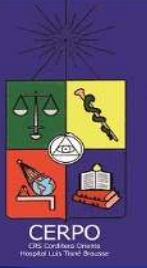


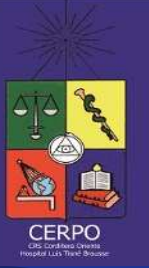
Anemia fetal y Transfusión intrauterina

Ariel Skorka Dvash
Becado Ginecología y Obstetricia
Hospital HSO
CERPO



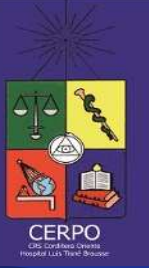
Introducción

- **La enfermedad hemolítica perinatal (EHP) es causada por incompatibilidad sanguínea materno fetal y puede afectar en diferentes grados al feto y al recién nacido.**
- **Diferentes antígenos del glóbulo rojo fetal pueden desencadenar la respuesta inmunológica de la madre y causar EHP, siendo el más importante el antígeno “D” del sistema Rh.**



Introducción

- Para que se establezca la EHP deben cumplirse las siguientes condiciones:
 - Desarrollo materno de una respuesta inmune contra el antígeno del glóbulo rojo fetal.
 - Que el anticuerpo materno sea capaz de atravesar la barrera placentaria y éste pase a la circulación fetal.
 - El anticuerpo materno sea específico para el antígeno fetal y que el glóbulo rojo fetal posea el antígeno
 - Por ultimo, que el anticuerpo sea una gammaglobulina la que una vez unida al antígeno del glóbulo rojo fetal, pueda provocar su aglutinación y posterior hemólisis

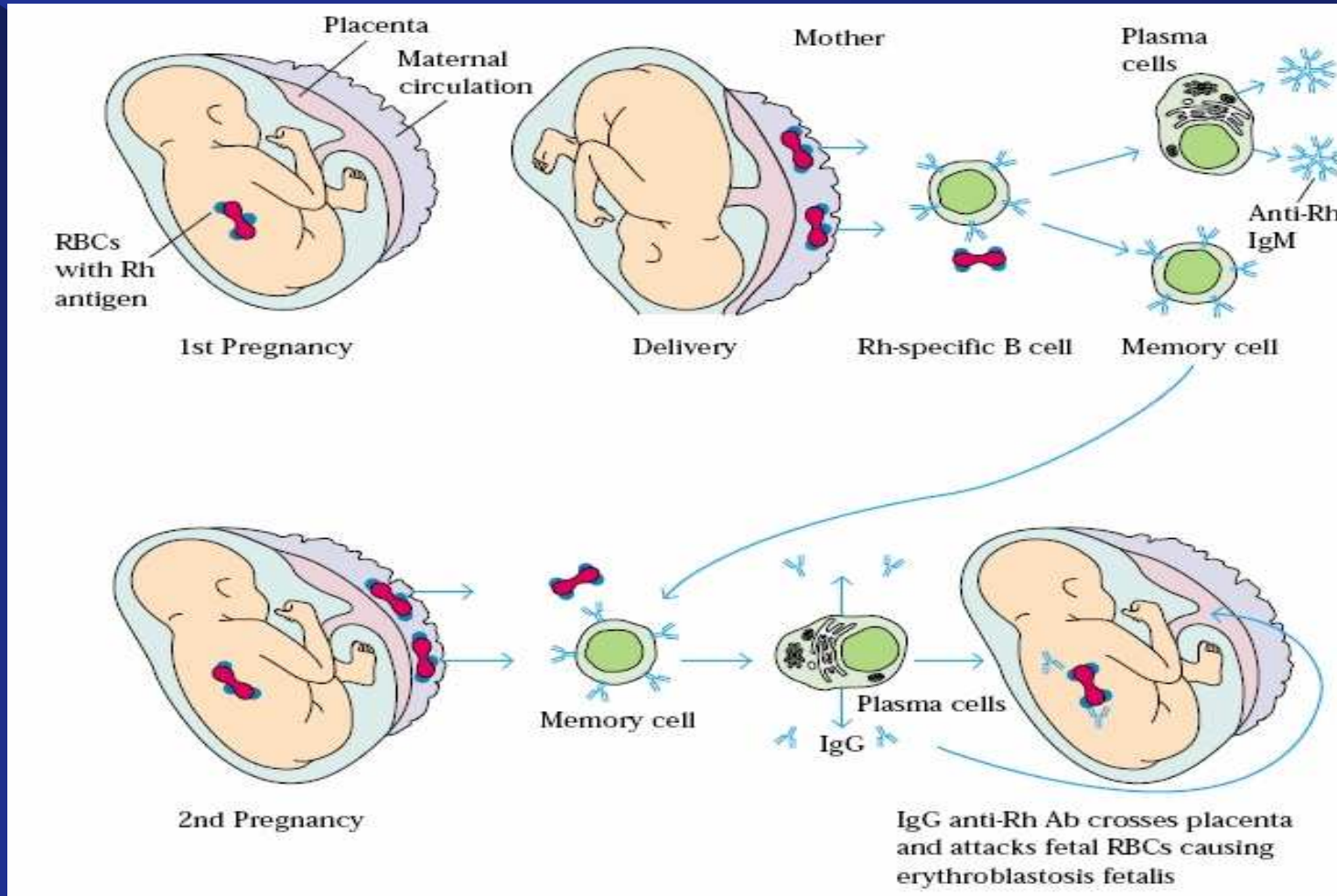


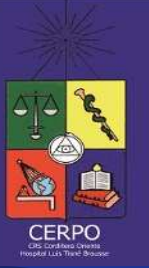
Introducción

La respuesta inmune materna se efectúa en dos fases:

- **La respuesta primaria inicial requiere de**
 - **Volúmenes relativamente altos.**
 - **Se instala en forma lenta usualmente en 6 a 12 semanas y hasta de 6 meses en aparecer.**
 - **Es mediada por IgM porque no atraviesa la placenta.**
- **La respuesta secundaria se caracteriza por**
 - **Síntesis de IgG que si atraviesa la placenta.**
 - **Se fijan en el glóbulo rojo fetal y se inicia el proceso hemolítico.**
 - **Una segunda exposición al antígeno, aun cuando sea de bajo volumen es capaz de desencadenar en pocos días una respuesta inmune secundaria mediada especialmente por IgG.**

Anemia Hemolítica fetal





Anemia Hemolítica fetal

- La concentración de hemoglobina fetal normal aumenta linealmente durante el embarazo, de aproximadamente 10 a 11 g / dl a las 17 semanas a aproximadamente 14 a 15 g / dl a término.
 - Una desviación estándar es de aproximadamente 1 g / dl
- Se considera anemia fetal severa cuando la hemoglobina fetal desciende a mas de 2 desviaciones estándar de la media o hematocrito fetal menor a 30%.
 - Es en este caso que esta indicada la transfusión de Glóbulos Rojos al feto.

Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, et al. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. Lancet 1988; 1:1073

Canlorbe G, Macé G, Cortey A, et al. Management of very early fetal anemia resulting from red-cell alloimmunization before 20 weeks of gestation. Obstet Gynecol 2011; 118:1323.

Yinon Y, Visser J, Kelly EN, et al. Early intrauterine transfusion in severe red blood cell alloimmunization. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 36:601.

Fox C, Martin W, Somerset DA, et al. Early intraperitoneal transfusion and adjuvant maternal immunoglobulin therapy in the treatment of severe red cell alloimmunization prior to fetal intravascular transfusion. Fetal Diagn Ther 2008; 23:159.

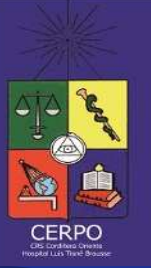


Anemia Hemolítica fetal

VALORES NORMALES DE HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO FETAL POR EDAD GESTACIONAL

EG (semanas)	Hemoglobina (g/dl)			Hematocrito (%)		
	p 5	p 50	p 95	p 5	p 50	p 95
16	9,1	10,6	12,2	28,3	31,8	36,6
17	9,3	10,8	12,3	28,9	32,4	36,9
18	9,4	11,0	12,5	29,2	33,0	37,5
19	9,6	11,1	12,7	28,8	33,3	38,1
20	9,7	11,3	12,8	29,1	33,9	38,4
21	9,9	11,4	13,0	29,7	34,2	39,0
22	10,0	11,6	13,1	30,0	34,8	39,3
23	10,2	11,7	13,3	30,6	35,2	39,9
24	10,3	11,9	13,4	30,9	35,7	40,2
25	10,5	12,1	13,6	31,5	36,5	40,8
26	10,7	12,2	13,8	32,1	36,6	41,4
27	10,8	12,4	13,9	32,4	37,1	41,7
28	11,0	12,5	14,1	33,0	37,5	42,3
29	11,1	12,7	14,2	33,3	38,2	42,6
30	11,3	12,8	14,4	33,9	38,4	43,2
31	11,4	13,0	14,5	34,2	39,0	43,5
32	11,6	13,1	14,7	34,8	39,3	44,1
33	11,8	13,3	14,8	35,4	39,9	44,2
34	11,9	13,5	15,0	35,7	40,5	45,0
35	12,1	13,6	15,2	36,3	40,8	45,6
36	12,2	13,8	15,3	36,6	41,4	45,9
37	12,4	13,9	15,5	37,2	41,7	46,5
38	12,5	14,1	15,6	37,5	42,3	46,8
39	12,7	14,2	15,8	38,1	42,6	47,4
40	12,8	14,4	15,9	38,4	43,2	47,7

Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, et al. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988; 1:1073



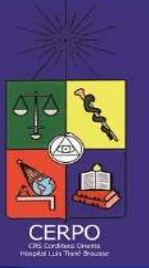
Anemia Hemolítica fetal

Clasificación de la severidad de la enfermedad hemolítica perinatal

Grado de severidad	Descripción
Leve	Bilirrubina indirecta no excede 16 – 20 mg/dl Ausencia de anemia (Hb > 12 g/dl) No requiere tratamiento
Moderada	No se desarrolla hidrops Anemia moderada Ictericia severa con riesgo Kernicterus si no se trata
Severa	Hidrops fetal con anemia severa <ul style="list-style-type: none">• Antes de 34 semanas• Después de 34 semanas

Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negativo

Alvaro Insunza F., Ernesto Behnke G., Jorge Carrillo T. REV CHIL OBSTET GINECOL 2011; 76(3): 188 - 206



Anemia Hemolítica fetal

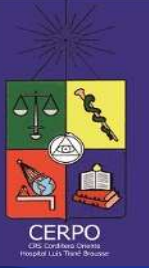
Diagnóstico:

•Test de Coombs indirecto.

- En toda embarazada debe efectuarse un test de Coombs indirecto al inicio del control prenatal, independientemente de su Rh y paridad.
- Detección a las pacientes con sensibilización anti D y portadoras de otros anticuerpos irregulares
- En las embarazadas con sensibilización anti D intraembarazo existe una buena correlación entre títulos bajos (menores o iguales a 1/32) y enfermedad leve.
- No existe una relación lineal entre niveles elevados y enfermedad moderada o severa,
 - El manejo expectante solo debe reservarse a aquellas madres que se sensibilizan intraembarazo o que previamente sensibilizadas, evolucionen en sus controles con títulos menores a 1/32.

Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negativo

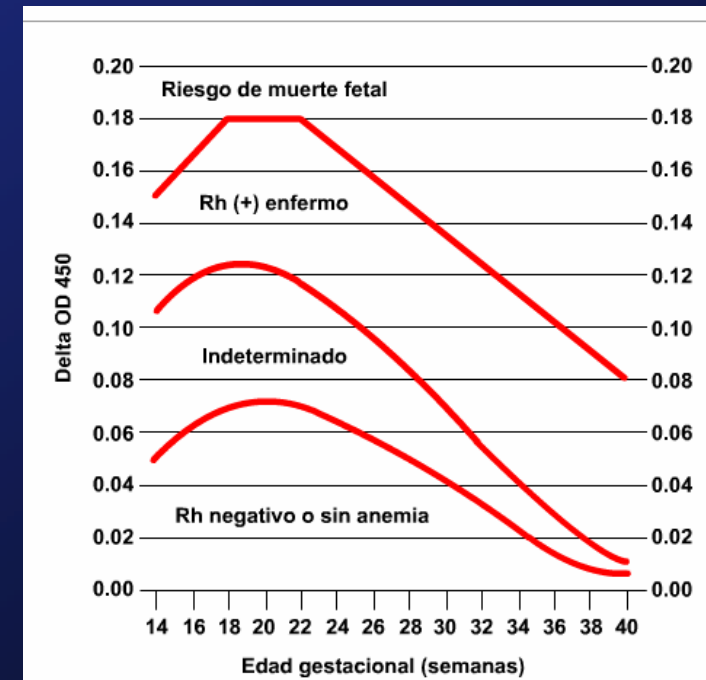
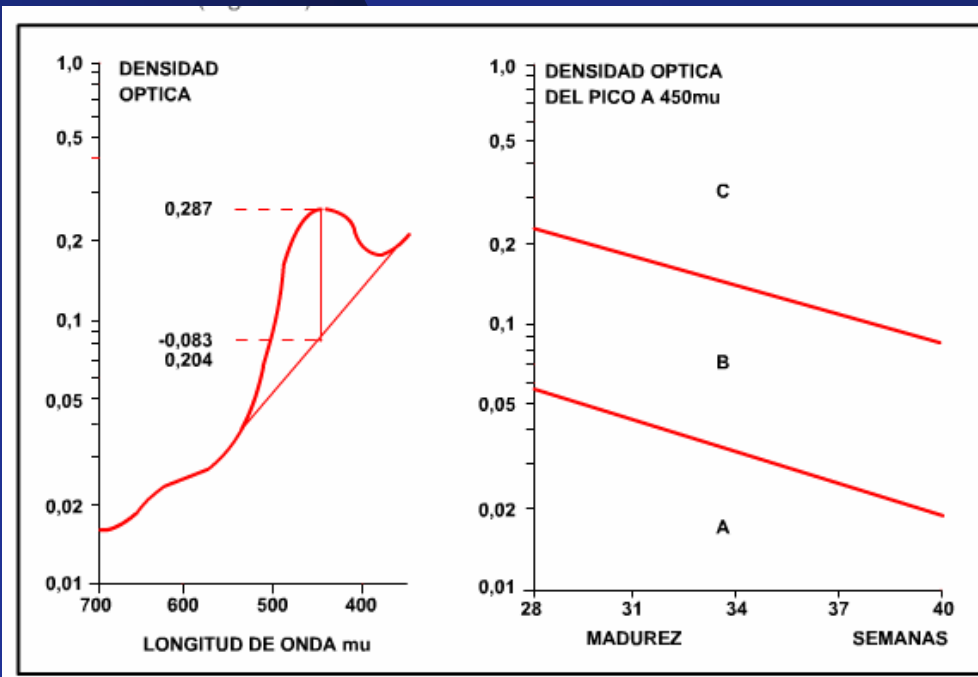
Alvaro Insunza F., Ernesto Behnke G., Jorge Carrillo T. REV CHIL OBSTET GINECOL 2011; 76(3): 188 - 206



Anemia Hemolítica fetal

Diagnóstico:

- Espectrofotometría de bilirrubina en líquido amniótico:





Anemia Hemolítica fetal

Diagnóstico:

- Espectrofotometría de bilirrubina en líquido amniótico:

CORRELACIÓN ENTRE ZONA DE LILEY Y GRADO DE ENFERMEDAD HEMOLÍTICA PERINATAL

Zona	Condición fetal	Hemoglobina
A	Feto RhD (-). Feto RhD (+) con enfermedad hemolítica leve	Normal
B baja	Feto RhD (+) con enfermedad hemolítica leve o moderada.	≥ 13 g/dl
B alta	Feto RhD (+) con enfermedad hemolítica moderada a severa	10 – 12 g/dl
C	Feto RhD (+) con enfermedad hemolítica severa	< 8 g/dl

ERRORES EN LA PREDICCIÓN DE LA GRAVEDAD DE EHP POR Δ DO450

Zona Liley	n	Errores en la predicción (%)	Errores potencialmente letales (%)
A	253	2,4	1,2
B	530	8,9	3,6
C	314	1,6	0,6
Total	1097	5,3	2,2

Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negativo

Alvaro Insunza F., Ernesto Behnke G., Jorge Carrillo T. REV CHIL OBSTET GINECOL 2011; 76(3): 188 - 206



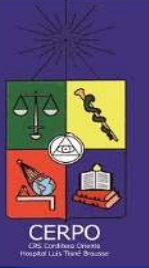
Anemia Hemolítica fetal

Diagnóstico:

– Ecotomografía:

Signos ultrasonográficos de anemia fetal

- Efusión pericárdica
- Cardiomegalia
- Hepatomegalia
- Ascitis e hidrops fetal
- Polihidroamnios
- Aumento del grosor placentario (> 5 cm)
- Signos funcionales:
 - Circulación hiperdinámica
 - Aumento de la velocidad en territorio venoso
 - Hallazgos sugerentes de aumento de presión intra-auricular derecha
 - Disfunción cardíaca progresiva

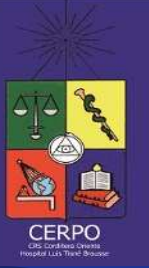


Anemia Hemolítica fetal

Diagnóstico:

- **Velocimetría Doppler de arteria cerebral media.**
 - **La razón de correlacionar la velocidad en la arteria cerebral media (V_{max} ACM) y con la anemia fetal está dada por el hecho de que la velocidad en el vaso sanguíneo aumenta a medida que cae el hematocrito como consecuencia de una menor viscosidad secundario a la anemia fetal.**

Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. 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; 342:9.

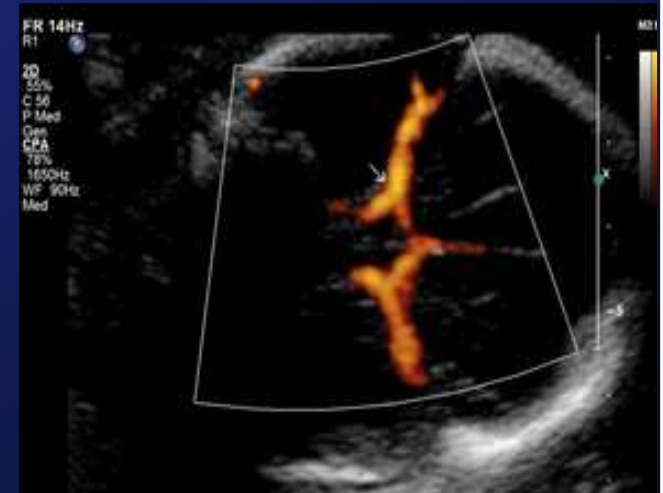


Anemia Hemolítica fetal

Diagnóstico:

•Velocimetría Doppler de arteria cerebral media:

- La cabeza fetal debe estar en un plano transversal.
- La ACM se debe buscar en relación a el ala anterior del hueso esfenoideas cerca de la base del cráneo .
- El ángulo de insonación debe ser menos a 15 grados, idealmente 0.
- La ventana debe ser de 2 – mm, cerca de la bifurcación carotidea.
- Se deben realizar al menos 3 mediciones, se acepta la mas alta de ellas.



Moise KJ Jr. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol 2008;198:161.e1-161.e4..

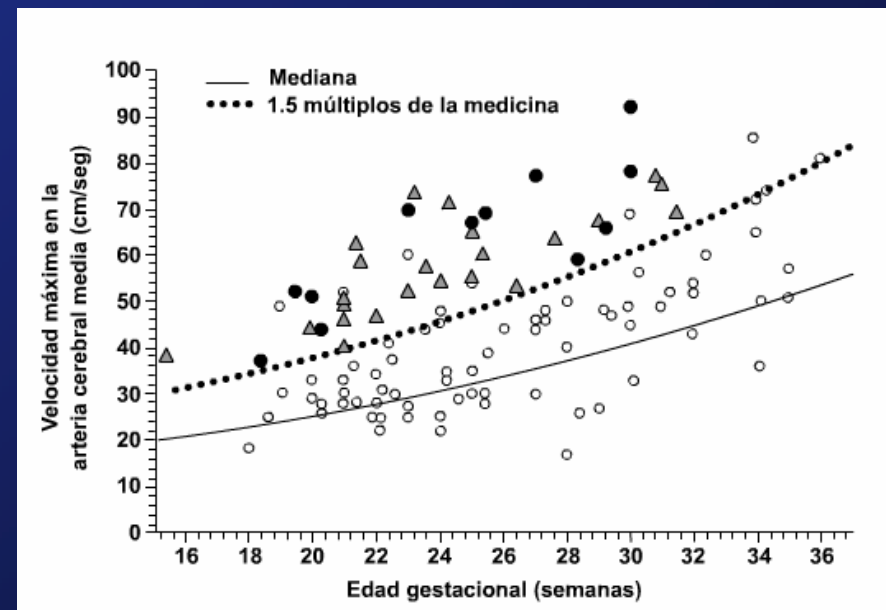
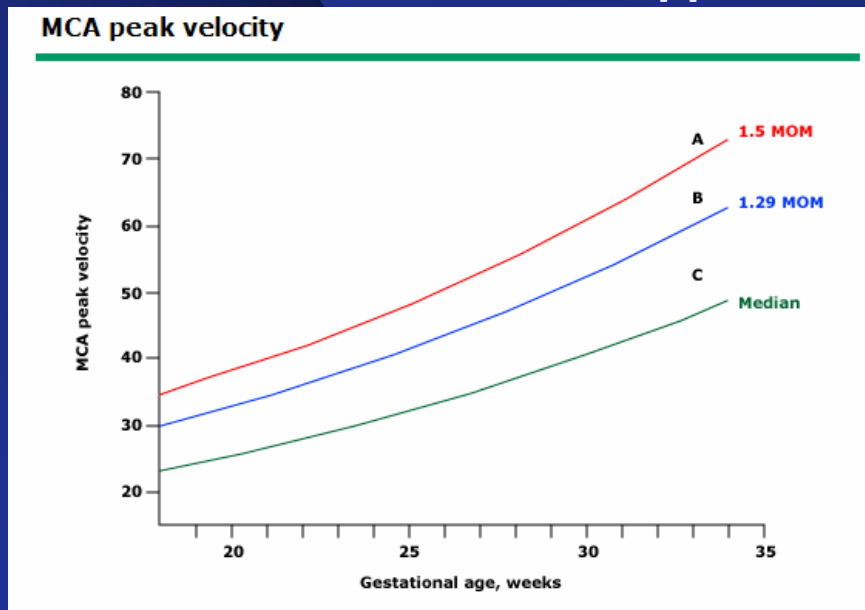
Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. N Engl J Med 2000; 342:9.



Anemia Hemolítica fetal

Diagnóstico:

- Velocimetría Doppler de arteria cerebral media.



Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. 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; 342:9.



Transfusión intrauterina

EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD PERINATAL E INTRODUCCIÓN DE LAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS Y PREVENTIVAS

Año	1950	1960	1970	1990
MPN x 1000 NV	500	250	80	2
Medida terapéutica	-Transfusión neonatal de glóbulos rojos	-Interrupción del embarazo antes del término -Fototerapia	-TIU intraperitoneal -IgG anti D	-TIU intravascular

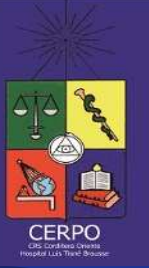
Adaptado de: Queenan JT. Rh-D Disease: a perinatal success story. *Obstet Gynecol* 2002;100:405-6. MPN: Mortalidad perinatal. NV: nacidos vivos. TIU: transfusión intrauterina



Transfusión intrauterina

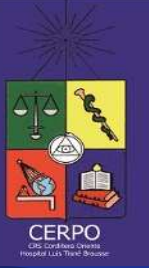
Indicaciones generales para practicar cordocentesis

- Espectrofotometría de LA en zona de riesgo relevante de anemia fetal (por ejemplo, zona B alta y C de Liley).
- Velocidad en arteria cerebral media mayor de 1.5 múltiplos de la mediana
- Hidrops fetal
- Inmunización a anticuerpos diferentes al Rho y ABO (irregulares).
- Otras:
 - Discordancia entre nivel de anticuerpos y DO 450
 - DO 450 no confiable



Transfusión intrauterina

- **Intraperitoneal**
- **Intravascular**
 - Vena umbilical del cordón.
 - Vena umbilical intrahepática.



Transfusión intrauterina

- **Intraperitoneal:**
 - **Descrita por Lilley en década de los 60.**
 - **Casos excepcionales que requieren transfusión antes de las 20 semanas.**
 - **Acceso vascular difícil.**
 - **No permite conocer Hto fetal.**
 - **Malos resultados en fetos hidropicos.**

Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negativo

Alvaro Insunza F., Ernesto Behnke G., Jorge Carrillo T. REV CHIL OBSTET GINECOL 2011; 76(3): 188 - 206

Harman CR, Bowman JM, Manning FA, Menticoglou SM. Intrauterine transfusion--intraperitoneal versus intravascular approach: a case control comparison. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:1053.



Transfusión intrauterina

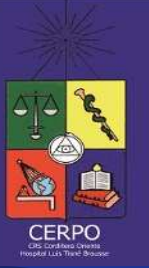
Intravascular

• Vena umbilical del cordón:

- Se utiliza un trocar 20-22 espinal.
- Una vez alcanzado el vaso del cordón se aspira suavemente con una jeringa de tuberculina o de 3 ml para efectuar hematocrito o hemoglobina.
- Se puede inyectar solución fisiológica a través del trocar para observar por ultrasonido un típico destello en el cordón que confirma la correcta posición del trocar.
- Se aspiran de la bolsa 10 ml de glóbulos rojos y luego se transfunden. La velocidad de transfusión es de 10 ml en uno a dos minutos y siempre debe verse el destello antes señalado.
- Si no se observa o cambia la presión para transfundir se debe detener inmediatamente la transfusión,
- Se debe coordinar con la unidad de neonatología una eventual interrupción de emergencia
- Si aparece bradicardia se suspende momentáneamente la transfusión, la que se reinicia una vez que ésta cede.
- Una vez alcanzado el volumen de transfusión deseado, se toma una nueva muestra para hematocrito/hemoglobina de control.
- Seguimiento con ACM.

Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negativo

Alvaro Insunza F., Ernesto Behnke G., Jorge Carrillo T. REV CHIL OBSTET GINECOL 2011; 76(3): 188 - 206



Transfusión intrauterina

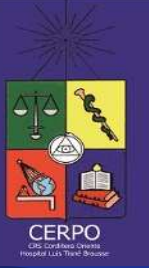
Intravascular

• Vena umbilical intrahepática:

- Menor incidencia de bradicardia fetal.
- Menor riesgo de punción de arteria umbilical.
- Riesgo de lesión visceral por movimiento fetal.
- Alternativa aceptable en casos de mala visualización del sitio de inserción placentaria del cordón umbilical.

Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:171.

Nicolini U, Santolaya J, Ojo OE, et al. The fetal intrahepatic umbilical vein as an alternative to cord needling for prenatal diagnosis and therapy. *Prenat Diagn* 1988; 8:665.



Transfusión intrauterina

Intravascular

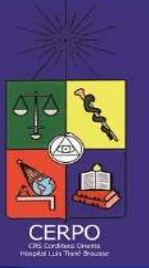
• Volumen a transfundir:

- Glóbulos rojos a transfundir con Hto de 75%.
- Multiplicar peso fetal por coeficiente específico según alza deseada del Hto fetal. (No > 50%)

VOLUMEN TRANSFUSIONAL REQUERIDO PARA LA CORRECCIÓN DE ANEMIA (HEMATOCRITO DE LA BOLSA DE 75%)

Incremento de hematocrito a corregir (%)	Coeficiente transfusional (ml x kg de peso fetal)
10	0,02
15	0,03
20	0,04
25	0,05
30	0,06

Moise, KJ, Whitecar, PW. Antenatal therapy for hemolytic disease. In: Alloimmune Disorders of Pregnancy. Anemia, thrombocytopenia and neutropenia in the fetus and newborn. Hadley, A, Soothill, P (Eds), Cambridge University Press, Cambridge, UK 2002. p.182.



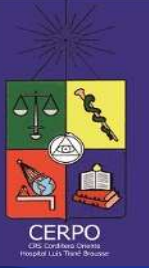
Transfusión intrauterina

Intravascular:

•Complicaciones:

- Muerte perinatal 1,6 % por procedimiento
- Parto por cesárea de emergencia: un 2,0 % por procedimiento
- Infección: 0,3 % por procedimiento
- RPM: 0,1 % por procedimiento
- Punción arterial accidental: 3 %
- Bradicardia o taquicardia: 5 % de los procedimientos
- Sangrado del sitio de la punción: de 0 a 17 minutos

- La tasa total de complicaciones relacionadas con el procedimiento fue del 3,1 %.



Transfusión intrauterina

Intravascular:

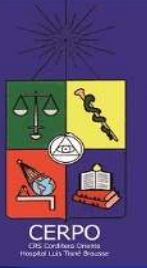
• Transfusiones seriadas:

- Luego de la primera transfusión el Hto fetal baja 1% al día (1.88% si está hidrópico).
- Después de la segunda transfusión la hematopoyesis fetal se deprime por lo cual se deberían espaciar 3 a 4 semanas.

Transfusión	Caida Hb fetal	Intervalo
1	0.4 g/dL/día	10 días
2	0.3 g/dL/día	14 días
3	0.2 g/dL/día	21 días

Egberts J, Hardeman MR, Luykx LM. Decreased deformability of donor red blood cells after intrauterine transfusion in the human fetus: possible reason for their reduced life span? *Transfusion* 2004; 44:1231.

Scheier M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB, Nicolaidis KH. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1550.



Transfusión intrauterina

Intravascular:

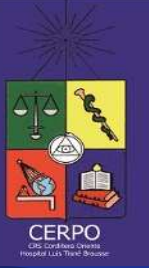
• Transfusiones seriadas:

- **ACM útil para planificar una segunda trasfusión luego de la primera.**
- **Se debería utilizar un umbral de 1.69 MoM.**
 - **Predice 100% anemia fetal severa**
 - **Falsos positivos de un 6%**

Detti L, Oz U, Guney I, et al. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:1048.

- **ACM sin evidencia para decidir el momento oportuno para realización de trasfusiones subsecuentes luego de la segunda.**

Moise KJ Jr. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol 2008; 198:161.e1.

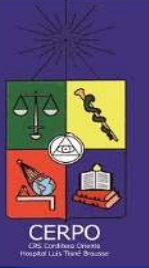


Transfusión intrauterina

Intravascular:

• Transfusiones seriadas:

- Uso de Fenobarbital (30 mg cada 8 horas por 10 días) luego de la ultima transfusión aumentaría la maduración hepática fetal, disminuyendo la necesidad de trasfusiones neonatales.
 - **RR 0.23, 95% CI 0.06-0.76**



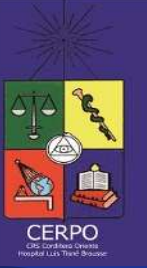
Resultados Neonatales

- **Sobrevivida:**
 - **General 89%**
 - Sin hidrops 90%.
 - Con hidrops 70%.

Schumacher B, Moise KJ Jr. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88:137.

- **Morbilidad Neonatal:**
 - Retraso grave del desarrollo: 1.7 %
 - Parálisis cerebral aislada: 0.7 %
 - Sordera bilateral aislada: 1.0 %
 - Retraso en el desarrollo cerebral severo 1,4 %
 - Trastornos del neurodesarrollo en conjunto (parálisis cerebral, retraso severo del desarrollo, sordera bilateral, o ceguera): 4,8 %

Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:141.e1.



Gracias