

Isoinmunización Rh. Revisión de conjunto

M.L. Fernández Pérez, J. Lombardía Prieto, J.M. Sánchez Jiménez y A. Sánchez-Dehesa Moreno

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

INTRODUCCIÓN

El médico de familia debe conocer, a nuestro juicio, la evolución normal del embarazo, pero se encontrará también en multitud de ocasiones con preguntas formuladas por las gestantes que buscan aclaración sobre el porqué se les realizan una serie de pruebas que a otras embarazadas no se les indican. Éste es el caso de la patología que nos ocupa, donde las pacientes, en un gran número, saben que, siendo ellas Rh negativas, necesitan un seguimiento especial si sus parejas son Rh positivos. Es función del médico el poder aclararle estas actuaciones: el papel del Coombs, la profilaxis, la finalidad de una amniocentesis, la necesidad de un tratamiento invasivo o una transfusión intrauterina.

La isoinmunización Rh es un proceso de síntesis de anticuerpos en respuesta a una acción antigénica iniciada por el paso intravenoso, intramuscular o transplacentario de hematíes fetales Rh positivos a la circulación sanguínea de la gestante. Como consecuencia, se produce una destrucción de hematíes fetales.

La incidencia de incompatibilidad Rh materno-fetal está en torno al 10% de todos los embarazos.

Antes de la sistematización del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, entre el 9-10% de los hijos de madre Rh negativa padecían el proceso, y hasta un 15% de los recién nacidos morían; actualmente, es una enfermedad cada vez más excepcional, pero imposible de erradicar por completo, afectando aproximadamente a 2 de cada 1.000 recién nacidos, aunque la mortalidad es muy baja, menor del 2%.

El sistema Rh es un conjunto antigénico complejo en que, de acuerdo con Fisher, la producción de los antígenos Rh depende de tres genes cuyos *loci* génicos están localizados en el brazo corto del cromosoma-1. Estos antígenos aparecen en la sexta semana de vida intrauterina sobre la superficie del hematíe y, aunque se han descrito hasta 26 antígenos diferentes, el más frecuente e importante es el antígeno D^{1,2}. Éste determinará el Rh del individuo; así, una persona con Rh positivo presenta el antígeno D, y un Rh negativo está determinado por la ausencia del mismo (el porcentaje de individuos Rh negativos varía mucho, según la raza, el país, etc., siendo el 15% caucásicos, el 7%

negros, el 0,1% chinos y japoneses y, en España, existe un elevado porcentaje, en torno al 25%, en el País Vasco)³.

El sistema Rh se compone de 6 genes, heredándose en grupos de tres, un complejo trigénico por cada progenitor, siguiendo las Leyes de Mendel, con herencia autosómica codominante (ambos alelos se expresan en los individuos heterocigotos). Tres de los genes son dominantes (C, D y E) y tres recesivos (c, d y e), siendo el más importante el gen D, que 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).

Aproximadamente el 40% de los individuos Rh positivos son heterocigotos. Respecto a esta enfermedad, a veces se usan indistintamente términos que no tienen la misma significación y que conviene aclarar desde el principio:

- Incompatibilidad Rh (10% de todos los embarazos)². Dos individuos con diferente Rh; existe incompatibilidad materno-fetal aproximadamente en el 10% de gestaciones⁴.

- Isoinmunización Rh. Proceso o enfermedad activa, en el cual, sobre la base de una incompatibilidad Rh y tras el correspondiente estímulo antigénico, el sistema inmuno-competente formará anticuerpos específicos². Esto ocurre en el 5% de gestaciones con incompatibilidad Rh (0,15-0,4% de todos los embarazos)⁴. Sólo los fetos Rh positivos pueden estimular el sistema antigénico para producir anticuerpos anti-D, y sólo estos fetos pueden ser afectados por los anticuerpos anti-D sintetizados por la madre.

- Enfermedad hemolítica perinatal (EHP). Cuadro hemolítico en el feto y recién nacido que se inicia durante la vida intrauterina debido a los anticuerpos producidos en una isoinmunización. 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 irregulares⁵.

- Eritroblastosis fetal. Sinónimo del anterior, se denomina el cuadro también así, debido a la aparición de formas inmaduras de la línea roja en la sangre fetal, como eritroblastos y normoblastos.

CAUSAS DE ISOINMUNIZACIÓN

Una madre Rh negativa puede sensibilizarse si llegan a su circulación eritrocitos fetales Rh positivos en suficiente cantidad como para producir una respuesta in-

Correspondencia: Dra. M.L. Fernández Pérez.
Avda. Europa, 1, Bloque 2, 2.º D. 45005 Toledo.
Correo electrónico: jph10@wanadoo.es y marisafp@wanadoo.es

mune, pero ésta es diferente en cada gestante debido a la tasa variable de antígenos eritrocitarios, la antigenicidad de los mismos, el paso de antígenos fetales a la madre en cantidad insuficiente o la diferente respuesta materna al antígeno. Además, se ha demostrado que la existencia de una incompatibilidad ABO fetomaterna protege frente a una isoinmunización Rh, debido a que se destruyen los hematíes fetales antes de producir dicha isoinmunización⁵.

Con todo ello, las principales causas de isoinmunización son:

- Transfusión de sangre Rh positiva a una mujer Rh negativa (actualmente excepcional).
- Hemorragia fetomaterna. Es la principal causa de paso de hematíes fetales Rh positivos a la circulación de una mujer Rh negativa.
- Como factor etiológico nuevo. Pacientes drogodependientes Rh negativas por compartir jeringas con compañeros Rh positivos.

PATOGENIA DE LA ISOINMUNIZACIÓN Rh

Una mujer Rh negativa expuesta a un antígeno D desarrollará dos tipos de respuesta:

- Respuesta primaria. Los hematíes fetales pasan a la madre durante el embarazo (20-30%), pero sobre todo durante el parto (70-80%). La sensibilización materna se produce con el paso transplacentario de aproximadamente 0,5-1,5 ml de sangre. Estos antígenos desencadenarán la respuesta primaria, que se caracteriza por la formación de una escasa cantidad de anticuerpos (Ig M), globulinas que no atraviesan la placenta por su elevado tamaño. Por ello, es muy rara la EHP en la primera gestación (0,4-2% de todas las EHP) y se produce cuando la mujer está sensibilizada previamente por transfusiones (hasta el 33% de EHP), o en adictas a drogas por vía parenteral, etc.
- Respuesta secundaria. En un segundo embarazo y tras una nueva exposición al mismo antígeno, pero necesitando una cantidad menor del mismo, se produce esta respuesta secundaria con la formación de anticuerpos Ig G, que pasan fácilmente la barrera placentaria y son los responsables de la destrucción progresiva de los hematíes fetales⁶.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA PERINATAL

El paso de anticuerpos maternos a la circulación fetal desencadena anemia fetal, que será más intensa cuanto mayor sea el paso transplacentario de inmunoglobulinas. Esta anemia ocurre, generalmente, después de las 20 semanas de embarazo, pero una vez desencadenada va acentuándose a medida que avanza la gestación⁷.

El paso transplacentario de Ig materna tiene lugar sobre todo en el tercer trimestre, pero cualquier intervención invasiva realizada durante el embarazo (incluso una amniocentesis diagnóstica), exacerba el proceso, lo cual intensifica la síntesis de anticuerpos maternos y con ello la anemia fetal.

Como consecuencia de la anemia fetal, se pone en marcha un mecanismo compensador: eritropoyesis medular y

extramedular (hepática y esplénica), que provocará hepatosplenomegalia fetal, que conducirá a un compromiso circulatorio importante, provocando hipertensión portal. Ésta, a su vez, conduce a una hipertensión de la vena umbilical, edema e hiperplasia placentaria en los casos graves.

Asimismo, se va produciendo una alteración de la función metabólica hepática, conduciendo a una disminución en los factores de coagulación e hipoalbuminemia, que se traduce en edemas generalizados, ascitis y derrames pericárdico y pleural.

Si no se aplica tratamiento, esto puede llegar a desencadenar un fallo cardíaco fetal, por insuficiencia cardíaca congestiva, siendo consecuencia y no la causa, como se pensaba, de todo el proceso, cuyo punto central radica en la hipertensión portal.

El cuadro final se caracteriza por edema generalizado, derrames múltiples, hipoxia y acidosis, que llevan a la muerte del feto o del neonato⁸.

En el recién nacido aparece en ocasiones un cuadro de kernicterus; este cuadro, potencialmente grave, se produce debido a la inmadurez hepática del neonato. En la vida fetal, la bilirrubina, formada a causa de la hemólisis, cruza la placenta y la madre la conjuga. Sin embargo, después del nacimiento, es el recién nacido quien debe hacerlo y su hígado aún no está preparado para ello. Así, el exceso de bilirrubina no conjugada puede producir el quernictero al depositarse en los ganglios basales del cerebro, y puede acabar en letargia, opistótonos, hipotonía e incluso insuficiencia respiratoria y muerte⁹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico oportuno de la enfermedad fetal (eritoblastosis) ocasionada por la isoinmunización Rh se basa en los siguientes puntos:

- Identificar las gestantes Rh negativas.
- Identificar, entre las gestantes Rh negativas, las isoinmunizadas.
- Demostración de la afectación fetal, premisa necesaria para establecer un pronóstico y marcar una conducta terapéutica¹.

Para lograr estos objetivos se deben seguir las siguientes normas:

- Determinación en toda gestante, incluso en primigestas, del grupo sanguíneo ABO y el sistema Rh durante el primer trimestre.
- Si la gestante es Rh negativa, hay que solicitar el Rh de la pareja, ya que si éste es positivo existirá incompatibilidad Rh, lo que comportará la realización de un cribado de anticuerpos irregulares. Hay servicios donde el manejo de la paciente Rh negativa es independiente del Rh de la pareja.

En caso de incompatibilidad Rh, debemos determinar su zigosidad, así como una anamnesis completa sobre sus antecedentes personales: transfusiones previas, abortos tardíos, fetos muertos, partos prematuros, administración de gammaglobulina en gestaciones anteriores, grupo y Rh

de los hijos, evolución de los anticuerpos en los otros embarazos, evolución de los recién nacidos.

– Diagnóstico de la posible isoimmunización. No hay unidad, entre los diferentes autores, respecto a la frecuencia en la determinación de anticuerpos irregulares (Coombs). Todos coinciden en la determinación en el primer trimestre. En primigestas podría realizarse otra determinación a las 24-28 semanas y otra a las 33-35 semanas, y en múltiparas cada 4-6 semanas¹. Otros indican en todas las madres determinaciones cada 4 semanas comenzando en la semana 20¹⁰ o en la 24¹¹, omitiendo la determinación de la 32 y 36 en los casos en que se realizó la profilaxis anti-D en la semana 28.

Aquí prima la relación coste-efectividad en la realización de los tests de Coombs; pero el coste es muy variable, dependiendo del volumen de pacientes, laboratorio, técnica y reactantes utilizados. Así, habrá servicios donde sea más realizable que en otros. Además, ya hemos comentado que el 80% de las transfusiones serán durante el parto, con lo cual se debe ser racional en la solicitud de dicha prueba.

Ante un test de Coombs positivo, hay que solicitar inmediatamente la prueba de ELAT (*enzyme-like antiglobulin technique*), que cuantifica los anticuerpos (en $\mu\text{g/ml}$ o U ; $\text{U} = \mu\text{g} \times 5$) y determina la gravedad de la isoimmunización: leve ($< 0,8 \mu\text{g/ml}$), moderada ($0,8-4 \mu\text{g/ml}$) y grave ($> 4 \mu\text{g/ml}$).

– En gestantes inmunizadas (por gestaciones previas o por hemoterapia) hay que realizar determinaciones de anticuerpos en sangre materna cada 3-4 semanas, a partir de las 10-12 semanas mediante las pruebas de Coombs y ELAT.

Es interesante la realización de la prueba de Kleihauer (valorar la presencia de hematíes fetales en sangre materna) entre las semanas 28 y 34, pues la presencia de hematíes fetales en sangre materna precede a la reacción antígeno-anticuerpo.

Sea cual sea el resultado de estas pruebas, se efectuará un estudio hematológico completo en el recién nacido, en la sangre del cordón: grupo sanguíneo, Rh, factor D y test de Coombs directo⁹.

Una vez diagnosticada la isoimmunización, la gestante deberá ser atendida por el especialista, y el médico de familia debe conocer las pruebas y terapias realizadas para tener bien informada a su paciente (entrar detalladamente en cada técnica sobrepasaría el objetivo de esta revisión, por ello se hará de forma esquemática, indicando en cada supuesto la pauta a seguir).

– Demostrar la afectación fetal:

- Estudio del líquido amniótico. Obtenido mediante amniocentesis reglada en: primigesta inmunizada (se realizará a partir de la semana 20-21, ante un Coombs positivo a 1/16 o un valor ELAT $\geq 0,8$); antecedentes de gestaciones previas con feto vivo, pero afectado de EHP (el valor crítico requerido es un Coombs 1/8 y ELAT 0,5); antecedentes de fetos muertos consecuencia de un conflicto Rh (la amniocentesis se efectuará incluso ante una prueba de Coombs negativa, al llegar a las semanas de gestación señaladas).

Actualmente se ha adelantado la fecha de la amniocentesis de la semana 26 a la 20-21, pues la transfusión intrauterina se puede realizar a partir de la semana 21.

- Funiculocentesis diagnóstica. Se realizará cuando el examen del líquido amniótico sugiera inmunización. Aporta con fiabilidad el estado hematológico fetal (Rh, grupo sanguíneo, prueba de Coombs directa, hemoglobina, hematocrito y recuento de reticulocitos), pudiendo así decidir la conducta terapéutica más conveniente¹.

Estas pruebas diagnósticas son muy útiles en el manejo de esta enfermedad ya que con ellas podemos llegar a un diagnóstico muy aproximado de la situación real del feto y su estado hematológico. Pero no debemos olvidar varios aspectos, como el coste de las técnicas (especialmente de las más novedosas), el riesgo de pérdida fetal a consecuencia de los procedimientos invasivos y el aumento de la probabilidad de transfusión feto-materna, con el riesgo de agravar la isoimmunización.

PRONÓSTICO

El pronóstico fetal puede establecerse mediante el estudio de los antecedentes, los datos inmunológicos, los datos proporcionados por la espectrofotometría y el estudio ecográfico.

1. Título de los anticuerpos. La titulación seriada de los anticuerpos en una isoimmunización aporta valiosa información sobre el estado fetal, pero es muy diferente según se trate del primero o sucesivos embarazos sensibilizados (en el primero proporciona una orientación bastante fidedigna sobre el grado de afectación fetal, no así en los embarazos ulteriores, donde el valor resulta muy mediatizado por títulos residuales).

Una curva ascendente debe hacer pensar en un feto Rh positivo eritroblastótico, tanto más afectado cuanto más bruscos sean los ascensos; una curva en meseta suele corresponderse con fetos no afectados, posiblemente Rh negativos (títulos residuales), y una curva descendente tiene diferente pronóstico, según se trate de una curva uniformemente descendente (suele tratarse de fetos no afectados, con títulos residuales extinguiéndose) o un descenso brusco después de un ascenso previo (estos casos generalmente tienen un mal pronóstico, sobre todo a partir de la semana 28, correspondiendo con intensas agresiones hemolíticas).

2. Espectrofotometría. Gráfica de Liley: mediante el estudio espectrofotométrico del líquido amniótico, se evalúa la cantidad de bilirrubina indirecta existente en el mismo, midiendo el "pico" o densidad óptica a las 450 milimicras de longitud de onda. Posteriormente, este resultado se traslada a los parámetros de Liley que lo relacionan con las semanas de gestación, estableciéndose el grado de la isoimmunización. Cuanto más alta es la situación del delta a las 450 milimicras más grave es la afectación. Las zonas A, B, y C de Liley corresponden, respectivamente, a los grados ligero, moderado-grave y grave¹².

3. Examen ecográfico. El número y secuencia de estas exploraciones se realizará en función de la gravedad de cada caso¹³. Es importante establecer con seguridad la edad gestacional, el crecimiento fetal y determinar si están o no presentes signos de afectación fetal directos (ascitis, ana-

sarca generalizado, derrame pericárdico, hepatosplenomegalia, cardiomegalia, doble halo cefálico, etc.) o indirectos (polihidramnios, placentomegalia, incremento del diámetro del cordón umbilical, etc.). La exploración Doppler puede informarnos sobre enfermedad umbilical o gasto cardíaco en fetos hidróticos antes y después de la transfusión intrauterina¹⁴.

4. Funiculocentesis. Permite conocer la concentración de hemoglobina en la vena umbilical: feto normal (> 11g/dl), moderadamente afectado (8-11 g/dl) y gravemente afectado (< 8 g/dl)¹⁵.

PAUTA DE ACTUACIÓN

En la actualidad existen dos tratamientos diferentes: administración de altas dosis de inmunoglobulinas y plasmáferesis, y trasfusión intrauterina intravascular (TIU).

1. Generalidades. Con títulos de ELAT inferiores a 0,8 µg/ml y/o pruebas de Coombs inferiores a 1/16, suele ser suficiente una vigilancia periódica con determinaciones hematológicas, registros cardiotocográficos y exploraciones ecográficas hasta el momento del parto; si son superiores a 0,8 µg/ml, debe efectuarse una amniocentesis; un valor comprendido en la zona C o superior impone la administración de inmunoglobulinas.

Si la funiculocentesis aporta un hematocrito fetal inferior al 30%, está indicada la TIU¹⁰.

2. Tratamiento con altas dosis de inmunoglobulina intravenosa y plasmáferesis (tratamiento antes de las 28 semanas). Este tipo de tratamiento está indicado en isoimmunización que no se acompaña de hidropesía y si la concentración de anticuerpos anti-D es superior a 0,8 µg/ml. Por lo general, no se realizan amniocentesis en un primer momento, y el comienzo del tratamiento se establece teniendo en cuenta la concentración de anti-D por ELAT (debe repetirse antes y después de cada ciclo). Si en el curso del tratamiento se inicia una hidropesía, debe derivarse el tratamiento hacia una TIU.

El tratamiento se inicia a las 12-14 semanas si hay antecedentes obstétricos graves (muerte fetal, feto hidrótico), o si el embarazo tuvo que interrumpirse antes de las 32 semanas, a las 20-22 semanas si hay antecedentes patológicos, con embarazos que fueron interrumpidos entre las 32-37 semanas y a las 26-28 semanas en caso de antecedentes de partos a término con fetos que requirieron TIU o neonatos que precisaron exanguinotransfusión¹¹.

Es excepcional que el tratamiento se inicie después de la semana 28. Este tratamiento con inmunoglobulinas se continúa después en el recién nacido^{16,17}.

3. Trasfusión intrauterina. Se efectuará según la gráfica de Dambrosio, que dispone una gráfica en cuatro zonas:

– Zona 1 o zona de seguridad, tratándose de un feto Rh negativo o positivo, no afectado o muy ligeramente afectado. No precisa tratamiento prenatal, aunque debe repetirse la amniocentesis en 10-15 días y realizar un control ecográfico minucioso. Sólo si existen antecedentes muy desfavorables, repetiremos la amniocentesis en 7 días.

– Zona 2, feto moderadamente afectado. El parto debe provocarse a las 36-38 semanas. Repetir la amniocentesis 10-15 días después.

– Zona 3, el feto está gravemente afectado y puede morir intraútero o en el período neonatal.

– Zona 4 (llamada por Dambrosio “zona de espera”). No se debe aplicar ninguna terapéutica prenatal, únicamente repetir la amniocentesis 7-10 días después¹⁸.

4. Elección del tratamiento. Administración de inmunoglobulinas (antes de las 28 semanas) si las concentraciones de anti-D son superiores a 0,8 µg/ml, sin presencia de hidropesía, incrementos bruscos de la concentración de anti-D o antecedentes patológicos. La TIU está indicada en feto hidrótico en la primera exploración, inicio de un cuadro de hidropesía durante un tratamiento con inmunoglobulinas, en contraindicación para tratamiento con inmunoglobulinas o que sea una inmunización grave (zona C de Liley).

CONDUCTA OBSTÉTRICA

La paciente isoimmunizada debe considerarse gestante de alto riesgo y, por ello, debe ser sometida a un control riguroso de la condición fetal mediante RCTG periódicos (según la gravedad del caso)^{19,20}, ecografías seriadas (cada 2-3 semanas) buscando los signos de afectación fetal eritroblastótica, estudio Doppler de la hemodinámica fetal, sobre todo el gasto cardíaco en fetos hidróticos, antes y después de las TIU. La interrupción de la gestación debe hacerse en función de los datos hematológicos y ecográficos, así como de la madurez fetal. En este punto hay que decir que estos fetos no maduran antes, a pesar de estar sometidos a una situación de estrés (se cree que puede ser debido a valores de prolactina más bajos en el líquido amniótico). Si son más de 32 semanas de gestación y con un valor espectrofotométrico del líquido amniótico situado en el nivel C, y un índice lecitina/esfingomielina superior a 2 (indicador de madurez pulmonar), hay que realizar extracción fetal. En los casos tratados con inmunoglobulinas, siempre que la situación fetal lo permita, se debe intentar alcanzar las 36-37 semanas de gestación.

Cuando los datos ecográficos, hematológicos o cardiotocográficos induzcan a interrumpir la gestación antes de

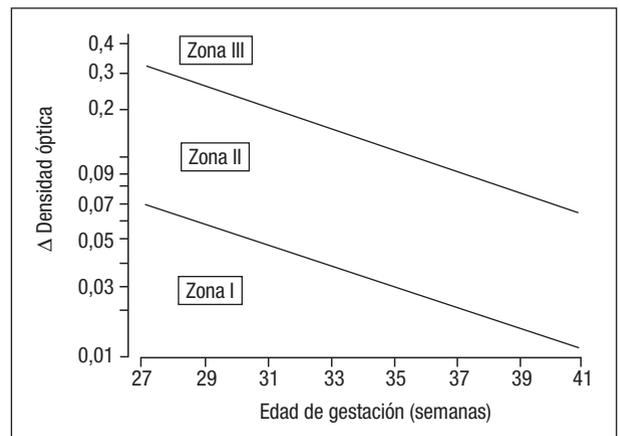


Figura 1. Zonas de la gráfica de Liley (límites aproximados).

alcanzar la madurez pulmonar fetal, deben administrarse corticoides, recordando que los mismos pueden mejorar falsamente los datos de la espectrofotometría.

PROFILAXIS DE LA ISOINMUNIZACIÓN Rh

– En el embarazo de una mujer Rh negativa no sensibilizada, se administrará sistemáticamente inmunoglobulina anti-D ante la práctica de maniobras diagnósticas invasivas (biopsia corial, amniocentesis, funiculocentesis, fetoscopia, etc.), a las 28 semanas de gestación de forma rutinaria, a las 32 de forma optativa y en hemorragias anteparto.

– En las interrupciones del embarazo se seguirá idéntica conducta, tras la evacuación ovular: aborto espontáneo o terapéutico, embarazo ectópico, mola.

– En el parto de una paciente Rh negativa y feto posiblemente Rh positivo, deberán evitarse en lo posible todas aquellas maniobras tocúrgicas que faciliten el paso de sangre fetal a la madre. Se administrará globulina anti-D (250 µg) en los 3 días siguientes al parto a toda púérpera Rh negativa no isoimmunizada (pruebas de Coombs indirectas y directas negativas) que haya tenido un recién nacido Rh positivo.

En general, se estima que el éxito de la profilaxis alcanza el 96% de los casos²¹. La administración de profilaxis posnatal con una dosis estándar de globulina anti-D presenta un 0,85% de fracasos; actualmente, con la profilaxis antenatal (semana 28 de gestación) este porcentaje ha quedado reducido al 0,1%.

Según Arias, a pesar de ser una medicación costosa, con la cual únicamente una mínima parte de las madres Rh negativas se beneficiarían, que no garantiza la prevención al 100% y que podría enmascarar los títulos de anticuerpos, la relación coste-eficacia va a favor de la última, estando recomendada la administración a la 28 semana en todas las gestantes Rh negativas no sensibilizadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrera Maciá JM. Isoinmunización Rh. En: Carrera Maciá JM et al, editores. Protocolos de obstetricia y medicina perinatal del Instituto Universitario Dexeus (3.ª ed.). Masson: Barcelona, 1997; 161-167.
2. Terry PB. Routine testing and prophylaxis. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1990; 4: 25-43.
3. Goti JL. Los grupos sanguíneos de los vasos. *Rev Diagn Biol* 1969; 28: 387-412.

4. Lemaire B, Michaud PH, Tescher M. Traitement des isoimmunisations rhésus graves par transfusion in utero itératives. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1992; 87: 587-590.
5. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Hemólisis por isoimmunización. En: Williams, editor. *Obstetricia* (4.ª ed.). Barcelona: Masson, 1996; 989-992.
6. Bowman JL. Supresión prenatal de la aloimmunización Rh. *Clin Obstet Ginecol* 1991; 34: 285-292.
7. Bussel JB, McFarland JG, Berkowitz RL. Antenatal management of fetal alloimmune and autoimmune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* 1990; 4: 149-162.
8. Santolaya J, Alley D, Jaffe R, Warsof SL. Antenatal classification of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 256-259.
9. López M, González R, Fabre E. Epidemiología de la incompatibilidad materno-fetal de los grupos sanguíneos. En: Fabre E, editor. *Manual de asistencia a la patología obstétrica* (1.ª ed.). Zaragoza: INO Reproducciones S.A., 1997; 271-287.
10. Arias F. Eritroblastosis fetal. En: Arias F, editor. *Guía práctica para el embarazo y parto de alto riesgo* (2.ª ed.). Madrid: Mosby/Doyma libros, 1995; 115-131.
11. González A, Herrero F, Álvarez E, De la Cámara C. Eritroblastosis fetal. En: Cabero Roura LI, editor. *Riesgo elevado obstétrico* (1.ª ed.). Barcelona: Masson, 1996; 99-107.
12. Queenan JT, Tomai TP, Ural SH, King JC. Deviation in amniotic fluid optical density at a wave length of 450 nm in Rh-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks, gestation for clinical management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1370-1376.
13. Frigoletto FD, Greene MF, Benacerraf BR, Bars VA, Saltzman DH. Ultrasonographic fetal surveillance in the management of the isoimmunized pregnancy. *N Engl J Med* 1986; 315: 430-432.
14. Bilardo CM, Nicolaidis KH, Campbell S. Estudios de ultrasonido con sistema Doppler en la isoimmunización eritrocitaria. *Clin Obstet Ginecol* 1989; 4: 709-717.
15. Weiner CP. Human fetal bilirubin levels and fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1449-1454.
16. Berling G, Selbing A, Ryder G. Rhesus haemolytic disease treated with high-dose intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1985; 1: 11-53.
17. González González A, Cortés M, Cabrillo E. Isoinmunización Rh. En: *Protocolos asistenciales en obstetricia y ginecología. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo 20* (tomo I). Madrid: Comunicación y Servicio, 1994; 123-127.
18. Millard D, Gidding S, Socol M, MacGregor S, Dooley Sh, Ney JA et al. Effects of intravascular, intrauterine transfusion on prenatal and postnatal hemolysis and erythropoiesis in severe fetal isoimmunization. *J Pediatr* 1990; 117: 447-454.
19. Young BK, Katz M, Wilson SJ. Sinusoidal fetal heart rate. Clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 587-596.
20. Fernández Pérez ML, Sánchez-Dehesa M. Isoinmunización Rh. En: Lombardía J, López F, editores. *Problemas de Salud en el Embarazo* (2.ª ed.). Madrid: Ergón, 2000; 288-293.
21. Bowman J, Pollok JM. Failures of intravenous Rh immune globulin prophylaxis: an analysis of the reason for such failures. *Transfus Med Rev* 1987; 1: 101-112.