- Reece E, Gabrielli S, Abdalla M, O'Connor TH, Hobbins J. Reassessment of the utility of fetal umbilical vein diameter in the management of isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(4):937-8.
- Rodeck. How the management of erythroblastosis fetalis has changed. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45:465-6.
- Sola A, Urman J. *Cuidados intensivos neonatales*. Buenos Aires: Interamericana, 1988.
- Soothil PW, Nicolaides KH, Rodeck CH, Clewell WH, Lindridge J. Relationship of fetal hemoglobin and oxygen content to lactate concentration in Rh isoimmunized pregnancies. *Obstet Gynecol* 1987; 69:268-70.

