

Trabajos Originales

Transfusión intrauterina: tratamiento de anemia fetal severa en el Centro de Referencia Perinatal Oriente

Trinidad Pinochet D. ¹, Susana Aguilera P. ¹, Daniela Cisternas O. ¹, Rodrigo Terra V. ¹, Sergio De La Fuente G. ¹, Juan Guillermo Rodríguez A. ¹.

¹ Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La anemia fetal es una importante causa de morbilidad y mortalidad perinatal. En la actualidad la principal herramienta terapéutica es la transfusión fetal intrauterina, permitiendo una mejoría en el pronóstico y sobrevida en fetos con anemia severa. El objetivo de este estudio fue reportar los resultados obtenidos en el Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO).

MÉTODO: Se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de los casos de anemia fetal que requirieron transfusión intrauterina en CERPO entre los años 2003-2019.

RESULTADOS: Se incluyeron 17 embarazos, con un total de 27 procedimientos. La sobrevida perinatal fue de 82%, con un 18% de mortalidad perinatal. Se reporta una tasa de mortalidad de 3,7% asociado al procedimiento.

CONCLUSIÓN: Los resultados observados son similares a lo publicado, con una tasa de complicaciones similar a lo reportado en la literatura internacional y nacional.

PALABRAS CLAVE: Anemia fetal, transfusión intrauterina.

SUMMARY

INTRODUCTION: Fetal anemia is an important cause of perinatal morbidity and mortality. At present, the main therapeutic tool is intrauterine fetal transfusion, allowing an improvement in the prognosis and survival in fetuses with severe anemia. The objective of this study was to report the results obtained in Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO).

METHOD: A retrospective descriptive analysis of the cases of fetal anemia that required intrauterine transfusion in CERPO between 2003-2019.

RESULTS: There were 17 pregnancies included, with a total of 27 procedures. Perinatal survival was 82%, with 18% perinatal mortality; a mortality rate of 3.7% is reported per procedure.

CONCLUSION: The observed results agree with previous reports.

KEY WORDS: Fetal anemia, intrauterine transfusion

INTRODUCCIÓN

La anemia fetal constituye una importante causa de morbilidad y mortalidad perinatal¹. La principal causa es la anemia aloimmune debido a la sensibilización materna a antígenos presentes en los glóbulos rojos fetales o enfermedad hemolítica perinatal. La más frecuente de éstas sigue siendo la

mediada por anticuerpos anti D también llamada por isoimmunización Rh.

Otras posibles causas de anemia fetal son la alfa talasemia, desórdenes enzimáticos, hemorragia fetomaternal, infecciones virales (por agentes como Parvovirus B19 o Citomegalovirus) y complicaciones de los embarazos gemelares monocoriales (transfusión feto-fetal, anemia policitemia)².

Los primeros reportes de las consecuencias de la anemia fetal en la literatura se remontan al siglo XVII, en que se observó la presencia de hidrops fetal e ictericia en los recién nacidos de un embarazo gemelar. Sin embargo, no es hasta el año 1932 en que se reconocen el hidrops, la ictericia neonatal y la anemia como parte de un mismo fenómeno³. En la actualidad se han dilucidado gran parte de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la anemia fetal y en especial con la enfermedad hemolítica perinatal; los desafíos que se presentan de cara a la medicina moderna involucran la prevención, el diagnóstico apropiado y el óptimo manejo de esta condición.

Desde la década de 1960 y durante todo el siglo XX, la herramienta que permitió sospechar la presencia de anemia en fetos en riesgo se basó en la espectrofotometría de bilirrubina en líquido amniótico. Dicho estudio, introducido por primera vez por Liley en 1961⁴, se basa en la densidad óptica del líquido obtenido por amniocentesis, en el que el peak o aumento en la curva del espectro de absorción a 450 nm, y el delta con respecto a la línea basal, representan la bilirrubina, traduciendo hemólisis fetal³. A fines del siglo pasado surgen los primeros estudios sobre la utilidad de la ultrasonografía doppler en el diagnóstico de anemia, en los que Mari y colaboradores no solo desarrollan curvas de normalidad para la velocidad de la arteria cerebral media, sino que proponen la medición de este parámetro como un método no invasivo de detección de anemia fetal en embarazos de madres Rh negativo^{5,6}. En el presente, el uso de la velocidad máxima (Vmáx) o peak sistólico de la arteria cerebral media es el principal instrumento de pesquisa de anemia fetal severa, permitiendo identificar aquellos que se beneficiarán de procedimientos invasivos, como es la obtención de hemograma fetal mediante cordocentesis, considerado el *gold standard* y único método diagnóstico de certeza.

En cuanto al manejo antenatal, la transfusión intrauterina (TIU), es desde hace varias décadas el tratamiento de la anemia fetal severa y ha permitido mejorar considerablemente el pronóstico y la sobrevida en estos casos, siendo por lo tanto la detección oportuna y precisa del grado de anemia fetal, fundamental en aquellos fetos en riesgo¹. Sin embargo, dicho procedimiento, pese a ser llevado a cabo por personal entrenado, no se encuentra exento de posibles complicaciones. Dichas complicaciones pueden ser de carácter grave, con compromiso del bienestar fetal y en algunas ocasiones, muerte fetal,

cuya tasa de ocurrencia en la literatura se reporta entre un 0,9 y un 4,9% por procedimiento⁷.

Existe escasa literatura respecto a los casos de anemia fetal y su manejo a nivel nacional. Uno de los trabajos que reporta los resultados obtenidos a nivel local es el de Figueroa y colaboradores⁸, quienes detallan la experiencia de 19 transfusiones intrauterinas llevadas a cabo en 3 casos afectados por EHP, sin complicaciones graves ni mortalidad perinatal. En dicho estudio destaca la medición de Vmáx de arteria cerebral media como un método no invasivo útil y para la predicción y manejo de anemia moderada y severa.

El objetivo de este estudio es revisar los casos de transfusiones intrauterinas en el Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO), incluyendo entre otros las causas de anemia fetal y el número y tipo de complicaciones que se reportan asociadas al procedimiento a nivel local.

MÉTODO

El estudio corresponde a un análisis descriptivo retrospectivo. Se analizaron las transfusiones intrauterinas intravasculares realizadas en CERPO entre los años 2003 y 2019. Los casos correspondieron a embarazos controlados en dicha unidad, seleccionados mediante ficha clínica electrónica en plataforma FileMaker®, utilizando como criterios de búsqueda los términos “*transfusión intravascular*”, “*cordocentesis*”, “*isoimmunización Rh*”, “*Rh negativo*”, “*Doppler alterado*”, “*hidrops*” y “*anemia*”.

Todas las pacientes incluidas en este estudio tenían consentimiento informado firmado. Posteriormente, se realizó la revisión de los casos y se excluyeron aquellos que no fueron sometidos a transfusión intravascular durante la gestación, independiente del diagnóstico.

Se llevó a cabo un análisis detallado de ficha clínica física y electrónica de los casos incluidos en el estudio, recolectando información tanto de la madre como del embarazo, incluyendo antecedentes mórbidos maternos y obstétricos, diagnóstico, procedimientos realizados, complicaciones y evolución, durante el período prenatal, neonatal y seguimiento al año de vida. Los datos se tabularon en planilla Excel para ser analizados.

Protocolo manejo fetos anémicos

A excepción de un caso, cuyo diagnóstico de anemia fetal se realizó mediante espectrofotometría

de bilirrubina en líquido amniótico, la indicación de transfusión intrauterina se basó principalmente en la medición de la velocidad de flujo en arteria cerebral media mediante ultrasonografía doppler.

Los antecedentes perinatales, la edad gestacional, la evaluación ultrasonográfica y la pesquisa de una velocidad máxima (Vm_{ax}) o peak sistólico de la arteria cerebral media sobre 1.5 MoM para la edad gestacional, se utilizaron en conjunto para la indicación de cordocentesis y transfusión intrauterina. El procedimiento invasivo fue llevado a cabo de forma programada, y en coordinación con banco de sangre, pabellón obstétrico y unidad de neonatología, en todos los casos dentro de las siguientes 48 horas de realizada la indicación.

Previa cordocentesis para obtención de hemograma fetal, se realizaron las transfusiones mediante el método de manos libres por operador entrenado del equipo. El procedimiento, ya iniciado, se detuvo en aquellos casos en que el resultado de hematocrito fetal descartó anemia. Se realizó nuevo control de doppler inmediatamente después de cada procedimiento. Las transfusiones intrauterinas fueron realizadas por 4 operadores, en todas participaron los 2 operadores con mayor experiencia.

Posterior a la primera transfusión, los fetos fueron seguidos mediante ultrasonografía doppler bisemanal, en la cual se evaluó además otros signos de anemia fetal severa, como la presencia de hidrops fetal. Las siguientes transfusiones fueron programadas frente a la sospecha de anemia fetal severa, en base al deterioro del doppler (Vm_{ax} de arteria cerebral media) o aparición de hidrops.

La decisión de interrupción del embarazo fue tomada en conjunto con el equipo en aquellos casos complicados con anemia fetal en que la transfusión no fue posible, o en que los riesgos del procedimiento superaron los posibles beneficios. Esto incluyó la edad gestacional, el estado fetal, las condiciones técnicas para llevar a cabo el procedimiento en forma segura, previo curso corticoideal con Betametasona. En algunos casos, el término del embarazo se determinó en base a otras complicaciones obstétricas, como infección intra-amniótica y metrorragia.

RESULTADOS

Durante los años 2003 al 2019 se realizaron transfusiones intrauterinas en 17 gestaciones, correspondientes a 16 madres, una de las cuales requirió el procedimiento en dos embarazos durante este período. El número total de transfusiones

realizadas fue de 27, realizadas por 4 operadores entrenados.

En la tabla 1 se presentan los antecedentes demográficos del grupo estudiado.

Del total de pacientes, 5 presentaban el antecedente al ingreso de al menos 1 mortinato, con un total de 7 mortinatos: 5/7 estaban asociados a enfermedad hemolítica perinatal severa, 1/7 asociado a malformaciones congénitas y 1/7 de causa no precisada.

Se realizaron entre 1 y 5 transfusiones por feto, con una mediana de 1. La edad gestacional promedio al momento del procedimiento fue de 28+3 semanas (21+0 a 34+2). El hematocrito fetal al momento de iniciar la transfusión fue en promedio de 22.8% (6.8% a 39.9%), siendo en la primera transfusión de 23.8% en promedio. En 3 casos se detuvo la TIU al descartarse la anemia fetal mediante hemograma obtenido por cordocentesis.

De los 17 casos en los cuales se indicó una TIU, 11/17 fue por sospecha de enfermedad hemolítica perinatal severa secundaria a isoimmunización por Rh. 1/17 se realizó en un embarazo gemelar monocorial con diagnóstico de secuencia anemia-policitemia, la cual se desarrolló posterior a fotocoagulación láser en contexto de síndrome de transfusión feto-fetal. 3/17 casos de anemia fetal cuya causa se atribuyó a infección por Parvovirus B19, sin lograrse confirmación diagnóstica antenatal ni postnatal, pero con una historia clínica y evolución concordante con una anemia fetal secundaria a infección por parvovirus. Se indicó también transfusión intravascular en un caso de hidrops fetal no inmune, en el cual se descartó posteriormente anemia fetal y que se asoció a la presencia de virus herpes simplex tipo 2 materno. Finalmente, se realizó el procedimiento en un caso de anemia fetal cuya causa no logró ser determinada en el período perinatal, realizándose finalmente el diagnóstico de diseritropoyesis congénita tipo II durante el seguimiento postnatal. Del total de pacientes, 5/17 fetos presentaban hidrops al momento de indicar la transfusión, independiente de la causa de anemia.

Del total de procedimientos realizados, 23 se llevaron a cabo en la inserción placentaria del cordón umbilical, 2 fueron intrahepáticos. Solo 1 caso recibió una transfusión en asa libre de cordón umbilical, en el cual la localización placentaria y posición fetal impidieron realizar la punción a nivel de inserción o intrahepática. Se registra además 1 caso en que no se logró punción vascular exitosa.

En la tabla 2 se presentan los resultados perinatales de los fetos sometidos a TIU.

De los 15 RNV, uno falleció a las 12 horas, mientras que los restantes evolucionaron favorablemente. De los 2 casos de muerte fetal in útero: el primero ocurrió a las 27 semanas asociado a hidrops fetal, secundario a infección por virus herpes simplex 2; el segundo a las 32+5 semanas de gestación, en un feto con enfermedad hemolítica perinatal severa, asociado a complicación directa de TIU en asa libre de cordón umbilical.

La tabla 3 muestra las complicaciones asociadas a TIU. 2/4 complicaciones fueron trabajo de parto prematuro espontáneo dentro de los primeros 7 días posteriores a la TIU (7,4%); un caso a las 31+1 semanas, el otro a las 29+5 semanas, encontrándose además en este caso un desprendimiento prematuro de placenta normoinserta. El caso de corioamnionitis corresponde a un embarazo de 29+2 semanas, que se presentó a las 48 horas del procedimiento, requiriendo interrupción de la gestación.

En 11/17 embarazos que requirieron TIU, la indicación fue por EHP. De estos, 7/11 tenían el antecedente previo de enfermedad hemolítica perinatal severa. El número de transfusiones realizadas en cada embarazo, varió entre 1 y 5. En los fetos que requirieron más de una TIU, el intervalo de tiempo transcurrido entre un procedimiento y otro fue de 17 días (8 a 25 días). La edad gestacional promedio al momento de la primera transfusión fue de 28+6 semanas (23+2 a 34+2 semanas de gestación). En 10/11 casos transfundidos por EHP se obtuvo un recién nacido vivo, siendo el promedio de edad gestacional al parto de 32+6 semanas (28+5 a 36+5). Un 80% de los neonatos requirió exanguíneo transfusión en las primeras 24 horas de vida, un 60% requirió además transfusión de glóbulos rojos durante su estadía en la unidad de neonatología.

DISCUSIÓN

La TIU mediante acceso percutáneo con control ecográfico ha demostrado ser un tratamiento efectivo para la anemia fetal grave, con mejoría en el pronóstico y sobrevida fetal^{7,9}. Si bien es un procedimiento invasivo, en manos de un operador entrenado se considera seguro. A pesar de esto, pueden ocurrir complicaciones directamente relacionadas al procedimiento, incluyendo, entre otras, la ruptura prematura de membranas, parto prematuro e infecciones. En algunos casos, las complicaciones pueden ser fatales.

La sobrevida fetal entre los 17 casos incluidos en el estudio fue de 88%, con una sobrevida perinatal de 82%. Dicho resultado es similar a lo reportado en revisiones anteriores, una de ellas de 770 gestaciones tratadas con TIU, en las que la sobrevida global fue de 86%, con cerca de un 90% de sobrevida en fetos no hidrópicos, y menor a 85% en fetos hidrópicos¹⁰.

La principal complicación de la EHP es la prematuridad. Una importante causa del parto prematuro en este contexto es la indicación médica frente al deterioro del bienestar fetal, el cual puede presentarse secundario a la evolución de la patología o como complicación aguda de una transfusión intrauterina, resultando en una interrupción de emergencia del embarazo y en el peor de los casos, en muerte perinatal⁷. En el caso del evento agudo, el compromiso fetal puede ocurrir secundario a accidentes de cordón umbilical, sobrecarga de volumen intravascular, corioamnionitis y rotura prematura de membranas. La muerte fetal *in útero* en relación a la transfusión se reporta entre un 0,9% y 4,9% por procedimiento¹¹⁻¹³, asociadas a hidrops fetal, edad gestacional temprana, experiencia del operador, severidad de la anemia, transfusión en asa libre de cordón umbilical o punción arterial. Dicha mortalidad podría resultar a partir de un feto con importante compromiso previo o secundaria al procedimiento mismo. En esta serie se reporta una tasa de mortalidad por procedimiento de 3,7%, lo cual es similar a lo reportado en la literatura.

Los recién nacidos que recibieron TIU, pueden requerir además transfusiones durante los primeros meses de vida, así como de exanguíneo transfusión neonatal y fototerapia⁶. La literatura internacional reporta que el porcentaje de neonatos que necesita tratamiento con exanguíneo transfusión oscila entre el 20 y más de un 70%, dependiendo de los criterios utilizados en las distintas unidades de neonatología¹⁴⁻¹⁶. En una serie chilena, que incluyó 9 casos de transfusión intrauterina, en fetos con anemia severa secundaria a isoimmunización, un 30% de los recién nacidos vivos requirió exanguíneo transfusión neonatal¹⁷. En esta serie, de los 11 fetos con enfermedad hemolítica por Rh transfundidos, un 80% de los recién nacidos lo requirieron.

Existen escasos reportes a nivel nacional de la experiencia de TIU, siendo uno de ellos el de Figueroa y colaboradores⁸, llevado a cabo en el Hospital San Borja Arriarán, cuya descripción de manejo se asemeja al protocolo utilizado en CERPO, con buenos resultados perinatales, aunque incluye a solo 3 casos. El presente estudio describe los casos con tratamiento

y seguimiento en nuestra unidad. A pesar de ser un número reducido, los resultados son similares a lo reportado por la literatura. Los datos obtenidos sin embargo, son insuficientes para establecer conclusiones y definir factores de riesgo para muerte fetal, prematuridad o mal resultado perinatal.

La anemia fetal representa un desafío en cuanto al diagnóstico, tratamiento y estos casos deben estar en manos de expertos, en centros de referencia perinatal, de manera de mejorar las tasas de sobrevivencia perinatal y reducir al mínimo la tasa de complicaciones, en el corto y largo plazo. Parte importante de este manejo radica en la prevención de la isoimmunización en aquellas mujeres en riesgo, logrando así reducir de forma importante los riesgos para el siguiente embarazo.

De los casos con EHP incluidos en esta serie, todos corresponden a enfermedad hemolítica mediada por anticuerpo anti antígeno D. En el futuro, es de esperar que estos casos disminuyan proporcionalmente en favor de la EHP mediada por anticuerpos irregulares, debido a la profilaxis anti D durante el embarazo y en el período post parto, lo cual representará un nuevo reto para la perinatología moderna.

REFERENCIAS

- Martinez-Portilla RJ, Lopez-Felix J, Hawkins-Villareal A, Villafan-Bernal JR, Paz Y Miño F, Figueras F, Borrell A. Performance of middle cerebral artery peak systolic velocity for the prediction of fetal anemia in untransfused and transfused fetuses: a diagnostic test accuracy meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Apr 1.
- Parra M, Schepeler M, Quiroz L, Pedraza D, Valdés E, Muñoz H, Cisternas D. (2005). Actualización en el diagnóstico y manejo de las alteraciones hematológicas del feto. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 70(1), 33-40.
- Insunza A, Behnke E, Carrillo J. (2011). Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negativo. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 76(3), 188-206.
- Liley AW. Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:1359-1370.
- Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky A, Copel JA. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 Jun;5(6):400-5.
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, Dorman KF, Ludomirsky A, Gonzalez R, Gomez R, Oz U, Detti L, Copel JA, Bahado-Singh R, Berry S, Martinez-Poyer J, Blackwell SC. 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 Jan 6;342(1):9-14.
- Lindenburg IT, van Kamp IL, Oepkes D. Intrauterine blood transfusion: current indications and associated risks. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(4):263-71.
- Figuerola J, Parra M, Ruiz M, Contreras, Moretta S, Sáez J, Valderrama J, Uriz A. Isoimmunización Rh: evaluación de la utilidad del doppler de arteria cerebral media en la predicción y manejo de la anemia fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003;68(3):197-206.
- Borreal A, Pereira A, Fortuny A, Martínez J, Puerto B, Borobio V, Cararach V. Transfusión intravascular fetal en el tratamiento de la isoimmunización Prog. *Obstet Ginecol* 2005, 48(4) 179-85.
- Nicolaidis KH, Sebire NJ. Management of red cell isoimmunized pregnancies. En: Kurjak A, editor. *Textbook of perinatal medicine, Volume 2, Third edition.* JP Medical Ltd, 2015. p. 957-963.
- van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Kanhai HH. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Aug;83(8):731-7.
- Tiblad E, Kublickas M, Ajne G, Bui TH, Ek S, Karlsson A, Wikman A, Westgren M. Procedure-related complications and perinatal outcome after intrauterine transfusions in red cell alloimmunization in Stockholm. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(4):266-73.
- Zwiers C, Lindenburg I, Klumper FJ, de Haas M, Oepkes D, Van Kamp IL. (2017). Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 50(2), 180-186.

14. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008 Aug;13(4):265-71.
15. De Boer IP, Zeestraten EC, Lopriore E, van Kamp IL, Kanhai HH, Walther FJ. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jan;198(1):54.e1-4.
16. Farrant B, Battin M, Roberts A. Outcome of infants receiving in-utero transfusions for haemolytic disease. *N Z Med J.* 2001 Sep 14;114(1139):400-3.
17. Sepúlveda A, Figueroa J, Rencoret G, Parra M. (2013). Resultado neonatal e infantil de niños con y sin transfusión intrauterina por isoimmunización Rh durante el embarazo. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 78(6), 447-450.

TABLAS

Tabla 1. Antecedentes demográficos	
<i>Edad materna (años, promedio)</i>	29.3
<i>Nuliparidad (n)</i>	1
<i>Multiparidad (n)</i>	15
<i>Número de partos previos (promedio)</i>	2
<i>Número de hijos vivos (promedio)</i>	1
<i>Antecedente de mortinato por EHP (n)</i>	5
EHP: enfermedad hemolítica perinatal	

Tabla 2. Resultado perinatal	n
<i>Fetos transfundidos</i>	17
<i>MFIU</i>	2
<i>RNV</i>	15
<i>Parto >37 semanas</i>	2
<i>Parto 34-37 semanas</i>	2
<i>Parto <34 semanas</i>	11
<i>Nº transfusiones</i>	27
<i>Transfusión <24 semanas</i>	3
<i>Transfusión 24-28 semanas</i>	8
<i>Transfusión 28-34 semanas</i>	15
<i>Transfusión >34 semanas</i>	1
MFIU: muerte fetal in útero. RNV: recién nacidos vivos	

Tabla 3. Complicaciones	% (n)
<i>Trabajo de parto prematuro</i>	7.4 (2)
<i>Corioamnionitis</i>	3.7 (1)
<i>Muerte fetal</i>	3.7 (1)
<i>Total</i>	14.8 (4)