

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**ACTUALIZACIÓN DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y  
EL MANEJO DE LA ISOINMUNIZACIÓN MATERNO  
FETAL ASOCIADA AL FACTOR RHD.**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE LICENCIATURA EN  
MEDICINA Y CIRUGÍA.**

**GRETTEL MORALES MEJÍA**

**DR. EMMANUEL ULLOA BERTRAND**

**SEDE CENTRAL, ARANJUEZ**

**NOVIEMBRE, 2017**

## CONTENIDO

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	15
Planteamiento del problema	15
Objetivos	19
Justificación	20
Antecedentes	23
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL	27
Aspectos generales	31
Características de la clasificación del sistema Rhesus	33
Conceptos claves asociados al sistema Rhesus	36
Fisiopatología de la isoimmunización asociada al factor RhD	36
Causas de isoimmunización materna	41
Clínica asociada a la isoimmunización RhD	42
Clasificación de la severidad de la EHP asociada a la isoimmunización RhD	43
Diagnóstico, manejo e inmunoprofilaxis de la isoimmunización RhD	45
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	46
Método de investigación	46
Diseño	46
Criterios de inclusión	46
Criterios de exclusión	46
Estrategias de búsqueda	46
Variables	48
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN DE RESULTADOS	51
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	79
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82

## Índice de figuras

Figura#1: Ilustración de la isoinmunización materno fetal asociada al factor RhD .....	31
Figura#2: Ilustración de la herencia del gen RhD .....	35
Figura#3: : Ilustración de la fisiopatología de la isoinmunización materno fetal asociada al factor RhD .....	38
Figura #4: Ilustración de un recién nacido con las características típicas al presentar ictericia y Kernícterus .....	40
Figura #5: Explicación de la descendencia según el RhD paterno .....	54
Figura #6: Procedimiento de la Cordocentesis .....	55
Figura#7: Procedimiento de la amniocentesis .....	57
Figura#8: Explicación de la prueba Coombs indirecta .....	59
Figura#9: Ejemplo de resultado de la velocimetría Doppler en la arteria cerebral media fetal .....	63
Figura #10: Ilustración representativa de la presencia de ADN fetal en sangre materna .....	65
Figura #11: Rhesuman, inmunoglobulina anti RhD .....	70
Figura #12: Procedimiento de transfusión intrauterina, llevado a cabo en sala de operaciones del Hospital San Juan de Dios .....	74
Figura #13: Fórmula para determinar el volumen a transfundir intraútero .....	75
Figura #14: Estadísticas del estudio .....	77

# CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN

### **Planteamiento del problema**

Según Fuenzalida y Carvajal (2014) “la incompatibilidad eritrocitaria se define como la presencia de uno o más antígenos en el glóbulo rojo fetal que no están presentes en el glóbulo rojo materno. Esta incompatibilidad eritrocitaria feto-materna puede generar una respuesta inmune materna mediada por inmunoglobulinas, desencadenando lo que se denomina isoimmunización eritrocitaria feto materna.”(p.316)

Además, Fuenzalida, et al. (2014) menciona que “la isoimmunización eritrocitaria feto materna, también llamada aloimmunización, se define como la presencia de anticuerpos maternos dirigidos contra antígenos presentes en los glóbulos rojos fetales.”(p.316)

Esta patología en la actualidad es un gran desafío a nivel nacional e internacional desde el punto de vista neonatológico, perinatal, obstétrico y de salud pública debido a que la presentación de esto conlleva a un alto impacto social y económico a corto, mediano y largo plazo para los centros de salud y la sociedad en general.

Lo anterior debido a que cuando una mujer embarazada presenta complicaciones de una isoimmunización asociada al Rh por un fallo del centro de salud que la atendió, o incluso por negligencia de la madre al no haber llevado un control prenatal adecuado principalmente en su primer embarazo, conlleva a más gastos para el centro de salud que debe evitar o tratar las complicaciones de esta patología a pesar de su elevada mortalidad, esto implica que una madre que labore se encuentre incapacitada por períodos mayores a los que la ley confiere, y por ende afecta la economía social.

Es importante recalcar que como menciona Moreno y Becerra (2012) “el desarrollo de la enfermedad hemolítica del recién nacido es determinado por el fenotipo Rh de los padres” (p.176) ya que “en pocas palabras, una madre Rh negativo (dd) y un padre heterocigoto Rh positivo (Dd) u homocigoto Rh positivo (DD) pueden producir un feto en riesgo.” (Moreno, et al. 2012, p.176)

La incompatibilidad asociada al Rh se presenta cuando existe una diferencia en el tipo de sangre de la mujer embarazada que posee un factor Rh negativo y la del feto es Rh

positivo, que en ocasiones puede pasar desapercibida por la tendencia actual a dar de alta hospitalaria precozmente, antes de las 72 horas postparto sin conocer si se le administró la inmunoprofilaxis a las 28 semanas, y esto trayendo consigo un elevado riesgo de readmisión e incremento de la mortalidad en recién nacidos.

El estudio y actualización de este tema, es de gran relevancia ya que es una patología que sin un control obstétrico oportuno y adecuado e inmuno profilaxis puede encasillarse dentro de las principales causas de mortalidad y morbilidad neonatal.

Es importante recalcar que estadísticamente, según Carvajal D. (2013) “del 1 al 10% de las madre Rh negativas se sensibilizan luego del primer embarazo, el 30% luego del segundo embarazo y un 50% después de un tercero, pero la enfermedad sintomática se presenta desde el primer embarazo en un 30 a 50% de los recién nacidos.”(p.4)

La población Costarricense ha ido en incremento exponencialmente, no solo por los nacimientos por año, sino por una gran cantidad de población migrante proveniente de otros países en búsqueda de mejores condiciones ya sea de salud, económicas y sociales, pero lamentablemente un porcentaje elevado de esa población se encuentra en el país sin los documentos legales, por lo tanto su acceso a salud, educación y otros es restringido, lo que conlleva a que además de la población costarricense de bajos recursos y esta otra población no cuenten con un adecuado control prenatal, que es la principal herramienta para evitar las complicaciones de esta patología.

Con respecto al efecto de la inmigración Omeñaca, Mendizábal y Valverde (2012) mencionan que esta patología “ha pasado a ser en la actualidad de aparición ocasional, cuya incidencia podía estimarse en uno por cada mil nacidos vivos a observarse un incremento notable en el número de casos debido a la inmigración.” (p.384)

Otro aspecto que hace a este tema de importancia, es que la cultura costarricense no ha inculcado en sus ciudadanos la importancia de conocer su grupo y Rh, y no solo para evitar esta patología si desean tener un embarazo y niño sano, sino también puede resultar de importancia para circunstancias que ameriten transfusión sanguínea de inmediato, para la donación de sangre, trasplante de órganos, accidentes de tránsito y otras situaciones.

Asimismo, como la sociedad no está educada en tener un enfoque diferente con respecto al embarazo ya que lo ideal sería que los padres y madres lo deseen, y antes de la gestación se realicen exámenes y se aseguren que su salud y otras situaciones se encuentran bien, deberían de comenzar por una consulta ginecológica, mejoras en su estilo de vida y alimentación.

Como los costarricenses no están enfocados de esta manera, la mayoría de embarazos se dan de forma no programada, no conocen su estado de salud, y tipos sanguíneos para saber si el bebé puede verse perjudicado por una patología como la presente.

Cabe aclarar que cuando una mujer y el hombre comparten la presencia o ausencia del factor Rh no tienen problema de isoimmunización Rh, si la mujer fuera Rh positivo y el hombre es Rh negativo no existe problema, pero si la madre es Rh negativo y el hombre con el que desea el embarazo es Rh positivo, aquí sí hay factor de riesgo que debe ser tratado con rapidez.

Por lo tanto, si el personal de salud se sensibiliza con el tema y le toma más importancia, van a promover en las futuras madres y padres un mayor apego en el control prenatal y también concientizarán mejor la importancia de los embarazos planeados con consultas preconcepcionales, ya que actualmente se realiza el examen de grupo y Rh a toda mujer embarazada en el control prenatal pero no se le da la suficiente importancia a la educación sobre el tema a la población, en comparación a otras enfermedades como las diabetes gestacional, preeclampsia y eclampsia, u otros.

Y a pesar de que es un examen de laboratorio que se realiza a todas las mujeres embarazadas, el personal de salud como la incidencia no es tan elevada en comparación a otras patologías que se presentan durante el embarazo, muestran no solo deficiencia de conocimiento sino también en la explicación a los padres a la hora de realizar los exámenes ya que como menciona Omeñaca, et al. (2012) “ a todas las mujeres embarazadas, en la primera visita prenatal, se les realiza el grupo sanguíneo, Rh y “screening” de anticuerpos mediante el test de Coombs indirecto, deben ser todas y no solo las Rh negativo, ya que existen otros sistemas de interés clínico que pueden dar isoimmunización, pero lamentablemente este error se sigue cometiendo con mucha frecuencia” (p.384)

Una serie de complicaciones se pueden presentar en el bebé producto de la incompatibilidad sanguínea asociada al factor Rh como es el retraso mental, la ictericia, mal desarrollo psicomotor, alteración en el hígado, problemas cardiacos, anemia, edema o llevarlo hasta la muerte. Como se puede observar la relevancia de esta patología es que no solo aumenta la mortalidad sino la morbilidad de los niños que sobreviven a las complicaciones.

“En las formas más severas de la enfermedad hemolítica, la falla cardiaca congestiva y el compromiso de la circulación placentaria contribuyen a la restricción del crecimiento intrauterino y al hidrops pudiendo terminar en óbito fetal.” (Moreno, et al. 2012, p.176)

Además, es necesario que el personal de salud se encuentre unificado en cuanto al diagnóstico, tratamiento y manejo de las complicaciones de la enfermedad ya que esto favorecería en todos los centros de salud a una atención más adecuada y oportuna de las embarazadas o a mujeres en edad fértil con riesgo a presentar incompatibilidad asociada al factor Rh.

Ya que “hoy en día el interés se centra en la mejora de las medidas preventivas y en la atención de los casos residuales en centros de referencia para su mejor manejo y tratamiento.” (Omeñaca, et al. 2012, p.384)

Por lo tanto la pregunta de la presente investigación es ¿cuáles son los avances actuales de la isoimmunización Rhd en cuanto a prevención, diagnóstico y manejo de la enfermedad y sus complicaciones en mujeres Rh negativas?

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir los avances de la isoinmunización RhD en cuanto a diagnóstico y manejo de la enfermedad hemolítica fetal y sus complicaciones en mujeres RhD negativas según artículos científicos publicados entre el 2012-2017.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Mencionar los avances encontrados sobre los métodos diagnósticos y de tratamiento para la isoinmunización materno fetal asociada al factor RhD plasmados en artículos científicos publicados entre el 2012-2017.
2. Describir las propuestas actuales sobre el manejo de la isoinmunización materno fetal asociada al factor RhD evidenciadas en artículos científicos publicados entre el 2012-2017.
3. Determinar las indicaciones y beneficios de aplicar la profilaxis de la inmunoglobulina anti-D en las madres embarazadas Rh negativas según artículos científicos publicados entre el 2012-2017.

## **Justificación**

Al pasar de los años la medicina ha ido avanzando rápida y exponencialmente, y los temas de ginecología y obstetricia no han sido la excepción, como muestra de esto la disminución en la mortalidad materna y fetal.

En Costa Rica, la tasa de mortalidad infantil según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Costa Rica [INEC] (2016) “al compararlo con la tasa del año 2015 (8,43 por mil), presenta una disminución de 4,90% al 2016. Ello significa que de enero a junio ocurrieron 123 nacimientos y 15 defunciones infantiles menos que en el primer semestre de 2015.” (p.3)

El área de obstetricia es la parte de la medicina que se ocupa del embarazo, el parto y el período posterior a este. Al ser un área de la cual depende la sociedad debido a que la natalidad y la presencia de niños sanos para sustentar la pirámide poblacional de cada país se favorece desde antes del nacimiento con adecuados controles preconcepcionales, prenatales y adecuada atención del parto y sus cuidados inmediatos y mediatos del recién nacido.

Una adecuada actualización no solo del especialista en ginecología y obstetricia, sino de todo el personal de salud, es pertinente ya que el contacto con mujeres en edades fértiles y embarazadas es mucho más amplia, y la base de prevención de enfermedades es la educación a base de información científica reciente.

La importancia de unificar el conocimiento en todo el personal médico lo han mencionado una gran variedad de autores desde diferentes puntos de vista, uno de ellos es mencionar que el médico y el laboratorio de Inmunohematología deben llevar a cabo una evaluación prenatal, que incluya aspectos obstétricos, hemoterapéuticos y estudios de laboratorio, de manera que permitan establecer el diagnóstico, orientar el pronóstico y decidir las medidas preventivas más adecuadas. Por lo que se vuelve necesaria la implementación de medidas para la prevención de la inmunización materna y así evitar la enfermedad hemolítica del recién nacido. (Laitano, 2013, p.106)

En la población en general por los estilos de vida que se han ido adoptando, las enfermedades crónicas han ido en aumento, por lo cual es uno de los temas principales en todas las áreas de la medicina y este no es el caso contrario de la obstetricia, ya que se puede observar como en la actualidad los principales temas a los que se les da enfoque en las embarazadas y los controles prenatales, son patologías tales como la diabetes gestacional, la hipertensión inducida por el embarazo, preclampsia y eclampsia, disminuyéndole relevancia a otras que se pueden presentar como la incompatibilidad sanguínea materno-fetal asociada al factor RhD.

A pesar de que esta patología se puede presentar en una población de mujeres considerable debido a que como menciona Navarrete y Segura (2012) citando a Marín, et al. (1986) “se evidencia que en Costa Rica, la distribución de Rh positivo es de 94.2%, de Rh Negativo es de 5.2% y Du es de 0.6%” (p.144), el personal de salud no conoce lo suficiente del tema, no sabe cómo diagnosticarlo tempranamente, como manejarlo para evitar complicaciones, como tratar las que se presenten y mucho menos como educar y explicar a la población esta enfermedad, para enseñarle la importancia que tiene desde antes de concebir un hijo, ya que las consecuencias van desde aumentar la morbilidad a mortalidad del hijo que desean tener.

Es de real importancia mencionar que según el INEC (2016) “la tasa de mortalidad infantil (TMI) para el primer semestre 2016 presenta un valor de 8,02 por mil. Esto significa que por cada mil nacimientos fallecieron aproximadamente 8 niñas y niños antes de cumplir un año de edad.”(p.3)

En Costa Rica, como se mencionó anteriormente la TMI es muy baja en comparación a otros países del mundo, pero a pesar de esto no se debe quedar satisfecho el personal de salud, ya que la guía de control prenatal que rige en el país fue creada por especialistas del tema, pero que de igual forma pudieron haber dejado puntos importantes fuera de este, o puede ya no estar acorde a la población actual u otras situaciones, por lo que constantemente se debe estar evaluando si lo propuesto en la guía es lo adecuado y aún más importante verificar que en los centros de salud se esté aplicando adecuadamente.

Actualmente, la guía de control prenatal menciona que toda mujer embarazada se le debe indicar en su primer consulta un examen sanguíneo que entre los valores que

determinará será el grupo sanguíneo y factor Rh, lo cual es lo más adecuado para detectar tempranamente el riesgo de una patología como la presente; pero el problema radica en que no toda la población acude a sus controles prenatales adecuadamente ni todas las embarazadas llegan a sala de partos conociendo este dato, algunas por negligencia y otras por falta de educación.

Todo lo anteriormente mencionado, conlleva a una población costarricense en riesgo, a mujeres Rh negativas poco informadas, a padres concibiendo hijos sin evaluarse primero y a personal de salud que realiza pruebas sistemáticamente sin conocer el valor real de lo que realizan y sin el conocimiento suficiente para educar, diagnosticar y manejar la situación ante la presencia de una mujer en riesgo o con esta patología.

A pesar de lo anterior, investigaciones científicas recientes son insistentes en que las gestantes deben llevar un control inmunohematológico obligatorio con el fin de la detección precoz de inmunización, identificar a las mujeres con riesgo de inducir una enfermedad hemolítica del recién nacidos (EHRN), y seleccionar adecuadamente a las mujeres Rh (D) negativo no sensibilizadas que pueden y deben beneficiarse de la administración profiláctica de Gammaglobulina anti-D (IgG anti-D). (Laitano, 2013, p.109)

Y cabe recalcar que este tema es aún más relevante debido a que un embarazo puede cursar “adecuadamente” e incluso concluir con una madre y niño sano generando una mujer tranquila y confiada de que al final todo salió de la manera correcta, a pesar de no haber tenido el control adecuado, pero la realidad es que esa madre fue inmunizada durante este primer embarazo y ante otra gestación el riesgo de complicaciones y mortalidad se aumenta abruptamente; ya que en un segundo embarazo los anticuerpos atacan la sangre del bebé y destruyen los glóbulos rojos provocando la enfermedad hemolítica del recién nacido y otras enfermedades.

Por lo tanto una revisión de artículos recientes con base científica en la que se evalúen de forma básica y concisa toda la información pertinente a esta patología puede tener gran relevancia para el personal de salud y por ende para todas las personas que desean tener embarazos e hijos sanos.

## **Antecedentes**

La isoimmunización asociada al factor RhD, no es una patología realmente reciente debido a que desde décadas atrás se ha venido presentando, y estudiando para generar una comprensión completa de lo que sucede en las madres con un Rh negativo embarazadas de un niño Rh positivo, para que el personal de salud se encuentre informado y por ende las complicaciones, morbilidad y mortalidad materno-fetal disminuyan.

La historia del diagnóstico prenatal de aloimmunización es el perfecto ejemplo del esfuerzo por un diagnóstico constructivo, ya que tiene como “objetivo identificar los casos que requieran tratamiento para disminuir la morbilidad e incrementar la supervivencia mediante el menor número de procedimientos invasivos y reducir los riesgos asociados.” (Lambertino y Villegas 2014, p.745)

Esta patología es un reto para el personal de salud, debido a que cuando tratan la enfermedad no solo deben procurar el bienestar y salud de un paciente, sino de dos, ya que la madre y el feto deben ser tratados con la misma finalidad, que es prevenir y mantener su salud; por lo tanto al pasar de los años de las principales necesidades que han tenido es procurar ofrecer técnicas diagnósticas y de tratamiento lo menos invasivas posibles para que traigan consigo la menor cantidad de complicaciones.

Un alto porcentaje de los diagnósticos realizados en medicina fetal crean en la mujer gestante un temor “automático” asociado con la posible realización de procedimientos invasivos; sin embargo, la mayoría de las pacientes estarán de acuerdo con éstos cuando las ventajas del procedimiento superan los riesgos del mismo. (Lambertino, et al. 2014, p.745)

Con la evolución de la medicina y el advenimiento de nuevas técnicas diagnósticas, de tratamiento y prevención, se ha observado un descenso notorio en la incidencia de la enfermedad por aloimmunización; como lo muestra Lambertino, et al. (2014) “en 1977, 18.4 de cada 100,000 nacidos vivos morían a causa de la enfermedad hemolítica por RhD, para 1992 ese valor era de tan solo 1.3 de cada 100,000 nacidos vivos.” (p.745)

La aloimmunización RhD en sus inicios era una enfermedad mortal, como se muestra en el primer reporte desde Francia “realizado por una enfermera francesa en 1609, quien

relató un nacimiento gemelar, con un gemelo marcadamente edematizado, que murió enseguida del parto, el segundo gemelo evolucionó a un cuadro icterico e igualmente murió a los pocos días.” (Lambertino, et al. 2014, p.745)

Otro fenómeno importante dentro de la historia de esta enfermedad se encuentra consolidado en un avance investigativo que se inició en 1892 y culminó en 1932, donde “Diamond y colaboradores fueron los primeros en demostrar que el hidrops fetalis, icterus gravis y la anemia grave eran una misma enfermedad con diferentes estadios de severidad, caracterizada por aumento en el feto y el recién nacido del conteo de glóbulos rojos inmaduros (eritroblastos).” (Lambertino, et al. 2014, p.745)

Cuando se dio a conocer la investigación anteriormente mencionada, otros investigadores se enfocaron en conocer más sobre el tema, por lo que Lambertino, et al. (2014) menciona que durante la misma época Darrow “estableció la teoría del paso transplacentario de un anticuerpo materno contra la hemoglobina fetal, pero su teoría sobre el antígeno y el anticuerpo no fue bien recibida.” (p.745)

Cuando se llegó a la década de los cuarentas ya se habían mencionado varias teorías del porqué sucedía la enfermedad, y mencionado algunos de los principales síntomas que se estaban reportando en las mujeres embarazadas que sufrían de isoinmunización, y por ende, ya la investigación no estaba siendo suficiente por lo que Landsteiner y Wiener iniciaron experimentos hasta que “en 1940, se reveló el antígeno Rh” (Lambertino, et al. 2014, p.745) después de observar la aglutinación de los glóbulos rojos de 85% en un grupo de sujetos de raza blanca al agregarles antisuero Rhesus desarrollado en conejos y conejillos de indias; pero fue un año después cuando “Levine observó los anticuerpos Rh en mujeres embarazadas Rh (-) que causaban eritroblastosis fetal.” (Lambertino, et al. 2014, p.745))

Otro suceso que se dio en la década de los cuarentas que fue un hecho histórico de gran trascendencia en la Neonatología fue cuando “el Dr. Louis Diamond fue el primero en utilizar la vena umbilical en la exsanguinotransfusión (ET), en octubre de 1946 en el Boston Lying-in Hospital.” (Falciglia, 2016, p.191)

En la década de 1960, antes del descubrimiento de la inmunoglobulina antiD, muchos de los fetos de madres negativas para el antígeno “D” enfermaban de forma grave y, en muchas ocasiones fallecían o nacían con una gran cantidad de morbilidades.

En 1961, con las observaciones de Liley se inició una nueva era en el tratamiento fetal, se demostró la correlación entre la desviación de la curva de absorción espectral del líquido amniótico y la gravedad de la aloinmunización; los estudios de Liley fueron el heraldo hacia la amniocentesis, como procedimiento estándar en el diagnóstico prenatal. (Lambertino y Villegas 2014, p.746)

Con respecto a lo anterior se pauta en la historia el inicio de la terapia fetal “cuando Liley hizo la primera transfusión fetal intraperitoneal como tratamiento de la anemia fetal por isoimmunización Rh.” (Otaño, Meller y Aiello, 2013, p.332) Desde entonces se ha intentado una innumerable cantidad de intervenciones, sin embargo, muy pocas han sido probadas como beneficiosas.

“En 1968, aparece la inmunoglobulina Rho (humana), el primer agente desarrollado para prevenir la enfermedad hemolítica del recién nacido.” (Lambertino, et al. 2014, p.746)

Posteriormente, durante la década de 1970 Falciglia (2016) menciona que “usando la curva de Diamond se llega a obtener la prevención del kernicterus” (p.191), logro también asociado a la medición de títulos maternos de anticuerpos, antecedentes de enfermedades hemolíticas graves y otros factores de riesgo; y además, los niveles de hemoglobina, bilirrubina y reticulocitos en sangre del cordón umbilical.

Lambertino, et al. (2014), menciona que “la inmunoglobulina antiD ha protegido a las madres Rh negativas contra la inmunización, salvando la vida de incontable número de recién nacidos” (p.746), un hecho que aun en la actualidad sigue siendo verdadero, por lo que una de las medidas que se realizan en las madres con riesgo de isoimmunización es la inmunoprofilaxis.

En la década de los ochentas, uno de los principales avances que se dieron fue en 1981 cuando “Rodeck y colaboradores describieron la transfusión intravascular a través de

la placa coriónica y un año después un grupo danés propuso la transfusión mediante punción venosa.” (Lambertino y Villegas 2014, p.746)

En 1995 surgió la velocimetría doppler de la arteria cerebral media como un método diagnóstico prometedor, que más adelante, con “los estudios de Mari y colaboradores, demostró ser buen pronóstico de anemia fetal moderada a severa superando a la amniocentesis para dicha finalidad.” (Lambertino y Villegas 2014, p.746)

Siendo este último acontecimiento un avance importante ya que incluso en la actualidad se prefiere el uso del doppler de la arteria cerebral media sobre los otros procedimientos convencionales por dar resultados confiables y ser menos invasivo generando más ventajas para quienes padecen de isoimmunización o se desea realizar el diagnóstico.

Por estudios a nivel internacional se estima que 1,5% del total de los embarazos a manifiestan la enfermedad, según Lambertino, et al. (2014) “en Estados Unidos, en el año 2007, se reportaron 6.8 casos por cada 1,000 nacidos vivos (p.746), en América Latina el panorama no es claro, existen reportes de países como “Venezuela con tasas tan altas como 10%.” (Lambertino, et al. 2014, p.746)

A nivel nacional no se encontraron datos referentes a prevención, diagnóstico y manejo de la enfermedad hemolítica fetal y sus complicaciones en mujeres RhD negativas en artículos científicos que fueran publicados entre el 2012-2017 en Costa Rica.

Se investiga a nivel de universidades, comenzando por la Universidad Internacional de las Américas, en la cual no se documenta ningún trabajo final de graduación ni revisión bibliográfica sobre prevención, diagnóstico y manejo de la enfermedad hemolítica fetal y sus complicaciones en mujeres RhD negativas.

En las universidades San Judas Tadeo, UACA, LATINA, UCIMED, tienen la opción de optar por pruebas de grado, por lo que no se encontró ningún estudio relacionado con el tema en estudio en estas instituciones educativas. En las universidades UNIBE, Costa Rica e Hispanoamericana no se encontró ningún tema relacionado con la investigación.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO REFERENCIAL**

La medicina es una ciencia que estudia las enfermedades que afectan al ser humano, los modos de prevenirlas y las formas de tratamiento para curarlas.

La medicina tuvo sus comienzos en la prehistoria , la cual también tiene su propio campo de estudio conocido como "Antropología médica"; se utilizaban plantas, minerales y partes de animales, en la mayoría de las veces estas sustancias eran utilizadas en rituales mágicos por chamanes, sacerdotes, magos, brujos, animistas, espiritualistas o adivinos.

La medicina antigua comienza en la civilización griega, cuando Hipócrates, quien es conocido como el padre de la medicina, “dejó de lado las creencias que se tenían en su época sobre la inferencia de los dioses en los asuntos humanos.”(Fierros 2012, p.167)

Luego, como menciona Fierros (2012) Galeno fue quien “inició una tradición nueva en el Imperio Romano ya que abría cadáveres de animales” (167) lo que hacía en gran medida que sus teorías carecieran de acierto, pero fueron utilizados durante la Edad Media bajo una ortodoxia indiscutible.

Después de estos años, se presentaron grandes aportes de personajes como Aristóteles, Abulcasis, Avenzoar, Averroes y Rhazes, y otros que con el tiempo contribuyeron a importantes descubrimientos y avances, pero la sociedad tenía el pensamiento que todo lo que se había dicho era la verdad absoluta hasta el siglo XIV y XV cuando se dio la pandemia de la peste negra.

Asimismo, según Guzmán (2012) durante los siglos XV y XVI, una parte de la medicina, la anatomía, sufrió un gran avance gracias a la aportación del genio renacentista Leonardo Da Vinci, quien proyectó junto con Marcantonio Della Torre (1481-1511); un médico anatomista de Pavía; uno de los primeros y fundamentales tratados de anatomía, denominado Il libro dell'Anatomia. (p.57)

Después de todo lo anterior llega según Guzmán (2012) “en el siglo XIX la medicina moderna” (p.58) con los avances del microscopio y descubrimientos de Robert Koch de las transmisiones bacterianas.

A partir del siglo XIX se dieron descubrimientos relevantes incluso para la actualidad, como el descubrimiento de los antibióticos y otros avances que hicieron de este siglo un momento de crecimiento exponencial para la medicina que con el transcurso del tiempo se llevaron esos conocimientos a la práctica y hasta nuestros tiempos.

En la actualidad, un médico es un profesional de la salud que examina a los enfermos, trata de encontrar una manera de ayudarlos, puede prescribir medicamentos, tratamientos diferentes, y dar consejos de salud. Primero hará observaciones y, a continuación, hará una lista de las posibles causas de una condición y realizará pruebas para determinar el tratamiento adecuado.

Quinta (2013) menciona que los principales objetivos de la medicina son la “prevención de la enfermedad y las lesiones, y promoción de la salud, aliviar el dolor y el sufrimiento causado por dolencias, la asistencia a los que no tienen curación, evitar la muerte prematura y promover la muerte en paz” (pp.134-135)

Según el programa de posgrados en especialidades médicas en Costa Rica, las que se imparten en nuestro país son las siguientes:

Tabla# 1: Especialidades médicas en Costa Rica

<b>Especialidad en Anatomía Patológica</b>
<b>Especialidad en Anestesiología Pediátrica</b>
<b>Especialidad en Anestesiología y Recuperación</b>
<b>Especialidad en Cardiología</b>
<b>Especialidad en Cardiología Pediátrica</b>
<b>Especialidad en Dermatología</b>
<b>Especialidad en Endocrinología</b>
<b>Especialidad en Gastroenterología</b>
<b>Especialidad en Geriátrica y Gerontología</b>

---

<b>Especialidad en Ginecología Oncológica</b>
<b>Especialidad en Ginecología y Obstetricia</b>
<b>Especialidad en Hematología</b>
<b>Especialidad en Hematología Pediátrica</b>
<b>Especialidad en Infectología</b>
<b>Especialidad en Infectología Pediátrica</b>
<b>Especialidad en Inmunología Clínica Médica</b>
<b>Especialidad en Medicina Crítica Pediátrica</b>
<b>Especialidad en Medicina Crítica y Terapia Intensiva</b>
<b>Especialidad en Medicina de Emergencias</b>
<b>Especialidad en Medicina de Extracorpórea</b>
<b>Especialidad en Medicina Familiar y Comunitaria</b>
<b>Especialidad en Medicina Física y Rehabilitación</b>
<b>Especialidad en Medicina Interna</b>
<b>Especialidad en Medicina Materno Fetal</b>
<b>Especialidad en Medicina Paliativa</b>
<b>Especialidad en Nefrología</b>
<b>Especialidad en Nefrología Pediátrica</b>
<b>Especialidad en Neonatología</b>
<b>Especialidad en Neumología</b>
<b>Especialidad en Neumología Pediátrica</b>
<b>Especialidad en Neurocirugía</b>
<b>Especialidad en Neurología</b>
<b>Especialidad en Oftalmología</b>
<b>Especialidad en Oftalmología Pediátrica</b>
<b>Especialidad en Oncología Médica</b>
<b>Especialidad en Oncología Médica Pediátrica</b>
<b>Especialidad en Oncología Quirúrgica</b>
<b>Especialidad en Ortopedia y Traumatología</b>
<b>Especialidad en Ortopedia y Traumatología Pediátrica</b>

---

<b>Especialidad en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello</b>
<b>Especialidad en Patología Pediátrica</b>
<b>Especialidad en Pediatría</b>
<b>Especialidad en Psicología Clínica</b>
<b>Especialidad en Psiquiatría</b>
<b>Especialidad en Psiquiatría Infantil</b>
<b>Especialidad en Radiología e imágenes Médicas</b>
<b>Especialidad en Radioterapia</b>
<b>Especialidad en Reumatología</b>
<b>Especialidad en Urología</b>
<b>Especialidad en Urología Pediátrica</b>
<b>Especialidad en Vascular Periférico</b>
<b>Especialidad en Cirugía Cardiovascular Torácica</b>
<b>Especialidad en Cirugía General</b>
<b>Especialidad en Cirugía Plástica Reconstructiva y Estética</b>
<b>Especialidad en Cirugía Torácica General</b>
<b>Especialidad en Cirugía Pediátrica</b>

Fuente: <http://www.sep.ucr.ac.cr/salud/posg-medicina/planes.html>

Entre las especialidades que la conforman está Ginecología y Obstetricia que según lo mencionado en el programa de posgrado de esta especialidad la palabra deriva del término latín *obstetrix* que significa “comadrona”. También se cree que puede venir del verbo *obstare* cuyo significado es “estar al lado”.

Según Kioskea (2014) la ginecología “se dedica al estudio y tratamiento de diversos problemas y enfermedades del aparato genital femenino” (p.1) y la obstetricia la define como el “campo de la medicina que se especializa en la atención de las mujeres durante el embarazo y el parto, y en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades de los órganos reproductivos femeninos.” (p.3)

Uno de los temas que estudia esta especialidad, principalmente la obstetricia es la isoinmunización RhD feto-materna, en conjunto con otra área de la medicina llamada

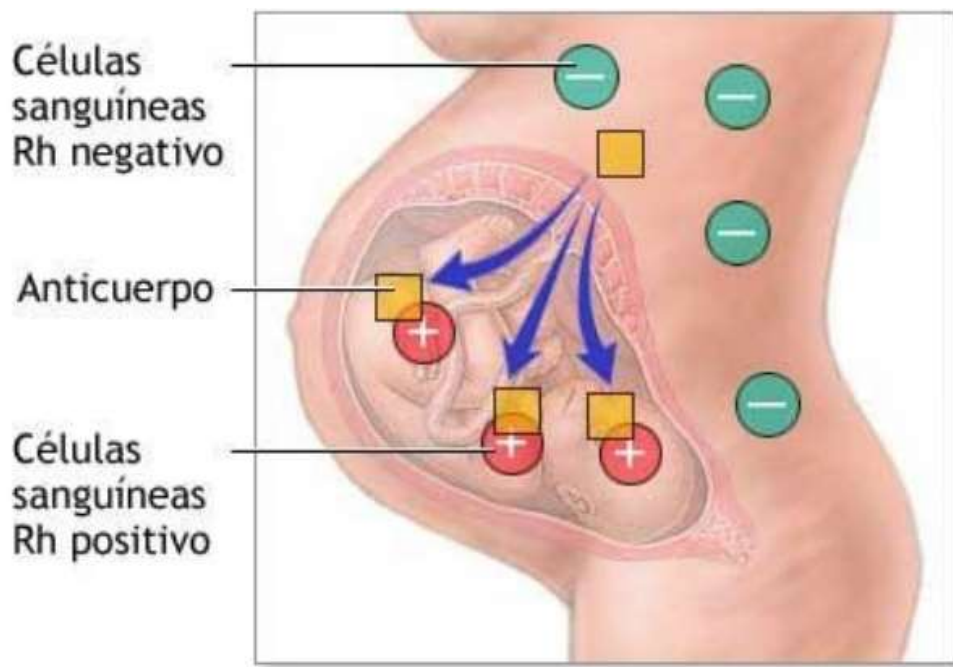
neonatología que es una parte de la pediatría que se ocupa del estudio y la asistencia de los recién nacidos.

### Aspectos generales:

Según Pinto (2016) la isoinmunización Rh 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. (p.1)

Con respecto a lo anterior, es importante tener claro que como menciona Pinto (2016) “las mujeres con Rh negativo que dan a luz un recién nacido Rh positivo, o bien que han sido expuestas a glóbulos Rh positivos, están en riesgo de desarrollar anticuerpos anti-Rh” (p.1) y esto es lo que pone en riesgo a los fetos y neonatos ya que pueden sufrir una enfermedad hemolítica perinatal (EHP) que asocia una seria morbilidad y mortalidad.

Figura #1: Ilustración de la isoinmunización materno fetal asociada al factor RhD



Fuente: <https://image.slidesharecdn.com/isoinmunizacionrh-120217182856-phpapp01/95/isoinmunizacion-rh-11-728.jpg?cb=1329503715>

Para complementar la comprensión del tema es necesario mencionar que la sangre es una sustancia que fluye por todo el cuerpo, que está compuesta por células como eritrocitos, leucocitos y plaquetas que según Barrera (2012) “constituyen aproximadamente el 45% del volumen total de la sangre” (p.22) y plasma que se encuentra formado en un “90% por agua, 9% es material proteínico, el 0,9% son sales y el 0,9% es azúcar, urea y otros.”(Barrera, 2012, p.22)

En la isoimmunización RhD las células que más se ven afectadas son los eritrocitos, que popularmente son llamados glóbulos rojos, que tienen como función en el organismo proveer “oxígeno a los tejidos, y ayudar a reponer el dióxido de carbono.” (Barrera, 2012, p.23)

Es necesario mencionar que Fuenzalida, et al. (2014) indican que “el glóbulo rojo tiene más de 400 antígenos, de los cuales se han descrito más de 50 relacionados con el desarrollo de enfermedad hemolítica perinatal” (p.316) por isoimmunización.

Los antígenos de los glóbulos rojos son parte de glicoproteínas expuestas en la superficie extracelular de la membrana del eritrocito. En la nomenclatura de los grupos sanguíneos, los antígenos codificados por el mismo gen o grupo de genes se asignan al mismo sistema, de esta forma, cada sistema consiste en uno o más antígenos. Los más comúnmente reconocidos son los del grupo ABO y los del sistema Rhesus (D, d, E, e, C, c). (Fuenzalida, et al. 2014, p.316)

Además, existe un grupo de otras glicoproteínas menos frecuentes, que también pueden estar presentes en la membrana de los eritrocitos como el sistema Kell, Duffy, MNSS, Lewis y Kidd, todos capaces de generar una respuesta inmune.

La prevalencia de anticuerpos maternos contra antígenos fetales varía en las distintas poblaciones, con respecto a esto Fuenzalida, et al. (2014) menciona que “los estudios muestran un 1,2% de mujeres embarazadas aloimmunizadas, un tercio de los casos corresponde a anticuerpos contra antígenos capaces de producir enfermedad hemolítica perinatal, principalmente RhD, Kell, RhE y Rhc.” (p.316)

El sistema Rhesus “está compuesto por tres pares de antígenos: Cc, Dd y Ee según la nomenclatura de Fisher y Race. La presencia del antígeno D determina el grupo RhD positivo y la ausencia del antígeno D determina el grupo RhD negativo”. (Fuenzalida, et al. 2014, p.317)

La manera estandarizada de referir al grupo sanguíneo de una madre gestante es ABO y Rh positivo o negativo, sin embargo, esta terminología menciona Pinto (2016) “no es técnicamente correcta, pues hay múltiples antígenos que pertenecen al sistema Rhesus; los más comunes son D, d, C, c, E y e.” (p.2)

Por lo tanto es de crucial importancia recordar que a todas las mujeres embarazadas, en la primera visita prenatal, se les debe realizar grupo sanguíneo, Rh y “screening” de anticuerpos mediante el test de Coombs indirecto, deben ser todas y no solo las Rh negativo, ya que existen otros sistemas de interés clínico como ya ha sido comentado. Lamentablemente este error se sigue cometiendo con mucha frecuencia. (Omeñaca, et al. 2012, p.384)

### **Características de la clasificación del sistema Rhesus**

- Rhc

Es un antígeno de la familia Rhesus asociado a enfermedad hemolítica perinatal severa, el efecto hemolítico es similar al del RhD y Fuenzalida, et al. (2014) indican que “como antecedente importante destaca la presencia de transfusiones previas en un 30 a 50% de las pacientes aloinmunizadas.” (p.317).

Pinto (2016) menciona que en una serie de casos publicados en 2004 por Hackney y cols. se encontró que un 25% de los fetos presentaron enfermedad hemolítica, 7% presentó hidrops fetal y un 17% precisó transfusión intrauterina. (p.3)

Con respecto a este tipo que en cuanto a los títulos de anticuerpos relacionados con la presencia de enfermedad hemolítica, la mayoría de los casos más severos ocurrieron con

títulos mayores o iguales a 1:16, sin embargo existieron casos con títulos menores, y respecto a esto Fuenzalida, et al. (2014) comenta que “la serie más reciente reportó un 26% de enfermedad hemolítica perinatal severa con un 67% de transfusiones neonatales en madres isoinmunizadas “(p.317)

- RhC, RhE y Rhe:

Existe poca información publicada acerca de la isoinmunización por estos antígenos, generalmente, Pinto (2016) indica que “están presentes en títulos bajos en conjunto con anticuerpos anti-RhD” (p.3) y aparentemente, su presencia puede ser aditiva al efecto de este anticuerpo.

Las transfusiones intrauterinas son infrecuentes en enfermedad hemolítica perinatal por estos anticuerpos y los títulos de anticuerpos no se correlacionaron con la magnitud de la eritoblastosis fetal.

En las series de casos publicados por isoinmunización por RhC menciona Fuenzalida, et al. (2014) que “la mayoría de los recién nacidos no fueron afectados por enfermedad hemolítica perinatal; sin embargo, un grupo de ellos requirió tratamiento posparto por enfermedad moderada a severa.” (p.318)

Además, Fuenzalida, et al. (2014) en relación a la isoinmunización por RhE alude que “la mayoría de los recién nacidos afectados por enfermedad hemolítica perinatal tuvieron un cuadro leve, sin embargo un pequeño grupo requirió tratamiento post parto con fototerapia y exsanguíneo transfusión” (p.318)

- RhD

Cabe recalcar que de la clasificación del sistema Rhesus, la presente revisión se enfocará más en el tipo RhD, pero primeramente se debe conocer que “el sistema Rh es un conjunto antigénico complejo que de acuerdo con Fisher, la producción de los antígenos Rh depende de tres genes cuyos locigénicos están localizados en el brazo corto del cromosoma-1.” (Fernández, Lombardía, & Sánchez, 2013, p.8)

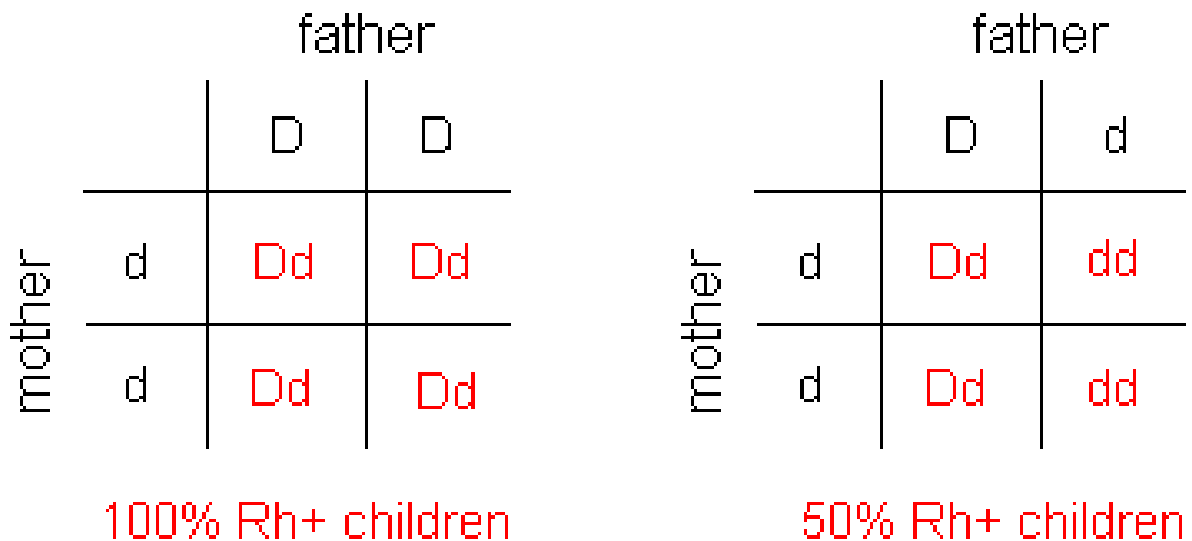
Estos antígenos aparecen en la sexta semana de vida intrauterina sobre la superficie del hematíe, el más frecuente e importante es el antígeno D; el cual es quien determinará el

Rh de cada individuo; así, una persona con Rh positivo presenta el antígeno D, y un Rh negativo está determinado por la ausencia del mismo.

Según Moreno y Becerra (2012) es importante conocer que “el polipéptido RhD es una proteína integral de membrana expresada exclusivamente en eritrocitos.” (p.176)

Este tipo se considera que es el más importante del sistema debido a que el gen D es quien “confiere al individuo la característica de ser Rh positivo; éste puede ser homocigoto (DD) o heterocigoto (Dd), mientras que los individuos Rh negativos siempre son homocigotos (dd).” (Fernández, et al. 2013, p.8)

Figura #2: Ilustración de la herencia del gen RhD



Fuente: [https://www2.palomar.edu/anthro/blood/images/Rh\\_Punnett\\_squares.gif](https://www2.palomar.edu/anthro/blood/images/Rh_Punnett_squares.gif)

Con respecto a las estadísticas poblacionales Moreno, et al. (2012) indican que “el 56% de la población blanca Rh positiva es heterocigoto para el antígeno RhD y que cuando el padre es RhD positivo heterocigoto, hay una posibilidad de 50% de que el feto sea RhD negativo y por ende no se vea afectado.” (p.176)

Lo anteriormente mencionado, debido a que según Rius, et al. (2012) “es el resultado de la sensibilización materna frente a un antígeno eritrocitario de origen paterno presente en el feto y ausente en la madre.” (p.222) De una manera más sencilla esto significa que la incompatibilidad del grupo Rh produce la isoimmunización fetal solo cuando la madre posee un Rh positivo y el feto es Rh negativo.

## **Conceptos claves asociados al sistema Rhesus**

Respecto a esta enfermedad, a veces se usan indistintamente términos que no tienen la misma significación y que conviene aclarar tales como los siguientes:

- Incompatibilidad Rh: es la situación materno fetal que se presenta cuando hay dos individuos con diferente Rh, y según Fernández, et al. (2013) “existe incompatibilidad materno-fetal aproximadamente en el 10% de gestaciones” (p.8)
- Isoinmunización Rh: es el proceso de la enfermedad activa por una incompatibilidad del Rh tras un estímulo antigénico producido solo por los fetos Rh positivos en madres Rh negativas, generando la producción materna de anticuerpos antiD que afectan al feto. Según Fernández, et al. (2013) “Esto ocurre en el 5% de gestaciones con incompatibilidad Rh (0,15-0,4% de todos los embarazos).” (p.8)
- Enfermedad hemolítica perinatal (EHP): patología que más adelante se explicará de manera detallada, pero que de una forma concisa es un cuadro hemolítico que se presenta en el feto y en el recién nacido que se inicia durante la vida intrauterina como consecuencia a los anticuerpos producidos por la isoinmunización. Fernández, et al. (2013) menciona que “la incompatibilidad Rh es la causa de EHP en el 94% de los casos, siendo el resto de casos atribuible a incompatibilidad ABO y otros antígenos denominados atípicos o irregulares.” (p.9)
- Eritroblastosis fetal: este concepto es un sinónimo de enfermedad hemolítica perinatal, se le denomina también de esta manera debido a que en esta patología se da una aparición de formas inmaduras de la línea roja (eritrocitos) en la sangre fetal tales como eritroblastos y normoblastos.

## **Fisiopatología de la isoinmunización asociada al factor RhD**

Durante el embarazo, pequeños volúmenes de eritrocitos fetales entran continuamente a la circulación materna y esto aumenta conforme van avanzando los meses de gestación.

Según Moreno, et al. (2012) en estudio realizado por Bowman y sus colaboradores se logró demostrar que hay “al menos 0,01 ml de células fetales en 3%, 12% y 46% de mujeres en cada trimestre de embarazo.”(p.176)

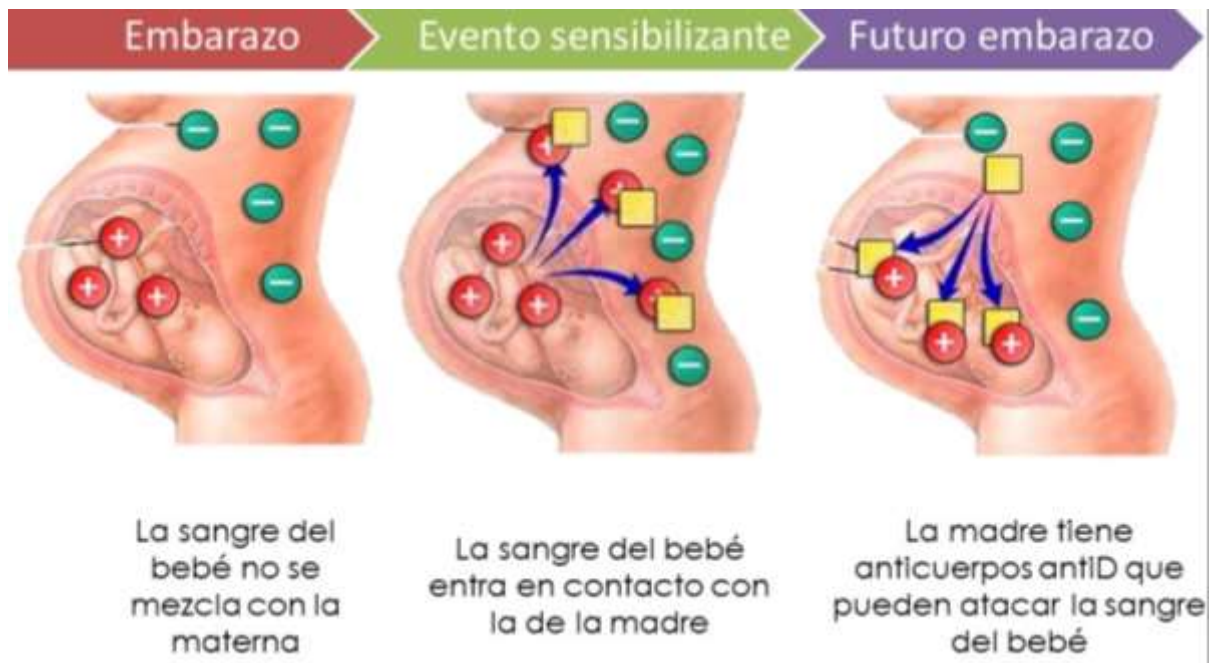
Con respecto a los datos estadísticos anteriormente mencionados se conoce que “en la mayoría de mujeres, esta carga de antígeno RhD de los eritrocitos fetales y precursores eritrocitarios no estimula el sistema inmune de la madre debido a que los eritrocitos fetales son rápidamente depurados por su sistema reticuloendotelial.”(Moreno, et al. 2012, p.176)

Sin embargo, cuando un gran volumen de sangre fetal entra en la circulación materna su sistema inmune es estimulado y se empiezan a dar cada una de las consecuencias de la isoinmunización causada por la incompatibilidad RhD.

“Cuando el linfocito B materno identifica el RhD fetal, desencadena la producción inmediata de IgM antiD, que tienen vida media corta, y ocurre a continuación un cambio rápido a IgG que posee la capacidad de atravesar la barrera placentaria.”(Lambertino, et al. 2014, p.747)

Los anticuerpos IgG producidos por la madre, cuando cruzan la placenta hacia la circulación fetal, se unen a los eritrocitos y los destruyen y como consecuencia del proceso hemolítico se da una hematopoyesis extramedular que según Lambertino, et al. (2014) “deriva en aumento de formas circulantes inmaduras y en “eritroblastosis fetal”.” (p.747) y a una depuración reticuloendotelial de las células fetales sensibilizadas que conlleva a un aumento del tamaño del hígado y del bazo.

Figura #3: Ilustración de la fisiopatología de la isoimmunización materno fetal asociada al factor RhD



Fuente: [http://4.bp.blogspot.com/-](http://4.bp.blogspot.com/-CI4qA0KdlMc/VcN6kKT9ojI/AAAAAAAAABgE/SQvRnIb994c/s1600/sensibilizacion%20Brh.jpg)

[CI4qA0KdlMc/VcN6kKT9ojI/AAAAAAAAABgE/SQvRnIb994c/s1600/sensibilizacion%20Brh.jpg](http://4.bp.blogspot.com/-CI4qA0KdlMc/VcN6kKT9ojI/AAAAAAAAABgE/SQvRnIb994c/s1600/sensibilizacion%20Brh.jpg)

Es de relevancia conocer que aunque el feto muestre hepatoesplenomegalia, puede no ser grave su anemia; ya que por el contrario, si la hemólisis es aguda el tamaño del hígado y el bazo pueden estar sin alteraciones y el feto puede padecer anemia grave; lo que si sucede es que cuando ya presenta hepatomegalia se comprimen los vasos hepáticos del feto, lo que disminuye el drenaje de la vena umbilical, generando insuficiencia hepática y daño hipóxico.

Como anteriormente se mencionó, al darse un aumento del tamaño del hígado, su función sintética disminuye llevando a una hipoproteinemia que finalmente conlleva al feto a presentar en su clínica ascitis, anasarca e hidrops fetal.

“En las formas más severas de la enfermedad hemolítica, la falla cardíaca congestiva y el compromiso de la circulación placentaria contribuyen a la restricción del crecimiento intrauterino y al hidrops pudiendo terminar en óbito fetal.”(Moreno, et al. 2012, p.177)

Una sustancia del cuerpo que se ve ampliamente involucrada en la enfermedad hemolítica perinatal causada por la isoimmunización asociada al RhD es la bilirrubina, la cual es el principal pigmento biliar que se forma en el retículo endotelial a partir de la degradación de la hemoglobina y, en particular de su grupo Hemo.

Durante la etapa fetal, la mayor parte de la bilirrubina atraviesa la placenta y es metabolizada por el hígado materno. En el momento del nacimiento este proceso se corta bruscamente y al igual que lo que ocurre con otros procesos fisiológicos, debe ser asumida por los órganos y sistemas del recién nacido los cuales deben adaptarse y madurar para asumir el proceso en forma eficiente. (Díaz, 2015, p.9)

“En el período neonatal, la producción de bilirrubina está aumentada debido a la alta masa eritrocitaria del neonato (hematocritos de  $61\% \pm 7,4$ ) y a que la vida media del glóbulo rojo es más corta, alrededor de 90 días comparada con 120 días en el adulto.” (Díaz, 2015, p.9)

La bilirrubina no conjugada (BNC) circula en el plasma unido a la albúmina, y lo normal en estas condiciones es que no atraviese la barrera hematoencefálica; pero puede aparecer bilirrubina no conjugada libre, o sea no unida a la albúmina, cuando hay cifras muy altas de bilirrubina, hipoalbuminemia o presencia de sustancias y factores que desplazan o debilitan la unión de la bilirrubina con la albúmina.

La presencia de BNC libre es siempre anormal y es lo que permite el paso de esta al sistema nervioso central (SNC) generando daño a nivel cerebral del feto.

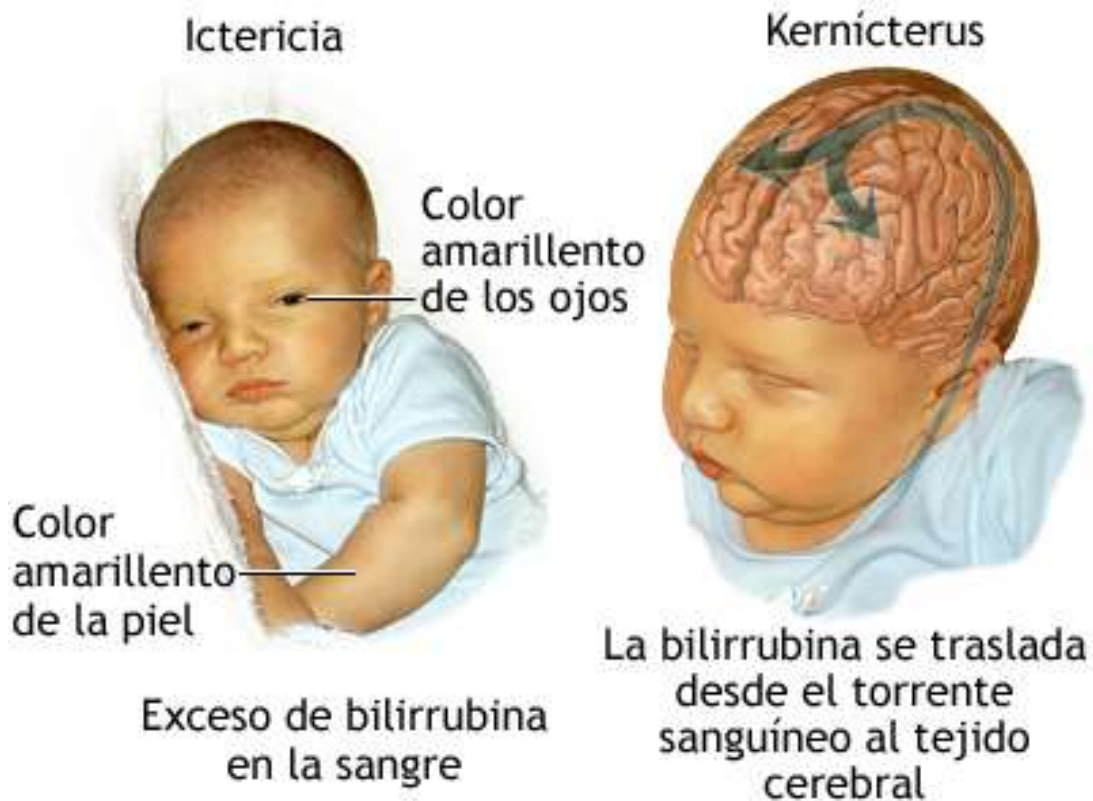
Lo normal es que se dé una excreción de la bilirrubina conjugada (BC) a través de la membrana del hepatocito hacia los canalículos biliares para luego ser transportada como un componente de la bilis hacia el intestino.

La bilirrubina normalmente no pasa al sistema nervioso central, solo ocurre en la siguientes dos situaciones que menciona Díaz (2015):

- Cuando aparece BNC libre en el plasma, no unido a la albúmina y
- Cuando hay aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica permitiendo el paso del complejo BNC-albúmina. (p.9)

El paso de BNC al cerebro que se puede dar en los fetos como consecuencia de la isoinmunización asociada al Rh, especialmente en el caso de la Bilirrubina libre, produce “degeneración celular y necrosis dando un cuadro anatomopatológico denominado Kernicterus, o encefalopatía bilirubínica”. (Díaz, 2015, p.10)

Figura#4: Ilustración de un recién nacido con las características típicas al presentar ictericia y Kernícterus



Fuente: <http://printer-friendly.adam.com/graphics/images/es/22694.jpg>

Por múltiples estudios que se han realizado al pasar de los años, se ha logrado mostrar una correlación entre niveles altos de bilirrubina y encefalopatía bilirubínica en pacientes recién nacidos con enfermedad hemolítica por isoinmunización RhD, concluyendo que si “la bilirrubina se mantenía bajo 20 mg/dl no había daño neurológico o era muy bajo.” (Díaz, 2015, p.10)

Por lo anterior, Díaz (2015) menciona que “la cifra de 20 mg quedó así acuñada como la cifra peligrosa sobre la cual había riesgo de daño neurológico” (p.10) y este límite se mantiene como referencia aún en la actualidad.

### **Causas de isoinmunización materna**

Las causas que pueden desencadenar la isoinmunización materno-fetal asociada al RhD son todas aquellas que pongan en contacto la sangre de la madre y del feto cuando la primera es Rh negativa y el segundo posee un Rh positivo, y se desencadene toda la secuencia de acontecimientos a partir de la creación de anticuerpos antiD. Pinto (2016) menciona en la página cinco de su artículo el siguiente listado de etiologías:

- Aborto espontáneo
- Aborto inducido
- Embarazo ectópico
- Embarazo a término
- Parto a término
- Amniocentesis
- Cesárea
- Alumbramiento manual
- Transfusión de sangre no tipada
- Hemorragia transplacentaria
- Trasplante discordante para RhD de células madre hematopoyéticas

Como se puede deducir del listado anterior, la hemorragia feto materna es la causa de prácticamente todos los casos de isoinmunización asociada al RhD, ya que según Pinto (2016) “mínimas cantidades de células rojas (0,1mL) consiguen acceder a la circulación materna en la gestación temprana y conforme avanza la misma, aumenta la frecuencia y el volumen de hemorragia feto materna” (p.6), lo anterior generando que se dé el riesgo máximo el momento del parto.

Con respecto a las causas de hemorragia feto materna Pinto (2016) menciona en la página seis de su artículo el siguiente listado de etiologías:

- Parto

- Aborto inducido
- Aborto espontáneo
- Embarazo ectópico
- Molar parcial
- Biopsia de vellosidades coriales
- Cordocentesis
- Procedimiento percutáneos
- Amniocentesis
- Versión cefálica externa
- DPPNI

### **Clínica asociada a la isoimmunización RhD**

A continuación se hará una descripción breve de las principales manifestaciones clínicas que se dan cuando sucede una enfermedad hemolítica perinatal como consecuencia de la fisiopatología que genera la isoimmunización asociada al RhD entre las cuales se encuentran anemia, ictericia y hepatoesplenomegalia en los lactantes no tratados por encefalopatía bilirrubínica (kernicterus).

Las consecuencias de la enfermedad hemolítica perinatal, según Díaz (2015) “oscilan entre la muerte y un proceso hemolítico escasamente perceptible.”(p.13) Las diversas manifestaciones clínicas son todas independientes en el sentido de su origen y en la severidad de su expresión clínica por lo que se puede manifestar principalmente con:

#### 1) Anemia

El tipo de anemia que se presenta es de predominio “macrocítico, con policromatofilia, reticulocitosis elevada, eritroblastemia de amplio espectro y se caracteriza por acentuarse en las horas siguientes al nacimiento.” (Díaz, 2015, p.13)

#### 2) Leucocitos

Se suelen presentar con una “leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda.” (Díaz, 2015, p.13)

#### 3) Plaquetas

En los cuadros leves se suelen mantener en valores normales, pero “en las formas muy graves pueden estar disminuidas con manifestaciones clínicas como purpura trombocitopénica.” (Díaz, 2015, p.13)

#### 4) Ictericia

Es una sustancia que aumenta rápidamente después del nacimiento, principalmente de tipo indirecto y Díaz (2015) menciona que “si la bilirrubinemia directa pasa los 3mg/100ml, indica compromiso hepático.”(p.13)

#### 5) Edema

Es una manifestación propia de las formas muy graves, en las que puede llegar a la anasarca acompañada de hipoalbuminemia y está agravada por insuficiencia cardíaca congestiva. (Díaz, 2015, p.14)

#### 6) Visceromegalia

Hepatoesplenomegalia de grado variable como consecuencia de la hematopoyesis extramedular y a la insuficiencia cardíaca congestiva. (Díaz, 2015, p.14)

#### 7) Acidosis

Se presenta en las formas graves de la enfermedad con distrés respiratorio e hipoglucemia, favoreciendo el daño neurológico de la hiperbilirrubinemia indirecta. (Díaz, 2015, p.14)

### **Clasificación de la severidad de la EHP asociada a la isoimmunización RhD**

La enfermedad hemolítica perinatal como consecuencia de una isoimmunización asociada al RhD se clasifica según su severidad de la siguiente manera:

- Enfermedad leve:

En los pacientes que se da de manera leve se consideran recién nacidos sanos, no suelen requerir de tratamiento especial antenatal ni posnatal y sobreviven en un 100%. Su incidencia de presentación es de un 45 a 50%.

Además, según Escovar (2014) nacen con niveles de hemoglobina mayores a 12 g/dl, la que no desciende a menos de 11 g/dl y la bilirrubina de cordón es menor de 4 mg/dl y ésta no aumenta en el período neonatal a más de 20 g/dl (15-17,5 g/dl en prematuros).(p.11)

- Enfermedad moderada:

Se presenta en recién nacidos generalmente en buenas condiciones y con hemoglobina de cordón mayor de 9 g/dl, con una incidencia del 25 al 30%.

El recién nacido no está hidrópico, pero como consecuencia de la intensa hemólisis y de su incapacidad hepática relativa de conjugar la bilirrubina, desarrolla rápidamente hiperbilirrubinemia indirecta, la que por su indisolubilidad en agua y alta afinidad por los lípidos atraviesa la membrana celular neuronal e interfiere con su metabolismo produciendo finalmente la muerte de ésta adoptando el cerebro un intenso color amarillo. (Esovar, 2014, p.11)

Esta severa encefalopatía tiene una alta mortalidad que, según Escovar (2014) “es del 90% y el 10% restante sobrevive con severas secuelas espásticas coreoatetósicas y sordera profunda.” (p.11)

- Enfermedad severa:

La enfermedad en estos pacientes se manifiesta en su máxima expresión, suelen presentar hidrops fetal, la mitad de las veces antes de las 34 semanas y el resto después de esta edad gestacional.

La patogénesis del hidrops corresponde a un cuadro de severa anemia (hematocrito menor de 15%), función hepática prácticamente solo dedicada a eritropoyesis e hipoproteinemia, alteración en el metabolismo lipídico, hipertensión portal e insuficiencia cardíaca. (Esovar, 2014, p.12)

El feto al pasar por todo lo anteriormente mencionado, un cuadro clínico al que se le agregan progresivamente edema, ascitis, hidrotórax, derrame pericárdico, polihidroamnios y finalmente muere por disfunción hipóxica miocárdica.

Según Escovar (2014) “sin tratamiento la condición tiene una mortalidad perinatal cercana al 100% y la sobrevida de recién nacidos hidrópicos debe considerarse excepcional.” (p.12) y la incidencia que se presenta es de un 20 a 25%.

### **Diagnóstico, manejo e inmunoprofilaxis de la isoimmunización RhD**

Con respecto a los métodos diagnósticos, manejo e inmunoprofilaxis desde ya años atrás se ha venido generando una gran controversia al descubrir o plantear constantemente nuevas técnicas, procedimientos y protocolos a seguir por lo que no se comentarán en esta apartado sino en el quinto capítulo con una discusión sobre cada uno de los puntos propuestos a través de los años, sus ventajas, desventajas y resultados obtenidos.

## **CAPÍTULO III**

### **MARCO METODOLÓGICO**

#### **Método de investigación**

Hernández et al. (2014), mencionan que el diseño “se refiere al plan o estrategia concebida para obtener la información que se desea con el fin de resolver al planteamiento del problema” (p.128).

#### **Diseño**

El presente estudio es una revisión bibliográfica basada en publicaciones científicas sobre actualizaciones de los métodos diagnósticos y del manejo de la isoimmunización materno fetal asociada al factor RhD, publicadas entre el 2012-2017.

#### **Criterios de inclusión**

Se incluirán los artículos que tengan menos de 5 años de publicados, escritos en Español o Inglés, que mencionen actualizaciones de los métodos diagnósticos y del manejo de la isoimmunización materno fetal asociada al factor RhD.

#### **Criterios de exclusión**

No se tomarán en cuenta los artículos que tengan, más de 5 años de antigüedad o que estén escritos en un idioma diferente al Español o Inglés, y se excluyen las isoimmunizaciones diferentes al Rh-D tales como los sistemas Diego, Colton, Duffy, Kell, Kidd, MNS, Rhesus, HJK, JFV, Jones, Kg, MAN, REIT, Rd.

#### **Estrategias de búsqueda**

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura científica en la Biblioteca Cochrane Plus mediante la ecuación de búsqueda isoimmunización Rh-D, complicaciones materno-fetales por isoimmunización Rh-D, inmonoglobulina anti-D, entre el 01/01/2013-20/11/2017, incluye los escritos tanto en Inglés como en Español.

Para la búsqueda de estudios originales se consultó las bases de datos Medline, PubMed, mediante las siguientes ecuaciones de búsqueda: isoimmunización Rh-D, actualización del diagnóstico de isoimmunización, estudio doppler, amniocentesis, cordocentesis, test rhd en plasma materno, transfusiones intrauterinas, inmonoglobulina anti-

D. Se limitó igualmente que la fecha de antigüedad máxima de publicación fuera enero del 2012 hasta noviembre del 2017, y que estuvieran redactados en inglés o en español.

Además se solicitó a la biblioteca médica del Hospital Calderón Guardia y la biblioteca del Binass que enviaran artículos respecto actualizaciones de los métodos diagnósticos y el manejo de la isoimmunización materno fetal asociada al factor RhD.

### Variables

Objetivo General	Variable	Conceptualización	Instrumentación	Operacionalización
<p>Describir los avances de la isoimmunización RhD en cuanto a diagnóstico y manejo de la enfermedad hemolítica fetal y sus complicaciones en mujeres RhD negativas según artículos científicos publicados entre el 2012-2017.</p>	<p>Diagnóstico</p> <p>Manejo</p>	<p>El o los resultados que se arrojan luego de un estudio, evaluación o análisis sobre determinado ámbito u objeto.</p> <p>Conjunto de acciones que se utilizan para curar una enfermedad o para tratar de reducir sus consecuencias si no fuese curable.</p>	<p>Revisión bibliográfica.</p>	<p>Revisión bibliográfica donde se analizarán los avances de la isoimmunización RhD en cuanto a diagnóstico y manejo de la enfermedad hemolítica fetal y sus complicaciones en mujeres RhD negativas</p>
Objetivos Específicos	Variable	Conceptualización	Instrumentación	Operacionalización
<p>Mencionar los avances encontrados sobre los</p>	<p>Método diagnóstico</p>	<p>Pruebas o procedimientos</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Revisión bibliográfica donde se analizarán los avances</p>

métodos diagnósticos y de tratamiento para la isoimmunización materno fetal asociada al factor RhD plasmados en artículos científicos publicados entre el 2012-2017.	Tratamiento	utilizados para obtener un diagnóstico médico  Conjunto de medios que se aplican para curar o aliviar una enfermedad a una persona.		encontrados sobre los métodos diagnósticos y de tratamiento para la isoimmunización materno fetal asociada al factor RhD
Describir las propuestas actuales sobre el manejo de la isoimmunización materno fetal asociada al factor RhD evidenciadas en artículos científicos publicados entre el 2012-2017.	Complicaciones	Acción y efecto de complicar o complicarse. Todo lo negativo que puede ocurrir al realizar un determinado procedimiento	Revisión bibliográfica	Revisión bibliográfica donde se analizarán las propuestas actuales sobre el manejo de la isoimmunización materno fetal asociada al factor RhD
Determinar las indicaciones y beneficios de aplicar la profilaxis de la	Indicaciones	Motivo válido para llevar a cabo un cierto procedimiento médico o	Revisión bibliográfica	Revisión bibliográfica donde se analizará en qué situaciones o en qué mujeres embarazadas en

<p>inmunoglobulina anti-D en las madres embarazadas Rh negativas según artículos científicos publicados entre el 2012-2017.</p>		<p>una cirugía, suministrar una medicación o emplear un test.</p>		<p>específico es adecuada la administración de la profilaxis de la inmunoglobulina anti-D.</p>
---	--	---	--	--

## CAPÍTULO IV

### DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como se ha mencionado en capítulos anteriores, Rius, Cruz, Mula, Barobio, Pereira y Borrel (2012) menciona que "la isoimmunización RhD, conocida también como enfermedad hemolítica perinatal, es el resultado de la sensibilización materna frente a un antígeno eritrocitario de origen paterno presente en el feto y ausente en la madre." (p.222)

"La respuesta inicial es la inmunoglobulina IgM anti-D la cual permanece poco tiempo para cambiar posteriormente a la producción de IgG. Los anticuerpos IgG producidos por la madre, como respuesta al antígeno fetal cruzan la placenta hacia la circulación fetal, allí se unen a los eritrocitos y los destruyen." (Moreno, et al. 2012, p.176)

Es importante recordar que lo anterior conlleva a la destrucción de los hematíes que presentan el complejo antígeno-anticuerpo en el sistema retículo endotelial fetal, principalmente en el bazo, y si se deja a su evolución natural, la isoimmunización resulta en una "anemia fetal leve de escasas consecuencias en un 50% de los casos, en anemia moderada que se mostrará como hiperbilirrubinemia y en kernícterus neonatal en un 25-30% y en anemia severa que comporta la aparición de hidropesía fetal y muerte fetal intraútero, en un 20-25%." (Rius, Cruz, Mula, Barobio, Pereira y Borrel; 2012, p.222)

Además, es importante conocer que según Moreno, et al. (2012) "el 56% de la población blanca Rh positiva es heterocigoto para el antígeno RhD. Cuando el padre es RhD positivo heterocigoto, hay una posibilidad de 50% de que el feto sea RhD negativo y por ende no se vea afectado." (p.176)

Con respecto al porcentaje de individuos que experimentan la isoimmunización asociada al factor RhD es variable, ya que depende directamente del volumen de sangre al que son expuestos los fetos ya que la incidencia es directamente proporcional al volumen de sangre que fue expuesto.

Otro aspecto relevante que se ha descubierto en los últimos años es que otro factor determinante de la isoimmunización es el estado inmunológico de la madre debido a que se conoce que en las embarazadas inmunodeprimidas pueden no formar los anticuerpos antiD y no presentarse la patología en el feto. Esto se debe a que como menciona Pinto

(2016) “la inmunogenicidad de los glóbulos rojos fetales y la capacidad inmune de la madre son factores determinantes” (p.1) para el desarrollo de la enfermedad.

Por lo anteriormente mencionado el manejo y seguimiento de las madres en riesgo de presentar la isoimmunización RhD se debe basar no solo en la detección de anticuerpos después de conocer el Rh materno, ni se le debe dar de alta y seguimiento normal como las demás embarazos que no que conllevan una gestación en total normalidad en edades gestacionales muy tempranas por múltiples estudios se conoce que “la respuesta inmune por parte de los anticuerpos ocurre de forma lenta, no siendo detectable hasta pasadas 5-15 semanas desde la exposición. (Pinto, 2016, p.1)

Una de las complicaciones más temibles por el personal de salud tratante y de la madre es la presentación de anemia fetal pero cabe mencionar que la severidad de esta afección depende de la concentración de anticuerpos principalmente, pero “existen otros factores relacionados: glicosilación de los anticuerpos maternos, eficiencia del transporte transplacentario, madurez funcional del bazo fetal, polimorfismos que alteran la función del receptor Fc y la presencia de anticuerpos HLA inhibidores.” (Pinto, 2016, p.1)

Por todo lo anterior el diagnóstico temprano y preciso se ha vuelto una necesidad en todos los centros de salud, ya que son múltiples factores los que pueden intervenir en la presentación de la patología, pero a pesar de esta necesidad en la actualidad no se ha dado un consenso sobre cuál es la mejor técnica.

### **Actualizaciones en las técnicas diagnósticas y terapéuticas de la incompatibilidad materno fetal asociada al factor RhD**

Al ser una enfermedad que en años pasados presentaba una mortalidad muy significativa por mucho tiempo fue un tema de investigación de múltiples investigadores ya que la población necesitaba con urgencia corregir esta situación para mejorar sus tasas de natalidad y disminuir los índices de morbilidad.

En un inicio fue una enfermedad con muchos tabúes y con el pasar de los años se ha comprendiendo más a fondo que es lo que realmente sucede y hasta se han ido mejorando las técnicas diagnósticas empleadas y sus tratamientos, incluyendo una detección mucho más temprana de mujeres en riesgo y ya sensibilizadas, generando en la actualidad una inmunoglobulina que evita que se presente la patología y se puedan llevar embarazos con la menor cantidad de complicaciones posibles.

A continuación se mencionará cada una de las técnicas diagnósticas y sus actualizaciones con la finalidad de comprender más a fondo cada una de ellas y por ende generar una base en la cual el personal de salud que se enfrente a mujeres con riesgo de incompatibilidad RhD o isoinmunizadas, puedan a partir de la evidencia científica recopilada de los últimos años determine el método más adecuado a utilizar.

### **Cigosidad paterna**

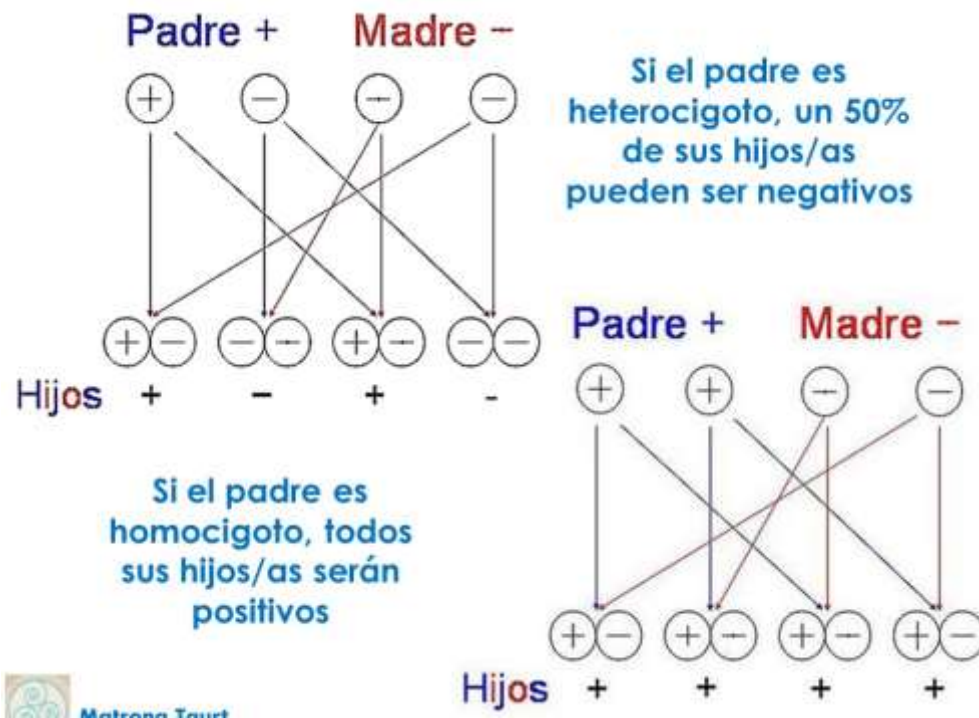
Uno de las primeras interrogaciones que se le deben hacer a toda madre en su primer consulta es si conoce su grupo y Rh a pesar de que a esta siempre en su primer consulta se le envíe un examen de sangre donde se corroborará lo que mencione la madre; pero no es menos importante siempre en esta cita consultar el grupo y Rh del padre ya que este también determina el riesgo que tiene tanto la mujer como el futuro bebé.

Lamentablemente, en la actualidad la mayor cantidad de mujeres embarazadas no se presentan a este control prenatal con el padre de su bebé e incluso muchas veces ni tan siquiera manejan un buen contacto por lo que se vuelve crucial otros métodos diagnósticos en la mujer para determinar el Rh del feto. En el caso de que el padre se encuentre dispuesto se puede realizar la determinación de su cigosidad por medio de una “reacción en cadena de polimerasa (PCR) para identificar el número de genes RHD.” (Pinto, 2016, p.7)

La trascendencia de determinar la cigosidad paterna se debe a que:

Toda la descendencia de homocigotos para RhD positivo será RhD positiva, por lo que no es necesario recurrir a más pruebas. Los individuos heterocigotos tienen un 50% de posibilidades de tener descendencia RhD negativa, y en estos casos será necesaria la determinación del RHD fetal. (Pinto, 2016, p.7)

Figura #5: Explicación de la descendencia según el RhD paterno



Fuente: [http://1.bp.blogspot.com/-](http://1.bp.blogspot.com/-dEqRRP5PUiA/VcOMJgMeK0I/AAAAAAAAABgU/vPBPHAQve64/s1600/padre%2Bh.jpg)

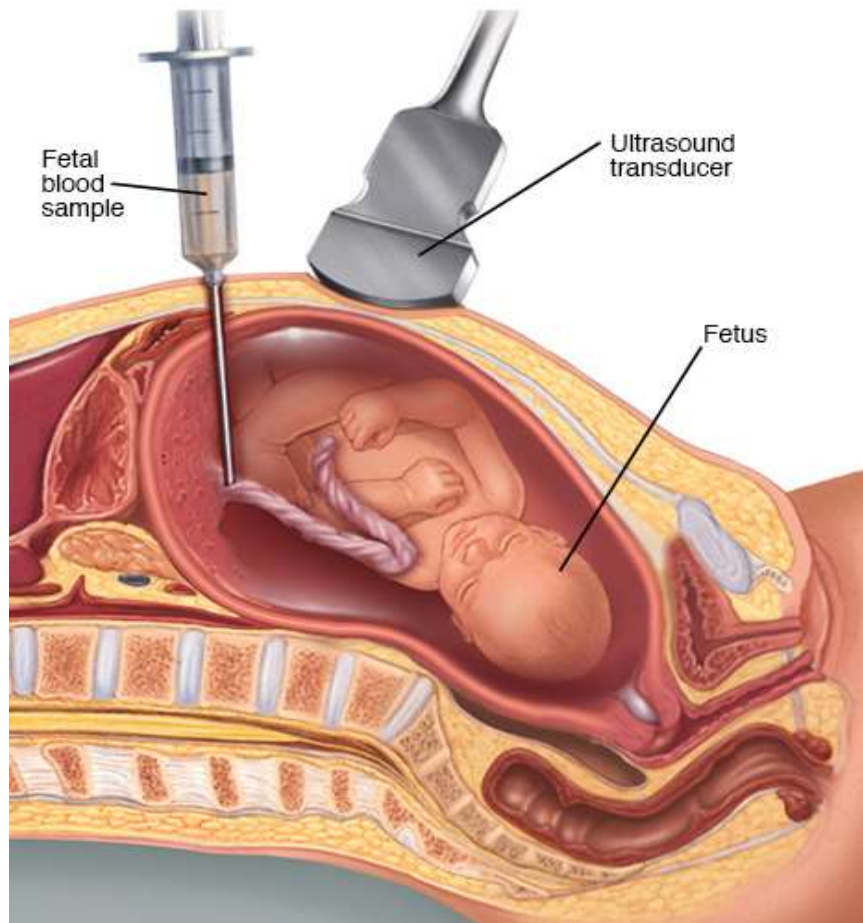
[dEqRRP5PUiA/VcOMJgMeK0I/AAAAAAAAABgU/vPBPHAQve64/s1600/padre%2Bh.jpg](http://1.bp.blogspot.com/-dEqRRP5PUiA/VcOMJgMeK0I/AAAAAAAAABgU/vPBPHAQve64/s1600/padre%2Bh.jpg)

Actualmente esta prueba no suele ser muy utilizada por varias razones, entre las que se encuentran que hoy en día son en su mayoría madres solteras que no poseen una relación cercana con el padre de sus bebés, muchas mujeres no conocen información como esta de sus parejas y estos en la mayoría de ocasiones no asisten con la mujer al control prenatal, desde conocer que la mujer es Rh negativa el riesgo se puede estimar en el feto, por lo cual se pueden realizar otros métodos diagnósticos dirigidos a determinar el RhD fetal que brinda información directa de quien sería el afectado en caso que exista incompatibilidad sanguínea asociada al factor RhD y además que este otro método se debe realizar en caso que la cigosidad paterna salga con resultado heterocigoto.

### **Cordocentesis**

La cordocentesis, también denominada muestreo percutáneo de sangre del cordón umbilical, es un análisis de diagnóstico prenatal en el que se toma una muestra de la sangre del bebé del cordón umbilical para analizarla.

Figura #6: Procedimiento de la Cordocentesis



Fuente: [http://lh5.ggpht.com/-V2gQljnLow4/UDLWQyknvLI/AAAAAAAAAAD0/FIDRmGCch-k/image\\_thumb.png?imgmax=800](http://lh5.ggpht.com/-V2gQljnLow4/UDLWQyknvLI/AAAAAAAAAAD0/FIDRmGCch-k/image_thumb.png?imgmax=800)

Anteriormente, se empleaba como primera medida la cordocentesis para identificar fetos RhD positivos. Dicho procedimiento se asociaba con un riesgo de 1 a 3% de pérdidas fetales y un riesgo de 40% de hemorragias feto-maternas, las cuales pueden incrementar la sensibilización. (Moreno, et al. 2012, p. 176)

Alguna de las ventajas que se presentan al realizar este tipo de técnica es que puede ser una técnica diagnóstica, y a la vez se puede utilizar como vía terapéutica. Entre las patologías que se pueden detectar a partir de la sangre obtenida de la cordocentesis se

encuentran malformaciones del feto, infecciones fetales (como toxoplasmosis o rubéola), recuento de plaquetas del feto en la madre, anemia fetal e isoimmunización.

Cabe destacar que en comparación con la amniocentesis, esta prueba no permite diagnosticar los defectos del tubo neuronal, pero en cuanto a la isoimmunización asociada al factor RhD es un método eficaz para determinar su presencia y severidad de la anemia fetal si se presentara.

A pesar de lo anterior “se trata de un procedimiento invasivo que supone un riesgo de aborto del 1-2%, siendo mayor el riesgo a menor edad gestacional y en fetos hidróticos”. (Pinto, 2016, p.11)

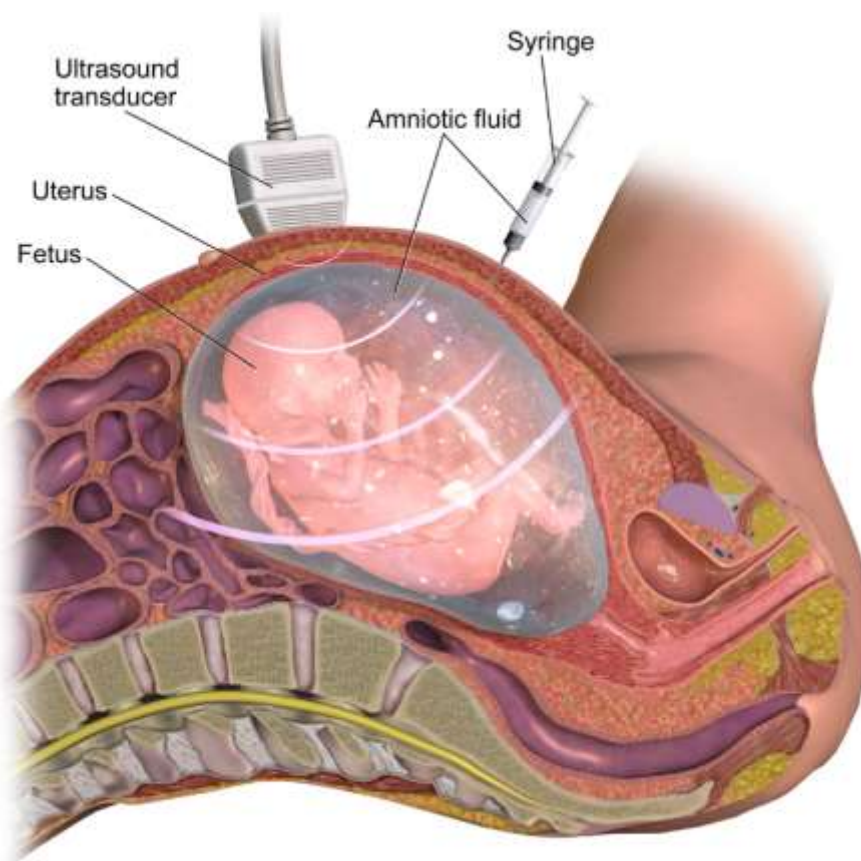
Con respecto a lo anterior por el riesgo de generar muerte fetal o incluso en un paciente que se encuentra sano isoimmunizarlo, este procedimiento no se debería utilizar como primera opción, sino que como menciona Pinto (2016) “se debería reservar para la sospecha de anemia moderada o severa por el resultado del ultrasonido doppler de la velocidad picosistólica por la arteria cerebral media (ACM-PSV). (Pinto, 2016, p.11)

### **Amniocentesis**

Según Parra, Cruz, Borobio, Bannasar, Goncé, Martínez y Borrell (2014) “la amniocentesis es un procedimiento de diagnóstico prenatal invasivo de segundo trimestre, descrito inicialmente en 1966 por Steele y Berg.” (p.1)

Este procedimiento consiste en la introducción de una aguja espinal a través de la pared abdominal, la pared uterina y la cavidad amniótica bajo guía ecográfica continua, de forma que se pueda aspirar una muestra del líquido amniótico que envuelve el feto y que contiene células de origen fetal.

Figura #7: Procedimiento de la amniocentesis



Fuente: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/92/Amniocentesis.png>

Uno de los detalles principales a mencionar en los métodos diagnósticos es el tiempo de edad gestacional en el que se puede realizar el examen y obtener los resultados deseados, y con respecto a esto Pinto (2016) indica que “la determinación del gen RhD se puede hacer mediante PCR en amniocitos obtenidos por amniocentesis tras la semana 15 de gestación.”(p.9)

Este método se utilizaba desde épocas anteriores como técnica alternativa a la cordocentesis, pero “este método es menos preciso, no puede distinguir un feto RhD negativo de uno RhD positivo levemente afectado, y expone a la madre de un feto RhD negativo a múltiples procedimientos invasivos. (Moreno, et al. 2012, p.176)

Entre las utilidades que se le pueden dar a la extracción de líquido amniótico por medio de esta técnica además de para determinar el RhD fetal y la presencia o ausencia

de anemia fetal, son “estudios cromosómicos, bioquímicos, moleculares o microbiológicos.” (Parra, et al., 2014, p.1)

Con respecto a lo anterior Pinto (2016) menciona que “si una paciente con títulos por debajo del nivel crítico se somete a amniocentesis por otro motivo (diagnóstico de aneuploidías, por ejemplo), es razonable aprovechar para determinar el gen RhD” (p.9) esto debido a que al ser una técnica invasiva se debe evitar una repetición de la misma u otra que también genere riesgo a la madre isoinmunizada o con riesgo de estarlo y su feto. El procedimiento conlleva un riesgo de pérdida fetal de aproximadamente el 0,5% cuando se realiza en el segundo trimestre, después de la fusión de la membrana amniótica con el corion, además de un riesgo menor de otras complicaciones, como la pérdida de líquido amniótico (0,3%), hemorragia placentaria, infección intraamniótica, hematoma de la pared abdominal o traumatismo fetal. (Parra, et al., 2014, p.1)

Moreno, et al. (2012) también indica que por múltiples investigaciones respecto a esta técnica actualmente “se ha demostrado que la amniocentesis induce hemorragias feto-maternas en 17% de los casos y se asocia a un incremento en la incidencia de inmunización materna gestacional. (p.178) Por ende, en mujeres embarazadas isoinmunizadas, existe un riesgo importante de estimular la respuesta inmune hacia antígenos eritrocitarios fetales.

Dado que se trata de una prueba invasiva y que posee el riesgo de conllevar a múltiples complicaciones materno fetales, esta técnica debe reservarse para “cuando el título de anticuerpos alcanza o supera un nivel crítico y el padre es heterocigoto o de cigocidad desconocida; o bien si la prueba no invasiva no es concluyente a casusa de un pseudogen o por escasa cantidad de DNA fetal.” (Pinto, 2016, p.9)

A pesar de todo lo negativo anteriormente mencionado se conoce que a medida que la experiencia internacional aumenta, los investigadores han ido determinando algunos factores específicos que pueden ayudar a mejorar aún más la seguridad y la facilidad técnica del procedimiento.

Con respecto a estos avances uno de los más actuales evidenciado en la bibliografía científica es el que se mencionará a continuación:

Hemos descrito un nuevo método de aspiración para realizar la amniocentesis que emplea un Vacutainer® (BD Vacutainer Systems,

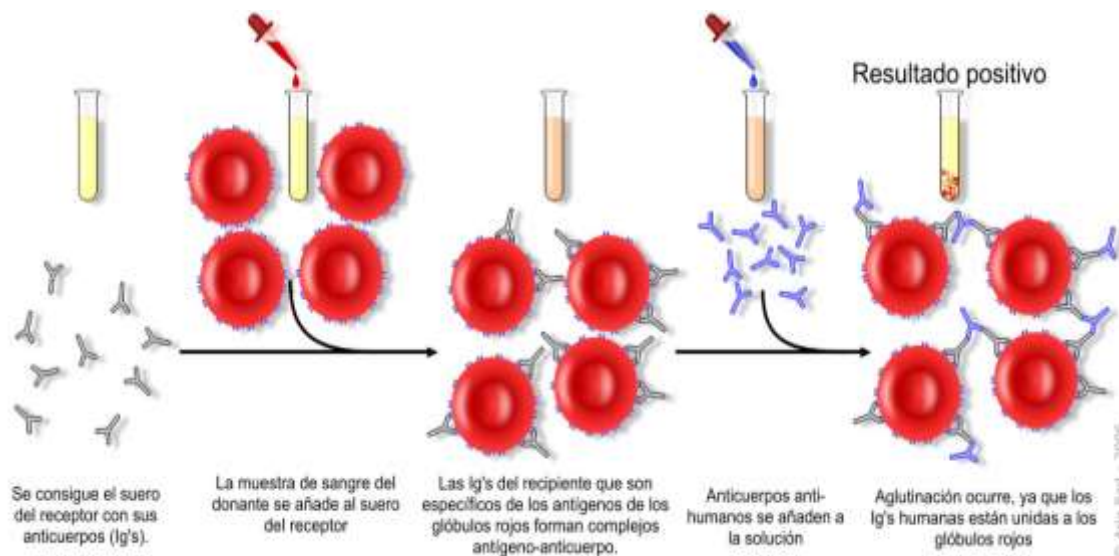
Plymouth, Reino Unido), para obtener un vacío continuo cuando la aguja ya está insertada dentro de la cavidad amniótica, en contraste con la técnica estándar de aspiración mediante jeringa o «pistola» en que las presiones negativas son discontinuas. Sin embargo, la técnica clásica con aspiración con jeringa continua siendo válida y la más utilizada. (Parra, et al., 2014, p.1)

### Seguimiento de títulos de anticuerpos maternos

Para determinar la presencia de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios específicos, en este caso específico importante el antígeno D, en mujeres Rh negativo con embarazo de producto Rh positivo se realiza por medio de una prueba llamada Coombs indirecto que se realiza en una muestra de sangre materna.

Este examen tiene crucial importancia debido a que luego de una exposición a eritrocitos exógenos en el embarazo, algunas personas producen anticuerpos (Ac) capaces de destruir los glóbulos rojos que contienen el antígeno que generó la producción.

Figura#8: Explicación de la prueba Coombs indirecta



Fuente:<http://1.bp.blogspot.com/-oEDDYn8plc/VITanXSmr2I/AAAAAAAAAI-s/J3A6oBKLYFU/s1600/TAI.jpg>

Además, cabe recalcar que la principal importancia de este método diagnóstico es que por los resultados que se generan, se puede definir la presencia de estos Ac en la madre siendo esto de gran importancia porque brinda la oportunidad de ofrecer un

tratamiento oportuno y evitar la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHP) u otras complicaciones y hasta la muerte fetal.

Con respecto al seguimiento que se debe realizar para valorar adecuadamente los títulos de anticuerpos por investigaciones se ha llegado al acuerdo de que:

Si se trata del primer embarazo con isoinmunización con un feto en riesgo de EHP, la determinación del título de anticuerpos mediante Coombs indirecto se debe realizar mensualmente mientras se mantenga estable; si los valores se van elevando las determinaciones se harán cada 2 semanas hasta alcanzar el nivel crítico. (Pinto, 2016, p.9)

Para que la fiabilidad de los resultados sea cercana al cien por ciento, una de las recomendaciones que brinda Pinto (2016) es que “las determinaciones debe realizarlas un mismo laboratorio para evitar la variabilidad interobservador.” Y además menciona que “la variabilidad intralaboratorio también ocurre, pero un título de anticuerpos estable no debe variar más de una dilución.”(p.9)

Un título crítico es título umbral asociado a riesgo de desarrollo de anemia severa e hidrops fetal. Por debajo de ese nivel crítico el feto está en riesgo de desarrollar una anemia leve o moderada, pero no severa. Sin embargo, dada la disminución en la incidencia de la isoinmunización RhD en el embarazo, la mayoría de las instituciones carecen de pacientes suficientes para establecer ese nivel crítico y por tanto se considera que un título entre 16 y 32 es un valor crítico. En Europa y Reino unido, el valor límite se encuentra en 15 UI/mL, basado en comparativas con un estándar internacional. (Pinto, 2016, p.10)

El seguimiento de los títulos de anticuerpos se vuelve crucial debido a que cuando en uno de los resultados obtenidos de este seguimiento alcanza el valor crítico o lo supera inmediatamente se debe realizar otro estudio adicional para determinar si el feto RhD positivo padece o no anemia ya que este examen solo orienta hacia la probabilidad de que lo padezca no da el resultado como tal.

Con respecto a esto Pinto (2016) recalca que “la determinación del título de anticuerpos maternos es un método de screening, no diagnóstico, de anemia severa, y se debe interrumpir una vez ésta se diagnostica. (p.10)

En este punto si el tipo RhD del feto aún no ha sido estudiado por DNA de células libres o cigocidad paterna, se recomienda hacerlo inmediatamente para evitar una monitorización Doppler innecesaria así como la obtención de muestra de sangre fetal por medio de técnicas invasivas que ponen en riesgo a la mujer embarazada.

### **El auge de las técnicas menos invasivas**

Según Illanes, Petrossi y González (2014) “el estudio no invasivo del material genético fetal es hoy en día una realidad ya que mediante el uso de tecnología avanzada, se puede actualmente determinar el grupo Rh fetal, el sexo fetal y trastornos genéticos fetales.” (p.887)

Entre los avances que se han dado con respecto a esta patología los métodos diagnósticos del Rh del feto y de la presencia o ausencia de complicaciones tales como anemia fetal hacia métodos menos invasivos han sido de gran importancia pero a la vez de controversia en cuanto a sensibilidad, especificidad y riesgo maternos y fetales al utilizarlos.

La determinación prenatal del grupo sanguíneo fetal D es de suma importancia debido a que detectar tempranamente “los embarazos con riesgo de enfermedad hemolítica perinatal es de suma importancia, debido a la morbimortalidad fetal y neonatal, causada por aloanticuerpos maternos dirigidos contra antígenos presentes en glóbulos rojos fetales que son heredados del padre.” (Illanes, et al., 2014, p.887)

Con respecto a la relevancia que tienen estas técnicas no invasivas se conoce que:

Un método temprano y seguro para determinar el Rh prenatal es útil en casos en los que la isoimmunización es un factor de riesgo y el padre aparentemente es heterocigoto debido a que conocer el Rh fetal permitiría reclasificar hasta un 25% de embarazos sensibilizados para el Rh lo cual reduce los procedimientos invasivos y el riesgo de pérdidas fetales. (Moreno, et al. 2012, p.177)

Una de las ventajas principales que se obtienen de las técnicas no invasivas es que “en embarazos no sensibilizados se evitaría el uso de inmunoglobulina anti-RhD después de procedimientos invasivos o durante el embarazo en fetos RhD negativos.” (Moreno, et al. 2012, p.177)

Además, otro de los beneficios que se obtienen es que “en embarazos isoinmunizados la posibilidad de conocer el Rh fetal elimina el riesgo de hemorragias feto-maternas y el incremento en la sensibilización asociado a cordocentesis o biopsias coriónicas.” (Moreno, et al. 2012, p.178)

Lo anterior permite un manejo del embarazo más racional, evitando procedimientos invasivos innecesarios, programando tempranamente las intervenciones terapéuticas y tratando adecuadamente la anemia fetal.

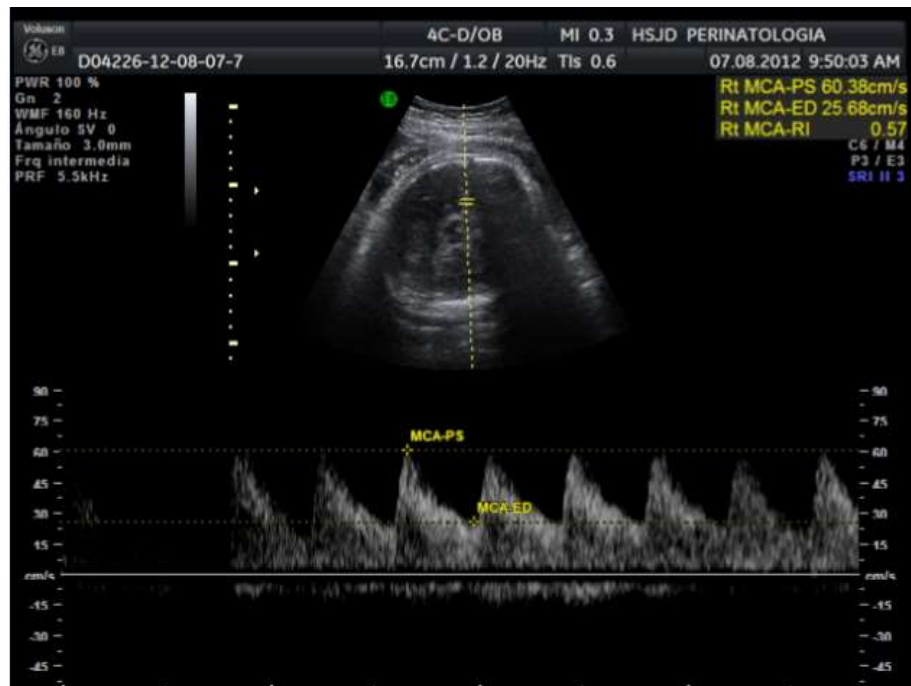
A continuación se mencionarán los avances más actualizados que se han identificado en las técnicas menos invasivas relacionadas con la isoinmunización asociada al factor RhD.

### **Estudio Doppler de la velocimetría sistólica pico de la arteria cerebral media**

Una de las técnicas más innovadoras en medicina fetal es el estudio de la velocidad pico sistólica (VPS) de la arteria cerebral media (ACM).

Para comprender esta técnica, es necesario mencionar que el ultrasonido Doppler, también denominado ultraecografía a color Doppler, consiste en una técnica especial de ultrasonido que le permite al médico ver y evaluar la circulación de la sangre a través de arterias y venas en el abdomen, brazos, piernas, cuello y/o cerebro (en infantes y en niños), o dentro de varios órganos del cuerpo tales como el hígado y los riñones.

Figura #9: Ejemplo de resultado de la velocimetría Doppler en la arteria cerebral media fetal



Fuente: Bustillos, Gonzáles, Alfaro, Calderón y Mora (Agosto 2013) Transfusión intrauterina en paciente con isoimmunización Rh. Revista Clínica de la Escuela de Medicina. UCR-HSJD. 1-6

Con respecto a este examen y la isoimmunización asociada al factor RhD es necesario conocer que:

Cuando el título de anticuerpos alcanza el nivel crítico o lo excede, si el feto es RhD positivo, el estudio Doppler en la arteria cerebral media (ACM) de la velocidad sistólica pico (VPS) es útil para identificar fetos con anemia severa. Dicho estudio se basa en el principio de que el nivel de hemoglobina fetal determina el flujo sanguíneo en la arteria cerebral media: la VPS aumenta según la hemoglobina cae. (Pinto, 2016, p.10)

La explicación por la cual se dan los cambios a nivel de la velocidad pico sistólico que orienta hacia una anemia fetal es debido a que “en el feto anémico la oxigenación cerebral se preserva incrementando el flujo cerebral además de que la sangre tiene la viscosidad disminuida.” (Pinto, 2016, p.10)

Según Bustillos, Gonzáles, Alfaro, Calderón y Mora (2013) el uso del Doppler de la arteria cerebral media sustituye a la amniocentesis para

medir bilirrubinas, pero hay que recordar que esta última en embarazos menores de 26 semanas se debe usar cotejando los valores de bilirrubina con la curva de Queenan y la curva de Liley para tal efecto. (p.4)

Además, Pinto (2016) menciona que en una revisión sistemática realizada en 2009, en la que se incluían 9 estudios observacionales, se afirmó que “la monitorización de la velocidad sistólica pico de la arteria cerebral media (ACM-VPS) es muy útil para el screening de la anemia fetal severa independientemente de su causa.” (p.11)

A partir del estudio doppler el rango que se debe usar para definir la presencia o ausencia de la patología anémica en los fetos está basado en el “punto de corte 1.5 DS o 1.5 MoM de los valores de la Vmax ACM, para alcanzar una sensibilidad para anemia fetal severa cercana al 100 %, con una tasa de falsos positivos por debajo del 20%.”(Bustillos, et al. 2013, p.4)

Con respecto a la fiabilidad del estudio, se conoce que después de la semana 35 de gestación aumentan los falsos positivos pero que verdaderamente no influyen en el resultado ya que a esta edad gestacional la recomendación ideal es la interrupción del embarazo y con más razón si la madre ha pasado anteriormente por transfusiones intrauterinas por la anemia fetal.

Con respecto a los casos en los que la madre se ha sometido a transfusiones intrauterinas una técnica muy frecuentemente utilizada en embarazos isoinmunizados con anemia fetal un análisis retrospectivo de isoinminización (2006-2010) muestra que:

La VS-ACM es un buen predictor de anemia fetal moderada y severa, y que su tasa de detección se mantiene a medida que aumenta el número de transfusiones intrauterinas previas, aunque la tasa de falsos positivos aumenta el 15% cuando no se ha realizado ninguna transfusión intrauterina al 31% cuando hay alguna transfusión previa. (Rius, et al. 2012, p.224)

A partir de las estadísticas obtenidas del análisis anteriormente mencionado Rius, et al. (2012) menciona que también se concluyó que “los falsos positivos en los casos de isoinmunización en ausencia de transfusión previa fueron del 15%” pero que “tras una transfusión se observa un aumento en la tasa de falsos positivos hasta el 41%.”(p.224)

Pinto (2016) menciona que “cuando la anemia fetal severa se define como  $<0,55$  MoMs para la edad gestacional, la sensibilidad es del 75,5 % y la especificidad del

90.8%.”(p.11) En esta misma revisión se incluye un estudio en el que se concluye que la sensibilidad del ACM-PSV aumentado (por encima de 1,5 MoMs) para la predicción de anemia moderada o severa era del 100%, con una tasa de falso positivo del 12%. (Pinto, 2016, p.10)

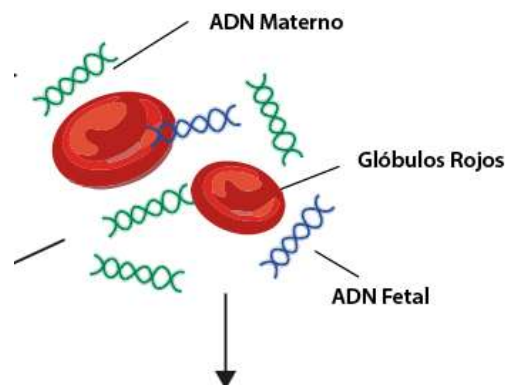
En un estudio prospectivo realizado por Zimmerman y cols. de 125 fetos con riesgo de anemia hemolítica aloinmune, los autores establecen que “la sensibilidad y la especificidad es de un 87% y 88% con un valor predictivo positivo de 53% y negativo del 98% de la ACM-VPS para la anemia moderada a severa (hemoglobina por debajo de 0,65 MoMs).” (Pinto, 2016, p.11)

A partir de todo lo anteriormente mencionado se conoce que a partir de los resultados que revele el estudio doppler de la velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media el seguimiento ideal de los embarazos en riesgo deben guiarse por un monitoreo semanalmente y en caso de resultar sugestivos de anemia, se recomienda la cordocentesis y según el resultado realizar transfusión intrauterina.

### **Detección del RhD fetal en plasma materno**

A partir del descubrimiento de la presencia de ácidos nucleicos fetales libres circulantes en el plasma materno se ha generado un gran interés sobre su origen, naturaleza y posibles usos médicos.

Figura #10: Ilustración representativa de la presencia de ADN fetal en sangre materna



Fuente: <http://www.cedimeg.com/images/cedimeg/ADN-fetal-1.png>

Esta técnica tiene su importancia porque hoy en día múltiples métodos como los que ya se han mencionado en la presente revisión para obtener un diagnóstico prenatal se requiere de muestras de células fetales obtenidas por vías invasivas, como amniocentesis y toma de muestras de vellosidad coriónica.

Según Manzanares, et al. (2014) “el descubrimiento del ADN fetal en el plasma materno de las mujeres embarazadas a finales del siglo XX nos brindó un método no invasivo, y por tanto seguro, de determinar el genotipo del grupo sanguíneo fetal basado en la detección de alelos heredados del padre no presentes en el genoma de la madre.” (p.127)

A partir de ese descubrimiento es importante destacar que múltiples investigadores con el pasar de los años se han estado dedicando a estudiar el tema y han informado mediante publicaciones científicas los buenos resultados en el genotipado del Rh en madres Rh negativas.

Para una comprensión adecuada de la técnica es necesario conocer que “el genotipo RhD se determina a partir de una muestra de plasma materno después de la semana 8 de gestación.” (Pinto, 2016, p.8)

Y que durante este procedimiento “el ADN fetal extraído del plasma materno es analizado para el gen RHD con técnicas de PCR basadas en la fluorescencia que son lo suficientemente sensibles para detectar el gen RHD en una sola célula.” (Moreno, et al. 2012, p.177)

Respecto a la técnica, Moreno, et al. (2012) también comenta que de los beneficios generados por esta prueba son que en la actualidad hay estudios afirmando que mediante la detección del ADN fetal en el plasma materno por medio de PCR genera una elevada confianza por su eficacia porque se conoce que “el RhD fetal puede detectarse con 100% de exactitud usando técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).” (p.177)

Otro dato de importancia que tiene esta técnica es que Pinto (2016) la presencia de “DNA de células libres fetales en sangre materna aumenta según avanza la gestación y desaparece tras el parto” (p.8) por lo que la edad gestacional en la que se realice el examen influye en su eficacia y sensibilidad aunque Pinto (2016) menciona que “en el primer y segundo trimestre la sensibilidad para la detección alcanza hasta el 99,1%.” (p.9)

Como toda técnica diagnóstica esta no se excluye de presentar limitaciones, en este caso las principales dificultades que presenta son “la presencia de falsos positivos y falsos negativos debidos a la no detección de ADN fetal en la muestra.” (Manzanares, et al., 2014, p.127)

Por la complicación anteriormente mencionada investigadores se han dado la tarea de investigar sobre los falsos positivos y negativos en la detección del RhD fetal mediante el plasma materno, ante esto Pinto (2016) afirma que los dos siguientes puntos son datos que el médico que evalúa los resultados de la prueba debe tener siempre en consideración:

- 1) Los resultados falsos positivos pueden llevar a procedimiento invasivos innecesarios.
- 2) Los falsos negativos pueden ser más graves, ya que pueden llevar a la no realización de pruebas necesarias y monitorización. (p.9)

Esta técnica por ser innovadora Ayala, García, Bernal y Bermúdez (2012) realiza otro problema que posee y es que “el mecanismo por el cual el ADN de origen feto placentario es liberado al plasma es desconocido, aunque se piensa que la muerte celular programada (apoptosis) puede estar involucrada” (p.165), situación que pone en evidencia que es un método que amerita de muchas más investigaciones porque es necesario conocer y comprender más el mismo antes de declararlo como una técnica universal para la detección RhD fetal.

A pesar de lo anterior, se conoce que en los últimos años, se han desarrollado nuevos ensayos para aislar y analizar ADN fetal en plasma materno obteniéndose un avance rápido en estas áreas.

Las investigaciones que se han realizado han arroja una serie de datos que respaldan la ventaja de la utilización de esta técnica, Ayala, et al., (2012) en su investigación menciona las siguientes cuatro razones primordiales por las que en múltiples países se fomenta la utilización de este procedimiento (p.165):

- 1) La primera ventaja es que el ADN fetal se encuentra en altas concentraciones en el plasma materno durante el embarazo, por lo que es una fuente de fácil acceso para el diagnóstico prenatal no invasivo.

- 2) En segundo lugar, la desaparición del ADN fetal libre en circulación materna es extremadamente rápida, por estudios se ha determinado que es de 16,3 min (4-30min), por lo que el ADN fetal en plasma materno podría ser utilizado como un marcador en tiempo real para monitorización fisiológica y patológica tanto del feto como de la madre.
- 3) Tercero, métodos como la PCR y sus derivados son altamente sensibles para la detección de ADN plasmático libre.
- 4) Cuarto, se ha demostrado que este ADN puede ser detectado desde la quinta semana de embarazo, lo que lo haría útil en diagnóstico de patologías fetales mucho antes de que puedan ser detectadas por ultrasonido o posterior al nacimiento, asegurando a las madres y fetos un seguimiento y tratamiento prenatal adecuado.

Según Manzanares, et al. (2014) “el hecho de saber este dato al inicio del embarazo permite tomar decisiones sobre el control del mismo, tales como si a una mujer Rh negativo no sensibilizada debería repetirse el test de Coombs durante la gestación, o si una mujer sensibilizada puede ser controlada como una embarazada normal si el feto es Rh negativo. (p.131)

Es importante mencionar que la aplicación de este protocolo, aunque “aún podría provocar la administración innecesaria de inmunoglobulina anti Rh (RhIG) al 2% de las madres de fetos con Rh negativo, podría evitar tratar innecesariamente al 34% (40/115) de las mujeres RhD negativas no sensibilizadas, evitando así los riesgos de la exposición a material biológico extraño.” (Manzanares, et al., 2014, p.133)

Un dato significativo de esta técnica es que Ayala, et al., (2012) afirma que “recientemente se ha utilizado la técnica de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (QRT-PCR) para medir la cantidad de ADN fetal libre en plasma en la determinación del genotipo Rh D fetal en mujeres Rh D negativas.” (p.165)

Otra información trascendental de esta técnica es que por medio de investigaciones anteriores, en la actualidad se conoce una serie de condiciones maternas que pueden alterar la cantidad de ADN fetal en el plasma materno, lo que puede alterar la sensibilidad de la técnica, entre las posibles causas Ayala, et al., (2012) menciona las siguientes:

- Preeclampsia:
  - “se encontró que la concentración de ADN en las gestantes con preeclampsia estaba incrementada cinco veces en comparación con los controles, al parecer por diferencias en el aclaramiento del ADN fetal circulante plasmático” (Ayala, et al., 2012, p.166)
- Algunas aneuploidías
- Parto pre término
- Hiperémesis gravídica
- Placenta invasiva

### **Actualizaciones de las medidas terapéuticas y de prevención materno-fetales utilizadas en la isoimmunización asociada al factor RhD**

Entre los avances que se han dado sobre el tema además de los métodos diagnósticos, han sido las medidas terapéuticas y preventivas que se pueden brindar a las mujeres embarazadas que ya se les ha detectado una incompatibilidad asociada al factor RhD, ya que para la patología el diagnóstico adecuado y temprano es importante, pero por este no cambia el curso de la patología si no se toman medidas preventivas adecuadas para evitar que se de la isoimmunización y sus complicaciones, o en los casos que ya ha sucedido si no se trata adecuadamente sus consecuencias llevan a un elevado porcentaje de muertes fetales.

Entre las principales técnicas y actualizaciones que todo personal del área de salud, en especial los que trabajan directamente con las mujeres embarazadas con esta patología son los relacionados con la profilaxis, que a través de los años ha sido un pilar fundamental en la prevención de la enfermedad y el tratamiento de la enfermedad hemolítica perinatal por medio de las transfusiones intrauterinas.

#### **Profilaxis con la Inmunoglobulina anti RhD**

La disponibilidad y uso de profilaxis anti D ha significado el mayor avance en la disminución de la morbimortalidad por enfermedad hemolítica perinatal (EHP), convirtiéndola en una enfermedad prevenible, responsable en buena parte de la caída en 100 veces de la mortalidad perinatal.

Entre los beneficios que ha traído la implementación de la inmunoprofilaxis lo refleja Insunza, Behnke y Carrillo (2012) cuando comenta que “con el uso de profilaxis

anti D, el riesgo de sensibilización como consecuencia de un embarazo se ha reducido en Canadá al 1-2% de las madres RhD negativo, estimándose que la mayor parte de estas sensibilizaciones se ha debido a una insuficiente o inadecuada profilaxis más que a una falla de ésta.” (p.197)

También Pinto (2016) reafirma lo anteriormente mencionado indicando que “la implementación de programas de profilaxis mediante inmunoglobulina antiD ha llevado a una importante reducción en la frecuencia de la isoimmunización Rh y la enfermedad hemolítica.” (p.1)

Como dato crucial sobre la inmunoglobulina es importante conocer que “la IgG anti D es de origen humano y los frascos ampolla contienen entre 250 y 300 ug de IgG anti D la que se administra por vía intramuscular.” (Insunza, et al. 2012, p.197)

Figura #11: Rhesuman, inmunoglobulina anti RhD



Fuente: <http://www.sanaleczanemiz.com.tr/ilacresim/rhesuman-berna-1500-iu-1-flakon-10653.jpg>

Por lo anterior los avances en la detección temprana de Rh fetal es trascendental, ya que al ser la inmunoglobulina anti-D una sustancia extraña extraída del plasma de sujetos voluntarios inmunizados, todos los esfuerzos destinados a evitar la exposición innecesaria de la misma es beneficio para todas las madres embarazadas ya que solo se restringiría su uso a las madres Rh negativas portadoras de un feto Rh positivo que según Manzanares, et al. (2014) el porcentaje de estos casos es “alrededor del 60%.”(p.127)

Esto genera un gran beneficio ya que “aproximadamente el 40% de las gestantes Rh negativas llevan en su seno un feto también Rh negativo y no están en riesgo de inmunización, y por tanto no necesitarían recibir RhIG a las 28 semanas de gestación.” (Manzanares, et al., 2014, p.127)

Como la mayoría de los procedimientos y recomendaciones en el presente tema, no hay aun estudios completos que demuestren todas las características de la inmunoprofilaxis de manera que se pueda hacer una recomendación igualitaria a nivel mundial, ya que actualmente existen diferencias en el enfoque de la profilaxis con el suero y la dosis anti-D.

Las controversias en estos puntos las recalca Lambertino, et al. (2014) al mostrar que en Australia, Reino Unido y Estados Unidos, la dosis del suero anti-D es de 600 UI (120 ug), 500 UI (100 ug) y 1500 UI (300 ug), respectivamente; estas dosis son suficientes para cubrir glóbulos rojos fetales Rh D+ en hemorragias de 6.5 y 15 mL, respectivamente. (p.752)

En cambio hay otros países como Costa Rica y Colombia donde “se prescriben 300 mcg, que previene la sensibilización hasta por 30 mL de sangre Rh+ o 15 mL de glóbulos rojos.” (Lambertino, et al. 2014, p.752)

Esta inmunoprofilaxis se puede aplicar a la mujer embarazada a las 28 semanas de gestación y antes de 72 horas post parto, pero el porcentaje de prevención que genera es proporcional al tiempo en que se aplique ya que la aplicación de la misma durante el embarazo genera un rango de eficacia en cuanto a prevención mayor.

Con respecto a esto Omeñaca, et al. (2012) indica que para obtener los resultados de eficacia que se han plasmado durante los estudios de investigación del tema, la indicación de la inmunoprofilaxis está indicada a “toda madre Rh negativa no sensibilizada en la semana 28 y en las primeras 72 horas después del parto.” (p.388)

También, es importante recalcar que después de un aborto, embarazo ectópico, mola, amniocentesis, traumatismo materno, biopsia corial y cualquier otro procedimiento intraútero invasivo capaz de facilitar el pasaje de células fetales a la circulación materna se debe indicar una dosis de inmunoglobulina anti RhD.

Según Lambertino, et al. (2014) “en casos de aborto la dosis recomendada es de 50 mcg; después de procedimientos invasivos, como la amniocentesis, es de 300 mcg y en caso de repetición luego de seis semanas se recomienda otra dosis de 300 mcg.” (p.752)

Al igual que como se anotan indicaciones hay contraindicaciones ya que, “la inmunoglobulina antiD, después de la respuesta inmune primaria, no previene el incremento de título de anticuerpos por lo que no se debe administrar a mujeres sensibilizadas.” (Pinto, 2016, p.10)

Otros de los datos mencionados por Pinto (2016) sobre la administración de IgG anti-RhD que son de conocimiento importante para el personal de salud son los siguientes cinco (p.20):

- 1) Es segura para la paciente con otro tipo de isoinmunización.
- 2) Se debe avisar al laboratorio de que ha sido administrada para evitar confusiones en la interpretación de las pruebas.
- 3) No se debe retrasar por el estudio de otros anticuerpos.
- 4) Se obtiene de plasma humano y en raras ocasiones puede contener otros antígenos Rh, lo que podría hacer parecer que la paciente ha desarrollado otros Ac cuando no es cierto.
- 5) No ofrece protección frente al EHP causada por otros anticuerpos.

Es importante resaltar que a pesar del uso sistemático de inmunoglobulina anti-D (RhIG) profiláctica, se conoce que “esta entidad ha disminuido su incidencia pero no está erradicada y es aún una importante causa de morbimortalidad perinatal.” (Manzanares, et al., 2014, p.127)

Con respecto a este tema, también se realizó una investigación en cuanto a costo-efectividad a partir de “las tres opciones posibles en la actualidad: “1) aplicación prenatal y posnatal de inmunoglobulina antiD luego de obtener sangre del cordón, 2) ejecución de test no invasivos para detección de ADN fetal en sangre materna y 3) ningún tamiz ni aplicación de inmunoglobulina.” (Lambertino, et al. 2014, p.750)

A partir de este estudio se concluyó lo siguiente:

A menos que los costos de los test de detección de ADN reduzcan sus precios, la estrategia de aplicación pre y posnatal de inmunoglobulina

antiD continuará siendo la opción más costo-efectiva para la prevención de la aloinmunización materna. (Lambertino, et al. 2014, p.750)

Como conclusión, respecto a la inmunoprofilaxis Lambertino, et al. (2014) “sin la aplicación de inmunoprofilaxis, 10% de las madres RhD negativas se sensibilizarían durante el primer embarazo, 30% en el segundo y 50% a partir del tercero.” (p.753)

### **Transfusiones intrauterinas para el tratamiento de la anemia fetal producida por isoimmunización feto materna asociada al factor RhD**

Una de las principales complicaciones que puede sufrir el feto debido a una isoimmunización asociada al factor RhD es presentar una anemia fetal que puede ser leve, moderada o severa.

Según Sepúlveda, Figueroa, Rencoret y Parra (2013) “un avance importante en el manejo de los fetos con anemia severa fue el desarrollo de la transfusión fetal intrauterina (TIU), permitiendo prolongar la permanencia del feto in-útero hasta etapas cercanas al término.” (p.448)

Y la correlación que tiene este método con las actualizaciones llevadas a cabo sobre los métodos diagnósticos, es que en tiempos pasados la detección de la anemia fetal solo se podía realizar por medio de técnicas invasivas, lo que colocaba a las madres en un riesgo mayor a sufrir la isoimmunización.

Figura #12: Procedimiento de transfusión intrauterina, llevado a cabo en sala de operaciones del Hospital San Juan de Dios



Fuente: Bustillos, Gonzáles, Alfaro, Calderón y Mora (2013, 30 Agosto) Transfusión intrauterina en paciente con isoimmunización Rh. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina. UCR-HSJD.* 1-6

Estos avances generan beneficios claros tanto para la madre como para el feto, ya que “si la anemia se diagnostica y trata oportunamente, con transfusiones intraútero de ser necesario, la tasa de supervivencia fetal puede alcanzar el 90 %.” (Bustillos, et al. 2013, p.3)

Son los casos de anemia moderada a severa los clínicamente importantes y es allí el gran avance, pues éstos son los que requerirán una intervención intraútero o la finalización de la gestación.

Pero a pesar de lo anterior, “realizar la transfusión cuando nos encontramos con una anemia fetal moderada da mejores resultados perinatales que si se espera a desarrollar anemia grave.” (Pinto, 2016, p.14)

Como antecedente de esta técnica, es importante mencionar que anteriormente la transfusión intrauterina se realizaba de manera intraperitoneal, pero con la llegada del ultrasonido se pudo acceder a la circulación fetal y la transfusión intravascular reemplazó a la transfusión intraperitoneal.

Con la innovación de este procedimiento, se conoce que la transfusión intravascular en la vena umbilical es la ideal, ya que tiene un acceso directo a la sangre fetal, permite medir los niveles de hemoglobina previos a la TIU, estimar muy precisamente el volumen a transfundir, medir los niveles de hemoglobina pos transfusionales y presenta una mayor tasa de supervivencia que la técnica intraperitoneal, especialmente en fetos hidrópicos. (Otaño, et al. 2013, p.335)

Según Bustillos, et al. (2013) “los glóbulos rojos a transfundir son Rh (-), grupo O y con serología negativa, los cuales se almacenan en bolsas con hematocrito (Hto) de 75 a 85%, irradiadas y filtradas, para disminuir las posibilidades de reacciones y la cantidad de leucocitos.” (p.5)

Con respecto a la utilización de esta técnica, se ha mencionado en relación al manejo de estas pacientes lo siguiente:

La transfusión intrauterina normalmente está limitada a las 18-35 semanas de gestación, pues antes de las 18 semanas el tamaño de las estructuras anatómicas dificulta demasiado la técnica y después de las 35 semanas de gestación la transfusión supone mayor riesgo que la finalización de la gestación seguida de transfusión postnatal. Por tanto, en gestaciones de más de 35 semanas con ACM-PSV >1,5 MoMs se debe finalizar la gestación sin realizar determinación de la hemoglobina fetal. (Pinto, 2016, p. 14)

La cantidad de volumen que se debe transfundir en cada gestante es variable y se determina por medio de la siguiente fórmula:

Figura #13: Fórmula para determinar el volumen a transfundir intraútero

$$\frac{\text{Peso fetal (g)} \times 0.14 (\text{Hto esperado} - \text{Hto medido})}{\text{Hto a transfundir}}$$

Fuente: Bustillos, Gonzáles, Alfaro, Calderón y Mora (2013, 30 Agosto) Transfusión intrauterina en paciente con isoimmunización Rh. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina. UCR-HSJD.* 1-6

Es importante mencionar que “en una mujer cuyo primer embarazo presentó complicaciones por hidrops fetal, transfusión fetal intrauterina, parto pre término por anemia fetal o exsanguinotransfusión neonatal, cabe esperar que tenga lugar anemia fetal severa en las siguientes gestaciones, pero dicha anemia ocurrirá antes que en la primera gestación.” (Pinto, 2016, p.16)

El seguimiento cuando se realiza por medio de la VPS-ACM si da un MoMs mayor de 1,5 se debe obtener sangre fetal para determinación de hemoglobina y tener sangre disponible para transfusión intrauterina, aunque “solo se debe llevar a cabo si la hemoglobina fetal está por debajo de dos desviaciones estándar de la media para la edad gestacional o con un hematocrito por debajo de 30% que también puede establecerse como límite para realizar transfusión.” (Sepúlveda, et al. 2013, p.449)

En una de las investigaciones evaluadas, se menciona un estudio realizado en la Universidad de Chile donde se comparó el resultado neonatal de los niños con y sin transfusión intrauterina realizada de la siguiente manera:

Durante los años 2004 al 2009 se controlaron 16.847 embarazadas en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, identificándose 857 mujeres (5,1%) Rh (-), de las cuales un 2,7% estaba sensibilizada (23 pacientes). El 39% de las pacientes sensibilizadas (9/23) requirió al menos una TIU (mediana de 2, rango 1 a 7 transfusiones), lo que corresponde al 1% del grupo total. Las 14 pacientes restantes fueron evaluadas periódicamente con Doppler de ACM, no presentando rangos de anemia severa que justificaran un procedimiento invasivo. (Sepúlveda, et al. 2013, p.449)

Figura #14: Estadísticas del estudio

**Tabla I**  
**RESULTADOS PERINATALES EN EMBARAZOS CON ISOINMUNIZACIÓN RH**

Variable	Grupo con TIU (n=9)	Grupo sin TIU (n=14)	Valor p
EG al parto en semanas, media (± DE)	34,4 (± 2,2)	37,4 (± 0,6)	0,003 <sup>†</sup>
Percentil de peso al nacer, media (± DE)	64,5 (± 15,5)	32,8 (± 22,5)	0,003 <sup>†</sup>
Cesárea, n/total (%)	8/8 (100)	9/11 (64,3)	0,2 <sup>†</sup>
Fototerapia neonatal, n/total (%)	7/7 (100)	6/10 (60)	0,056 <sup>‡</sup>
Exanguíneo-transfusión neonatal, n/total (%)	3/7 (30)	0/8 (0)	0,1 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> Mann Whitney U. <sup>‡</sup> Chi cuadrado. TIU: transfusión intrauterina. EG: edad gestacional.

Fuente: Sepúlveda, Figueroa, Rencoret y Parra (2013) Resultado neonatal e infantil de niños con y sin transfusión intrauterina por isoimmunización Rh durante el embarazo. *Revista Chilena de Ginecología y Obstetricia*, 78, (6), 447 – 450

A partir de esta investigación Sepúlveda, et al. (2013) comenta a partir de los datos obtenidos del estudio que se obtuvieron las siguientes estadísticas (p.449):

- Al comparar durante el período neonatal inmediato los grupos de RN que recibieron TIU con los que no la recibieron, se observa que el primer grupo nació a una edad gestacional menor pero con un mayor percentil de peso que el segundo grupo.
- La vía alta de parto fue de 100% en el grupo con TIU, en comparación con un 64,3% en el grupo control.
- La sobrevivida a los 6 meses de los fetos con TIU fue alrededor de un 80% (7 de 9), pero solo uno de esos casos puede ser atribuido directamente a la severidad de su condición de base.
- Al evaluar el manejo neonatal inmediato se observa que el 60% de los recién nacidos sin TIU requirieron ser hospitalizados y recibir fototerapia, mientras que todos los recién nacidos con antecedente de TIU fueron hospitalizados, recibieron fototerapia y 30% incluso requirió exanguíneo transfusión.
- Un caso de los RN que recibieron TIU evolucionó con hydrops antenatal, y postnatalmente hemorragia cerebral e hidrocefalia que requirió instalación de catéter de derivación ventrículo-peritoneal.

- Al cabo de 6 meses, 75% y 20% de los recién nacidos con y sin TIU, fueron re-hospitalizados para una nueva transfusión de glóbulos rojos y/o fototerapia, respectivamente.

Como conclusión de este procedimiento, es importante recalcar que la isoimmunización Rh es una patología de alto riesgo, pero la terapia intrauterina, en los casos con anemia moderada y severa, permite llegar a edades gestacionales que dan una adecuada sobrevida.

Por lo anterior, “no hay duda que en fetos con anemia moderada a severa, que no han alcanzado la madurez pulmonar, el uso de la transfusión intraútero mejora de forma significativa el pronóstico fetal y disminuye los riesgos asociados a la prematuridad.” (Bustillos, et al. 2013, p.5)

## CAPÍTULO V

### CONCLUSIONES

La isoimmunización feto materna asociada al factor RhD se consideran como una de las complicaciones tardías que se presentan en el embarazo, que se puede asociar a anemia fetal secundaria al paso transplacentario de anticuerpos maternos que producen hemólisis fetal progresiva y en casos severos se puede desarrollar ascitis, edema subcutáneo y efusiones pleurales y pericárdica que es lo que conocemos comúnmente como hidrops fetal.

El hecho que esta patología haya disminuido en su incidencia, pero no desaparecido y que aun la cantidad de casos sea relevante la necesidad de que el personal de salud cuente con métodos diagnósticos, terapéuticos y preventivos más actualizados y menos invasivos genera grandes beneficios para las gestantes y para la salud en general de los países.

Después del análisis de los artículos evaluados se puede concluir que cuando un defecto genera riesgo para la vida o un daño permanente, se debe considerar actualmente la utilización de procedimientos prenatales siempre y cuando reúnan los siguientes requisitos:

- Se pueda conseguir por medio del procedimiento un diagnóstico preciso y confiable.
- Permita conocer la historia natural de la enfermedad, siendo sustentada por datos estadísticos de investigaciones anteriores.
- Que el procedimiento disponible permita prevenir, corregir, postergar o mejorar un mal resultado siempre y cuando presente mínimos riesgos maternos.
- Que el procedimiento se vaya a realizar en un centro y por parte de un médico con amplia experiencia en medicina fetal.

Igualmente, se puede aducir que descartar los problemas de isoimmunización realizando en la mujer embarazada de forma rutinaria estudios de grupo sanguíneo, Rh y detección de anticuerpos mediante la prueba de coombs indirecto generaría una detección temprana de los fetos con isoimmunización, anemia fetal y otras complicaciones que pueden suceder por esta patología generaría beneficios en cuanto a salud del país, una

disminución importante en los índices de mortalidad infantil e incluso una reducción de los gastos de los servicios de salud que se tienen en la actualidad.

Pero para lograr todo lo anterior, “es muy importante realizar una buena anamnesis, conocer el inicio y curso de la isoimmunización Rh, la existencia de otros hallazgos ultrasonográficos fetales acompañantes e interpretarlos adecuadamente.” (Bustillos, et al. 2013, p.5)

Respecto a los gastos que se disminuirían si se planteara un protocolo estandarizado para todos los centros de salud basada en evidencias científicas recomendando los mejores métodos con indicaciones y contraindicaciones específicas.

Manzanares, et al. (2014) con respecto a la parte económica lo respalda mencionando lo siguiente:

Es preciso realizar alguna consideración sobre los aspectos económicos de prescribir innecesariamente RhIG y otros procedimientos, ya que considerando un 40% de gestantes con Rh negativo, esta nueva estrategia de control prenatal ahorraría aproximadamente 4800 €/1000 partos atendidos en un hospital en profilaxis innecesarias, habiéndose estimado los costes del genotipado usando una técnica automatizada en menos de la tercera parte. (p.133)

Por lo tanto, el conocimiento de nuevas técnicas diagnósticas debe ser de carácter obligatorio para el médico responsable del control prenatal de modo que se encuentre en capacidad de definir el momento en el cual debe solicitar cada prueba y cuándo la paciente debe ser valorada por el especialista.

También se debe conocer que por las investigaciones que se han realizado del tema y los datos estadísticos obtenidos se puede argumentar como una base sólida que hoy en día la tipificación genómica ha disminuido la necesidad de procedimientos y el impacto económico de la enfermedad; es así como se observa que “los métodos de tipificación fetal del Rh a través de ADN libre se abren paso en el enfoque de la enfermedad; sin embargo, aún son demasiado costosos para incluirlos en la primera línea de los protocolos de tratamiento.” (Lambertino, et al. 2014, p.753)

Sin embargo, el test de ADN en plasma materno al ser en la actualidad un procedimiento operador dependiente, por lo que los procedimientos manuales de laboratorio aún deben desarrollarse y convertirse en automatizados, o bien desarrollarse kits comerciales más rápidos y susceptibles de ser monitorizados mediante programas externos de control de calidad, esto porque en la actualidad los falsos negativos aún siguen siendo un reto a superar para poder indicarlo como el método clínico generalizado; pero antes se deberían realizar estudios poblacionales a gran escala.

En relación con el estudio doppler, después de la investigación de las publicaciones realizadas en el tema se concluye como lo menciona Lambertino, et al. (2014) aún se discute el seguimiento de los pacientes después de la semana 35, pero es claro que el doppler de la arteria cerebral media supera a la amniocentesis y por lo que actualmente se considera como el método de elección para el diagnóstico y seguimiento en embarazos afectados por aloinmunización. (p.753)

A partir de las investigaciones realizadas para demostrar que la velocimetría doppler por datos estadísticos se considera que ha desplazado a la amniocentesis en el diagnóstico y seguimiento de mujeres gestantes con aloinmunización, un estudio prospectivo, multicéntrico publicado en 2006 concluye que “por ser un método no invasivo, con sensibilidad y especificidad de 88 y 82%, respectivamente, y con una certeza diagnóstica de 85%, la velocimetría doppler de la arteria cerebral media supera a la amniocentesis como método diagnóstico, pues muestra sensibilidad de 76, especificidad 77% y certeza diagnóstica de 76%.” (Lambertino, et al. 2014, p.751)

Con respecto a la cordocentesis a manera de conclusión, es necesario exponer que este procedimiento ya no se utiliza como prueba diagnóstica y se reserva para casos en los que la velocimetría doppler de la arteria cerebral media supera 1.5 MoM ya que “este procedimiento se asocia con tasa de muerte fetal de 1 a 2%.” (Lambertino, et al. 2014, p.751)

## Referencias bibliográficas

- Ayala, García, Bernal y Bermúdez (2012) Detección de ácidos nucleicos fetales en plasma materno: hacia un diagnóstico prenatal no invasivo. *Clínica e investigación en Ginecología y Obstetricia*, 39, (4), 164-170
- Bustillos, Gonzáles, Alfaro, Calderón y Mora (2013, 30 Agosto) Transfusión intrauterina en paciente con isoimmunización Rh. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina. UCR-HSJD*. 1-6
- Díaz (2015). *La eritroblastosis fetal: factores de riesgo y complicaciones Marzo a Diciembre 2014 en Hospital gineco-obstétrico Enrique Sotomayor*. Tesis de licenciatura de medicina no publicada. Universidad de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador. Recuperado el 25 de Setiembre del 2017, de <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/10783>
- Escovar (2014) Isoimmunización anti Rh atendidas en el área de ginecología del Hospital León Becerra de Milagro. Período lectivo 2014. Tesis de licenciatura de medicina no publicada. Universidad de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador. Recuperado el 25 de Setiembre del 2017, de <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/10636>
- Falciglia (2016) Ayer y hoy de la exsanguinotransfusión en recién nacidos. *Archivos Argentinos de pediatría*, 114, (2), 191-192
- Fernández, Lombardía, y Sánchez (2013). Isoimmunización Rh. *Revisión de conjunto. Semergen - Medicina Familiar*, 530–534.
- Fuenzalida y Carvajal (2014). Manejo de la embarazada con la isoimmunización por anticuerpos irregulares. *Revista Chilena Ginecología y Obstetricia*, 79, (4), 315-322.
- Illanes, Petrossi y González (2014, 6 Octubre) Diagnóstico prenatal no invasivo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25, (6), 887 – 893
- Instituto Nacional de estadísticas y censos de Costa Rica [INEC] (2016, Agosto) Mortalidad infantil y evolución reciente. I Semestre. Datos preliminares. 1, (22), 1 – 14

- Insunza, Behnke y Carrillo (2012) Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negativo. *Revista Chilena de ginecología y obstetricia*. 76, (3), 188 – 206
- Laitano (2013, Junio). Enfermedad hemolítica del recién nacido por anticuerpos antieritrocitarios maternos. *Revista Ciencia y Tecnología*. (12), 106-116.
- Lambertino y Villegas (2014, noviembre). Aloinmunización Rh en mujeres gestantes, una mirada al diagnóstico y a su aproximación terapéutica. *Revista Ginecología y Obstetricia de México*. 82, (11), 744-754.
- Manzanares, Entrala, Sánchez, Fernández, Cobo, Molina, Martínez, Reche, Pineda y Gallo (2014) Diagnóstico no invasivo del Rh fetal en sangre materna en el primer trimestre de la gestación. *Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios*, 15, (2), 125-36
- Moreno y Becerra (2012). Diagnóstico prenatal del genotipo RhD fetal. 175 - 182
- Navarrete y Segura (2012) Frecuencia de fenotipos del sistema Rh-Hr en donantes Rh negativos en el Hospital San Vicente de Paúl. *Revista médica de Costa Rica y Centroamericana*, LXIX, (601), 143 - 147
- Omeñaca, Mendizábal y Valverde (2012). Enfermedad hemolítica del recién nacido. *Asociación Española de Pediatría*, 384 – 388
- Otaño, Meller y Aiello (2013, 19 mayo) Avances en terapia fetal. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 111, (4), 332 – 334
- Parra, Cruz, Borobio, Bannasar, Goncé, Martínez y Borrell (2014, octubre) Amniocentesis: guía práctica. *Asociación Española de Pediatría*, 25, (1), 20 – 27.
- Pinto (2016). Isoinmunización Rh: manejo antenatal. 1 - 30
- Rius, Cruz, Mula, Barobio, Pereira y Borrel (2012, marzo). Aportación del Doppler de la arteria cerebral media y del genotipado RhD fetal en el manejo de la isoinmunización. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 55, (5), 221-225
- Sepúlveda, Figueroa, Rencoret y Parra (2013) Resultado neonatal e infantil de niños con y sin transfusión intrauterina por isoinmunización Rh durante el embarazo. *Revista Chilena de Ginecología y Obstetricia*, 78, (6), 447 - 450

Ventura (2014, 8 Julio) Diagnóstico prenatal no invasivo basado en ADN libre fetal:  
actualización. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 233-237