

Documentos

ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS DEL FETO

¹Mauro Parra C.¹, Manuel Schepeler S.¹, Lorena Quiroz V.¹, Daniel Pedraza S.¹, Enrique Valdés R.¹, Hernán Muñoz S.¹, Daniela Cisternas O.¹

¹Unidad Medicina Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

RESUMEN

Presentamos una revisión de la literatura de los problemas hematológicos del feto más relevantes, con especial enfoque del diagnóstico y tratamiento prenatal.

PALABRAS CLAVE: *Eritropoyesis fetal, anemia fetal, trombocitopenia fetal*

SUMMARY

We present a literature review of most relevant fetal hematologic disorders, with special approach for the diagnosis and prenatal treatment.

KEY WORDS: *Fetal erythropoiesis, fetal anemia, fetal thrombocytopenia*

INTRODUCCIÓN

En esta revisión de la literatura y de algunos casos manejados localmente queremos mostrar algunos aspectos trascendentes en el diagnóstico y manejo de las patologías hematológicas del feto. Para ello hemos profundizado en el análisis de enfermedades hematológicas eritrocitarias y plaquetarias.

I. GENERALIDADES

La hematopoyesis comienza en el ser humano alrededor de las 11 semanas de gestación en líneas celulares de la médula ósea, principalmente en los huesos largos, incrementándose durante el cuarto mes.

En especial, la eritropoyesis se inicia a los 14 días en el saco vitelino, siendo todas las células rojas nucleadas y muy macrocíticas. A los 22 días ingresan a la circulación junto con el inicio de la contractibilidad del tubo cardíaco. Posteriormente

la eritropoyesis normoblástica se inicia en el hígado a las 6-8 semanas, reemplazado a las originadas en el saco vitelino, la cual disminuye en el segundo trimestre y finaliza poco después de terminada la gestación. Finalmente y reemplazando a las células originadas en el hígado, a las 20 semanas comienza el aporte cada vez más marcado de la médula ósea.

Las células blancas y plaquetas se originan de células troncales hematopoyéticas presentes en la médula ósea, las cuales se dividen en tres compartimientos: indiferenciado primitivo, en vías de diferenciación y diferenciado. En el segundo compartimiento, se pueden observar las líneas celulares de linfoides, mieloides eritroides, megacariocitos, eosinófilos y mastocitos.

II. ANEMIA FETAL

La anemia fetal se divide en leve, moderada o severa de acuerdo al grado de desviación desde la mediana para la edad gestacional. La anemia

severa tiene un déficit mayor a 7 g/dL de hemoglobina, se caracteriza por la presencia de circulación hiperdinámica, hidrops y muerte fetal (1). Sus causas pueden verse en la Tabla I.

Anemia aloinmune. La causa más frecuente se debe a la sensibilización materna al antígeno D, pero puede ser causada por otros antígenos llamados irregulares (1). El feto produce una respuesta inmunomaterna que genera anticuerpos que cruzan la placenta causando aglutinación y hemólisis de los eritrocitos fetales. Gracias a la profilaxis con inmunoglobulinas ha disminuido la incidencia de enfermedad hemolítica Rh de 10,2 a 4,5/10.000 nacimientos (1). La anemia severa aparece después de las 16 semanas, probablemente porque el sistema retículo endotelial fetal es demasiado inmaduro como para destruir los eritrocitos.

El manejo convencional de las madres sensibilizadas incluye la determinación de aglutininas anti-Rh, la realización de ecografías buscando signos de anemia fetal, la espectrofotometría de líquido amniótico, la cordocentesis, la transfusión intravascular y la interrupción del embarazo.

Sin embargo, en la actualidad, en el manejo de estos cuadros, existen evidencias suficientes

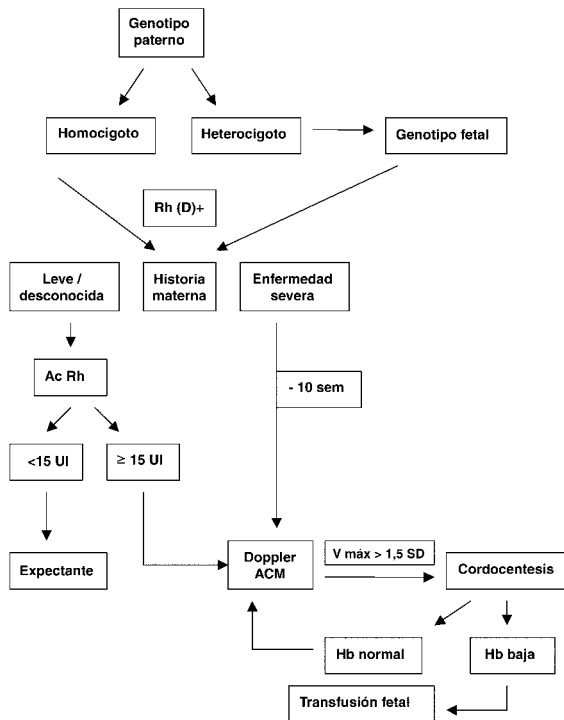


Figura 1. Esquema actualizado del manejo de la isoimmunización Rh.

Tabla I
CAUSAS DE ANEMIA FETAL (1)

1. Anemia aloinmune
2. Alfa talasemia
3. Desorden enzimático:
 - a. Deficiencia de piruvato kinasa
 - b. Deficiencia de Glucosa fosfato isomerasa
 - c. Deficiencia de G6PD
4. Secuencia Kasabach-Merrit
5. Hemorragia fetomaterna
6. Hemorragia intracraneana
7. Infección por Parvovirus B 19
8. Síndrome de transfusión feto-fetal
9. Síndrome de Blackfan-Diamond
10. Desorden mieloproliferativo
11. Leucemia congénita

para emplear la medición de la velocidad máxima de la arteria cerebral media que es reflejo de la circulación hiperdinámica fetal. En dos estudios recientes (2, 3), empleando 1,5 múltiplos de la mediana (MOM), o 1,5 desviación estándar (DS), respectivamente. La sensibilidad es cercana al 100% para predecir anemia moderada y severa, con tasas de falsos positivos cercanas a 12%.

Por lo tanto, contemporáneamente se propone el uso de la arteria cerebral media según el esquema anexo (Figura 1), en la cual observamos que en los rangos de anemia moderada o severa, ya sea empleando los puntos de referencia en múltiplos de la mediana (2) o desviaciones estándares (3), estaría indicado realizar un procedimiento invasivo diagnóstico como la cordocentesis (Tabla II).

Además, el grupo del King's College de Londres ha demostrado, con datos no publicados y presentado solo en Cursos y Congresos, la utilidad de la medición de la velocidad máxima de la arteria cerebral media para determinar el tiempo que media para la siguiente transfusión intrauterina en esas pacientes (datos no publicados), lo cual ha sido refrendado recientemente por un estudio nacional (4) que muestra una correlación significativa, inversamente proporcional, entre múltiplos de la mediana de la hemoglobina fetal y la velocidad máxima de la arteria cerebral media, pre ($r=0,62$) y post-transfusional ($r=0,55$) (4) (Figura 2A y 2B).

Anemia de origen infeccioso. El parvovirus B19 es un virus DNA de hebra única causante del eritema infeccioso. Afecta al sistema hematopoyético produciendo anemia aplásica y en algunos casos, leucopenia y trombocitopenia. El virus tiene tropismo por los eritrocitos inmaduros en la médula ósea e hígado fetal (1).

Tabla II

VALORES NORMALES Y PATOLÓGICOS ESPERADOS DE HEMOGLOBINA FETAL (HB FETAL) Y VELOCIDAD MÁXIMA DE LA ARTERIAL CEREBRAL MEDIA (VMAX ACM) SEGÚN EDAD GESTACIONAL Y GRUPO DE INVESTIGADORES (2, 3)

EG (sem)	Hb fetal (g/dl)				Vmax ACM (cm/seg)			
	King's College (3)		Mari et al (2)		King's College (3)		Mari et al (2)	
	Media	-6 SD	Mediana	0,66 MoM	Media	1,5 SD	Mediana	1,6 MoM
18	11,0	5,3	10,8	5,8	23,1	30,8	23,2	34,8
20	11,3	5,6	11,1	6,1	25,6	34,2	25,5	38,2
22	11,6	5,9	11,6	6,4	28,4	37,9	27,9	41,9
24	11,9	6,3	12,0	6,3	31,5	41,9	30,7	46,0
26	12,2	6,6	12,3	6,8	34,9	46,5	33,6	50,4
28	12,5	6,9	12,6	6,9	38,6	51,5	36,9	55,4
30	12,8	7,2	12,8	7,1	42,8	57,1	40,5	60,7
32	13,1	7,5	13,1	7,2	47,4	63,3	44,4	66,6
34	13,5	7,8	13,3	7,3	52,6	70,1	48,7	73,1
36	13,8	8,1	13,5	7,4	58,3	77,7	53,5	80,2
38	14,1	8,4	13,6	7,5	64,6	86,1	58,7	88,0
40	14,4	8,8	13,8	7,6	71,5	95,4	64,4	96,6

*Valores en la Tabla están derivados desde ecuaciones publicadas por los autores señalados en ésta.

Tiene una tasa de transmisión vertical de 25 a 33%, pero solamente un 5% de las infecciones en embarazadas producen hidrops y muerte fetal. Además es responsable del 27% de los hidrops fetal no inmune. El diagnóstico se confirma por la presencia de IgM, que se detecta desde los 12 días de inoculación, y puede durar hasta 10 meses postinfección. Se puede realizar PCR en líquido amniótico y sangre fetal, el cual tiene una alta sensibilidad y especificidad (5).

Cosmi y col Informaron que la medición de la velocidad máxima de la arteria cerebral media para

detectar anemia en este grupo de fetos tiene una sensibilidad del 94,1% y especificidad del 93,3% (6). En este mismo sentido, Hernández y cols del King's College de Londres mostraron en 16 fetos con hidropeca no-inmune, de los cuales siete presentaban parvovirus B19, hallazgos similares a la publicación anteriormente señalada en cuanto a la utilidad de la evaluación por Doppler de la arteria cerebral media (7).

Anemia por α -talasemia. Las talasemias corresponden a un grupo variado de trastornos congénitos en donde existe un defecto en la síntesis

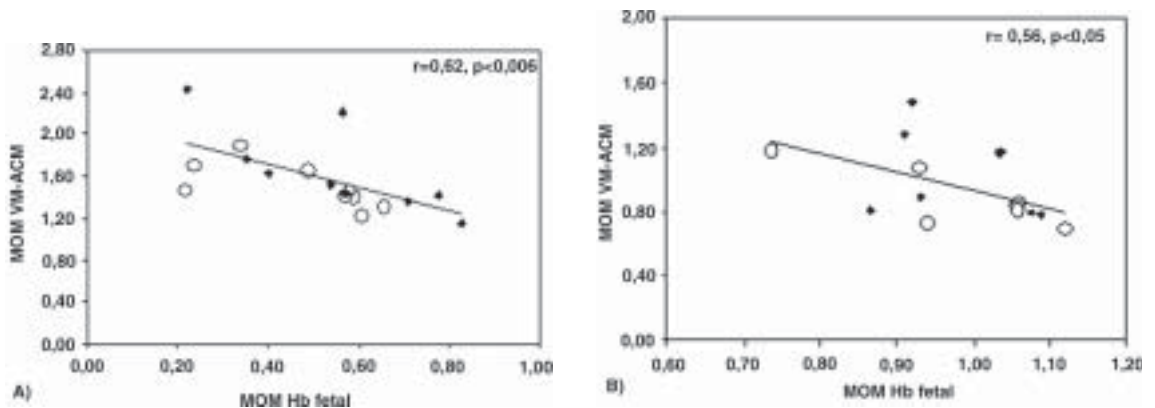


Figura 2. **A)** Correlación entre la velocidad máxima de la arteria cerebral media y la hemoglobina fetal antes de la transfusión intrauterina (4). **B)** Correlación entre la velocidad máxima de la arteria cerebral media y la hemoglobina fetal después de la transfusión intrauterina (4).

de una o más de las subunidades de la hemoglobina. Sus manifestaciones clínicas varían desde sutiles anomalías morfológicas a enfermedades de riesgo vital. Este tipo de anemia se observa con más frecuencia en grupos poblacionales del Asia, Mediterráneo y África. Por ejemplo, en el Sureste Asiático, la alfa talasemia corresponde a la principal causa de hidrops no inmune (60 a 90%) (1,8).

La α -talasemia causada por la mutación de los genes de las cadenas de las globinas alfa, los cuales se localizan en el brazo corto del cromosoma 16p13.3 (alfa 1 y alfa 2) (8) y se pueden subclasificar según en número de genes afectados (Tabla III) (10).

Recientemente diagnosticamos en conjunto con la Unidad de Ecografía del Hospital San Borja Arriarán un caso de enfermedad de Bart en feto de embarazada de origen asiático (en revisión). Esta enfermedad se manifiesta por hidrops no inmune y es incompatible con la vida. Es autosómica recesiva y requiere de la delección de los 4 genes alfa, por lo tanto las parejas portadoras de la delección de 2 ó 3 genes tienen el riesgo de un 25% de tener un feto con enfermedad de Bart en cada embarazo (8).

Las manifestaciones de esta enfermedad pueden comenzar en el feto desde la octava semana de gestación, cuando la hemoglobina embrionaria es reemplazada por la hemoglobina fetal que tiene dos cadenas alfa. La hemoglobina de Bart se une con avidez al oxígeno, siendo incapaz de entregarlo, lo cual causa anemia severa e hidrops fetal, debido a su inestabilidad que lleva a un acortamiento de la vida media de los glóbulos rojos y posiblemente una eritropoyesis inefectiva (8). Sin embargo, en el caso diagnosticado en el Hospital San Borja Arriarán no encontramos anemia fetal, aunque expresó al Doppler de arteria cerebral media una aparente circulación hiperdinámica (rangos de anemia moderada/severa); pero sí una marcada hipoxia (oligohidroamnios, ductus venosos patológico), cardiomegalia, hepatoesplenomegalia y placentomegalia.

Los hallazgos anteriores pueden ser explicados por la presencia de eritroblastos nucleados en la sangre, lo cual causa una gran hepatomegalia y también puede causar esplenomegalia (8, 10), quienes a su vez causan hipertensión portal y ascitis. En forma precoz, desde las 10 semanas, se puede evidenciar una placentomegalia causada por la anemia e hipoxia (8, 9), mientras que las manifestaciones de hidrops ocurren después de las 20 semanas (9). Otras manifestaciones son las alteraciones en la cantidad de líquido amniótico,

Tabla III

CUADROS CLÍNICOS DE ALFA TALASEMIA

1. Delección o inactivación de 1 gen: No existe anemia ni manifestación clínica
2. Delección o inactivación de 2 genes: Talasemia menor con ligera anemia, microcitosis e hipocromia
3. Delección o inactivación de 3 genes: Enfermedad de Hb H. Anemia moderada, marcada microcitosis e hipocromia
4. Delección o inactivación de 4 genes: Talasemia grave o mayor o Enfermedad de Bart, solamente tiene 4 cadenas gamma que produce hidrops fetal y es incompatible con la vida.

en forma precoz puede haber polihidroamnios (75% de los casos) por una falla cardíaca de débito alto y en forma más tardía oligohidroamnios como signo de hipoxia (82% en fetos con hidrops) (9).

Debido a que la enfermedad de Bart es letal, en países en que está permitido el aborto se puede realizar el diagnóstico precozmente en la gestación a través de un procedimiento invasivo, el cual debe considerar que las parejas portadoras de enfermedad de Bart tienen un riesgo de 25% de tener un hijo nuevamente con la enfermedad. Posteriormente, si no se ha realizado un estudio genético, el mejor marcador predictor de esta enfermedad se obtiene a través de la medición de la relación cardiotorácica ($>0,5$), seguido del aumento del grosor de la placenta y la presencia de hidrops, aunque debemos tener presente que 70% de los fetos enfermos no presentan hidrops en el segundo trimestre, por lo cual, su ausencia no descarta el diagnóstico (Tabla IV).

A modo anecdótico existe en la literatura un reporte de 6 casos de sobrevivientes, en quienes se realizó una exanguinotransfusión intrauterina y en el periodo postparto. Posteriormente continuaron con un programa de transfusión regular y un quelante de hierro (similar a niños con β -talasemia mayor). El seguimiento de estos niños hasta los 6 años ha mostrado anomalías congénitas y retraso en las funciones cognitivas y motoras. Finalmente, se ha informado de la posibilidad de realizar trasplante de células troncales en el periodo preimplantacional con un éxito aún por determinar (8).

III. TROMBOCITOPENIA FETAL

Trombocitopenia neonatal aloinmune (TNAI): Trastorno que ocurre por la aloinmunización ma-

Tabla IV
DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO PRENATAL DE α -TALASEMIA

- Pesquisa en parejas de riesgo:
 - Origenes étnicos:*
 - Sureste asiático
 - Mediterráneo
 - Persona con bajo VCM sin deficiencia de hierro:* considerarla portadora de una mutación de α o β -talasemia (Microcitosis VCM < 80 fL o Hipocromía HCM < 27 pg)
 - Historia previa y familiar de hijos hidróticos del sureste asiático*
 - Electroforesis de hemoglobina:*
 - Hb A2 elevado > 3,5% → portador de beta talasemia
 - Hb A2 normal o bajo → portador de alfa talasemia
 - Cuerpos de inclusión de Hb H*
 - Cadenas de hemoglobina embrionaria*
- Diagnóstico definitivo por análisis de DNA en parejas de riesgo: esencial para el consejo genético y diagnóstico prenatal mediante Southern Blot o PCR (6)
- Diagnóstico prenatal por ultrasonografía
- Diagnóstico prenatal por DNA o análisis de Hb:
 - Biopsia de Vellosidades Coriales
 - Amniocentesis
 - Eritroblastos en sangre materna (6)
 - Cordocentesis → Electroforesis de proteínas

terna contra antígenos plaquetarios fetales ausentes en la madre, produciendo una destrucción de las plaquetas fetales. Estos antígenos se ubican en glicoproteínas de membrana de las plaquetas denominándose HPA (human platelets antigens) con sus respectivos alelos "a" o "b" (Tabla V). La causa más frecuente de TNAI en población caucásica es el HPA-1a (97%), seguido por HPA-5b (11). Estudios realizados en población asiática no reportan pacientes HPA-1a negativos, siendo la principal causa el HPA-4. Cifras nacionales muestran que 99% de la población es HPA-1a positiva (12), constituyendo la principal causa de TNAI (13). La incidencia en la población general es baja considerando el reducido número de personas carentes de los antígenos. Aproximadamente 250 niños nacen cada año en Estados Unidos con TNAI, describiéndose casos severos 1/1.000-2.000 embarazos (14).

Efectos sobre el feto y neonato. Se manifiesta por trombocitopenia en el feto y en el recién nacido. La presentación más común en el neonato es la presencia de petequias, equimosis, cefalohematoma, hidrocefalia de causa no explicada, hematuria, hematemesis y/o hallazgo de trombocitopenia en una muestra de sangre (15). El 10-20% de los neonatos afectados presenta hemorragia intracranéa (HIC) (16), ocurriendo 25-50% de éstas in útero. En el feto se debe sospechar frente al hallazgo de hidrocefalia inexplicada, hidrops fetal y/o

la presencia de HIC en una ecografía de rutina, la cual puede presentarse antes de las 20 semanas. A diferencia de la enfermedad hemolítica por isoimmunización Rh, esta enfermedad se puede presentar en el primer embarazo, con un riesgo de recurrencia de 85-90%. Si el padre es heterocigoto, la tasa de recurrencia es de 50%, pero si es homocigoto es del 100%.

Evolución de la enfermedad. El cuadro clínico es más severo en las recurrencias, se va agravando a medida que avanza la gestación. Bussel y cols en 1997 (17) reportaron la evolución de 107 casos de TNAI encontrando que 46% de los fetos estudiados antes de las 24 semanas tenía recuento de plaquetas inferior a 20.000/mm³ y 75% bajo 50.000/mm³. Incompatibilidad por HPA-1^a resultó en trombocitopenia fetal más severa que la incom-

Tabla V
ANTÍGENOS PLAQUETARIOS HUMANOS (HPA)

<i>HPA antígenos</i>	<i>Desarrollo TNAI</i>	<i>Severidad TNAI</i>
HPA-1 ^a	1:350	Severa 1:1200
HPA-2	Rara	Desconocido
HPA-3 ^a	Rara	Puede ser severa
HPA-3b	Rara	Desconocido
HPA-4	Poco frecuente	A menudo severa
HPA-5 ^a	Desconocido	Leve
HPA-5b	Desconocido	Leve

TNAI: Trombocitopenia neonatal aloinmune.

patibilidad por otros antígenos. Aquellos fetos que no recibían tratamiento (recuento $>80.000/\text{mm}^3$), el recuento plaquetario caía en $10.000/\text{mm}^3$ por semana, y si era por incompatibilidad por HPA-1^a el descenso promedio era de $23.000/\text{mm}^3$ por semana. De aquellos fetos que tenían el antecedente de haber tenido un hermano con HIC, el recuento plaquetario promedio inicial, antes de las 24 semanas ($33.000/\text{mm}^3$) no difería de aquellos normales ($41.000/\text{mm}^3$).

Detección prenatal y tratamiento. La causa más común para efectuar cribado de esta enfermedad es el diagnóstico de TNAI en un neonato índice. Algunos autores recomiendan efectuarla en todos los casos de trombocitopenia neonatal. Esto ayudará a la prevención de severas consecuencias en gestaciones posteriores, en la cual el diagnóstico y tratamiento puede ser instaurado. La tipificación de antígenos plaquetarios de la madre y el padre deben ser realizados en un laboratorio con alta experiencia.

Como ha sido mencionado, la forma más común de presentación es la existencia de trombocitopenia neonatal, la mayoría de los cuales son asintomáticos. La consecuencia más severa es la ocurrencia de HIC. La muestra sanguínea fetal es realizada vía cordocentesis, en la cual una pequeña cantidad (1-3 ml) de sangre se extrae para recuento de plaquetas. Si el recuento es superior a $150.000/\text{mm}^3$ ningún tratamiento es necesario. La mayoría de los protocolos no tratan al feto a menos que el recuento de plaquetas sea inferior a $100.000/\text{mm}^3$.

El tratamiento consiste en la administración de inmunoglobulina G (IG) endovenosa 1 mg/k/semanal por el resto de la gestación. Mujeres con historia de recién nacido con HIC pueden comenzar la IG 4-6 semanas antes de la edad gestacional estimada de la ocurrencia de HIC en la gestación previa. La cordocentesis es repetida cada 3-6 semanas para evaluar respuesta. Con resultados positivos (incremento recuento plaquetario o recuento estable) se mantiene la terapia. Si ocurre un descenso en el recuento de plaquetas, la IG se administra en dosis de 2 mg/k/semanal pudiéndose agregar el uso de corticoides (prednisona 60 mg). Nuevamente una muestra de sangre fetal debe ser realizada a las 3-6 semanas; si persiste recuento bajo se describe el uso de IG directa al feto (18). Con el uso de la inmunoglobulina se han reportado tasas de respuesta entre 62-85% (19).

Aquellos fetos refractarios al tratamiento y lejanos al término, la transfusión semanal de plaquetas (vida media 1 semana) debiera ser considerada.

Debe ser realizada a aquellos fetos con recuento de plaquetas inferior a $50.000/\text{mm}^3$. Es un procedimiento de excepción en casos refractarios, ya que la transfusión semanal aumenta el riesgo de hemorragia fetal o el desarrollo de infección. Teóricamente la cordocentesis repetida pudiese incrementar el riesgo de transfusión fetomaterna, aumentando el número de anticuerpos maternos contra las plaquetas.

Las plaquetas transfundidas son lavadas e irradiadas, siendo el donante de mayor disponibilidad la misma madre, las cuales están contraindicadas en el caso que la madre sea VIH positivo, Hepatitis B ó C (20). El resumen de manejo en casos de TNAI se observa en la Figura 3.

Parto. La meta del tratamiento es alcanzar el término del embarazo (37 semanas), pero si el recuento plaquetario demuestra trombocitopenia fetal refractaria a tratamiento, el parto debiese ser considerado. Si el recuento plaquetario es inferior a $50.000/\text{mm}^3$, el parto por operación cesárea debe realizarse para prevenir sus complicaciones, principalmente HIC (20).

Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI): También conocido como púrpura trombocitopénica autoinmune, se caracteriza por incremento en la destrucción de las plaquetas por medio de IgG. La mayoría de las mujeres con PTI tienen una historia de petequias, equimosis, menorragia y otras manifestaciones de sangrado. El diagnóstico es fundamentalmente por exclusión, basado en historia, examen físico, recuento sanguíneo completo y frotis de sangre periférica. Puede ser difícil distinguir PTI de otras causas de trombocitopenia materna, siendo el principal diagnóstico diferencial la trombocitopenia esencial o gestacional que da cuenta de cerca del 75% de las trombocitopenias maternas. El 25% restante debe considerarse: preeclampsia, lupus eritematoso, síndrome antifosfolípidos, coagulación intravascular diseminada entre otros. El PTI corresponde al 3% aproximadamente de las trombocitopenias del embarazo.

Consideraciones fetales. Debido a que la placenta es permeable a anticuerpos IgG circulantes, la trombocitopenia fetal puede presentarse en forma ocasional resultando en un sangrado clínico menor (púrpura, equimosis, hematuria o melena). Rara vez resulta en deterioro neurológico debido a hemorragia intracraneana. Burrows y Kelton (21) en 1993 reportó en un estudio poblacional con 16.000 embarazos complicados con PTI que no hubo casos de HIC. Los únicos 3 casos con HIC correspondían a trombocitopenia neonatal aloinmune. El 10% de los niños nacidos de madres

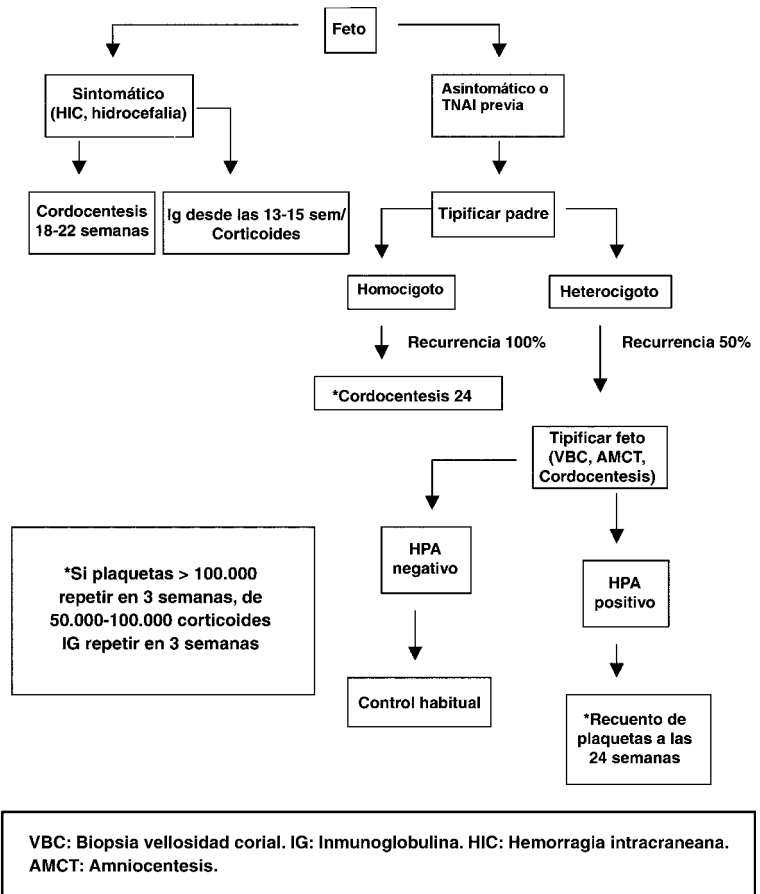


Figura 3. Esquema de manejo de la trombocitopenia fetal aloinmune.

con PTI tienen recuento plaquetario bajo $50.000/\text{mm}^3$ (22), el cual tiende a disminuir durante los primeros días de vida, 4% nace con un recuento inferior a $20.000/\text{mm}^3$ (23). El riesgo de HIC es inferior al 1%.

El manejo del PTI es controversial, muchos autores creen que el conocimiento del recuento plaquetario fetal previo al parto y operación cesárea sólo contribuye a aumentar el costo y morbilidad sin disminuir las complicaciones neonatales. No existen estudios que demuestren que el riesgo de HIC se reduzca por la operación cesárea. Por lo tanto, se recomienda que el PTI sea manejado sin conocimiento del recuento plaquetario fetal y la operación cesárea sea realizada de acuerdo a las indicaciones obstétricas habituales (24, 25). El recuento plaquetario debe ser efectuado al nacimiento y repetido a los pocos días de vida, la ultrasonografía cerebral debe realizarse para descartar la HIC en neonatos con trombocitopenia. Inmunoglobulina endovenosa, altas dosis de

corticoides, o ambos deben considerarse si el recuento plaquetario es inferior a $30.000/\text{mm}^3$ al nacimiento. Finalmente el PTI no es una contraindicación para la lactancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Segata M, Mari G. Fetal anemia: new technologies. *Current Opinions Obstet Gynecol* 2004; 16: 153-58.
2. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, y cols. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; 342(1): 9-14.
3. Scheier M, Hernandez-Andrade E, Carmo A, Dezelega V, Nicolaides KH. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23(5): 432-6.
4. Figueroa J, Parra M, Ruiz M, Contreras B, Moretta

- S, Sáez J, et al. Isoimmunización Rh: Evaluación de la utilidad del Doppler de arteria cerebral media en la predicción y manejo de anemia fetal. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2003; 68(3): 197-206.
5. Yamamoto M, Insunza A, Carrillo J, Cárcamo J, Peña M, Ramírez F, Prado P. Diagnóstico prenatal en un caso de enfermedad materna y fetal por parvovirus B 19. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 2003; 68(2): 119-123.
 6. Cosmi E, Mari G, Delle Chiaie L, Detti L, Akiyama M, Murphy J, Stefos T, Ferguson JE 2nd, Hunter D, Hsu CD, Abuhamad A, Bahado-Singh R. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection: *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1290-3.
 7. Hernández-Andrade E, Scheier M, Dezerega V, Carmo A, Nicolaidis KH. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23(5): 442-5.
 8. Chui D, Wayne J. Hydrops fetalis caused by alpha-Thalassemia: an emerging health care problem. *Blood* 1998; 91: 2213-22.
 9. Tongsong T, Wanapirak Ch, Sirichotiyakul S, Chanprapaph P. Sonographic markers of hemoglobin Bart disease at midpregnancy. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 49-55.
 10. Chui D, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin h disease: not necessarily a benign disorder. *Blood* 2003; 101: 791-800.
 11. Blanchette VS, Chen L, de Friedberg ZS, Hogan VA, Trudel E, Décarý F. Alloimmunization to the Pla1 platelet antigen: results of a prospective study. *Br J Haematol* 1990; 74: 209-15.
 12. Pereira J, Rodríguez S, Pizarro I, Mezzano D. Frequency of platelet specific alloantigens HPA-1a (P1A1) and HPA-4a (Pen(a)) expression in Chilean population. *Rev Med Chil* 1992; 120(8): 855-7.
 13. Pereira J, Soto M, Hidalgo P, Amaya S, Mezzano D. Transplacental alloimmunization against specific platelet antigens: prevalence and features in a Chilean population. *Rev Med Chil* 1997; 125(12): 1449-56.
 14. Bussel J, Zabusky M, Berkowitz R. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53: 69-71.
 15. Silver R, Porter T, Branch D, Esplint MS, Scott JR. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: antenatal management. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(5): 1233-8.
 16. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, Kroll H, Weisheit M, Schmidt S, Mueller-Eckhardt G, Santoso S. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1989; 1(8634): 363-6.
 17. Bussel J, Zabusky M, Berkowitz R, Mc Farland J. Fetal Alloimmune Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1997; 337: 22-6.
 18. Curtis BR, Ali S, Glazier AM, Ebert DD, Aitman TJ, Aster RH. Isoimmunization against CD36 (glycoprotein IV): description of four cases of neonatal isoimmune thrombocytopenia and brief review of the literature. *Transfusion* 2002; 42(9): 1173-79.
 19. Branch DW, Porter TF, Paidas MJ, Belfort MA, Gonik B. Obstetrics uses of intravenous immunoglobulin: successes, failures and promises. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4 Suppl): S133-8.
 20. Skupski D, Bussel J. Alloimmune Thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 368-80.
 21. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993; 329(20): 1463-6.
 22. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000; 37: 275-89.
 23. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: Assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48(12): 781-8.
 24. Payne SD, Resnik R, Moore TR, Hedriana HL, Kelly TF. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(1):149-55.
 25. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 28; 346(13): 995-1008.
-