

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Experiencia transfusión intrauterina en CERPO

Dra. Trinidad Pinochet de la Jara

Becada de Obstetricia y Ginecología

Facultad de Medicina Universidad de Chile

Mayo 2019



Introducción

- Múltiples causas de anemia fetal, siendo una de las más comunes la enfermedad hemolítica perinatal producida por incompatibilidad sanguínea materno-fetal.
- En la práctica, el estudio y tratamiento de estos casos se basa en los antecedentes obstétricos, hallazgos ecográficos y estimación de anemia en fetos en riesgo mediante el Doppler de ACM.
- Mortalidad perinatal depende de la presencia o no de hidrops fetal y el tratamiento antenatal: uso de transfusiones intrauterinas.

Reseña histórica



- Francia 1609: primer reporte del nacimiento de gemelos, uno de ellos hidrópico, y el segundo con ictericia severa que fallece al corto plazo.
- Diamond en 1932: *eritroblastosis fetalis*
 - Unifica hidrops, icterus gravis neonatorum y anemia neonatal como diferentes fases de una misma enfermedad
 - Presencia de eritroblastos

Reseña histórica



- Landsteiner y Wiener en 1940: *Rh positivo*
 - Aglutinación de glóbulos rojos humanos en contacto con glóbulos rojos de monos Rhesus
- Levine:
 - Reacción hemolítica en madre transfundida
 - Propone que feto posee antígeno presente en padre pero ausente en la madre



Reseña histórica

- Liley en 1961: relación entre grado de EHP y niveles de **bilirrubina** en líquido amniótico
- Posteriormente reporta su experiencia con las primeras **transfusiones intrauterinas intraperitoneales**.
- Rodeck en 1981: describe **transfusión intravascular** directa mediante fetoscopia
- En 1983 se reemplaza la fetoscopia por la ultrasonografía como guía para cordocentesis.

Estudio: espectrofotometría

- Descrita inicialmente por Liley
- Se basa en la densidad óptica del líquido amniótico obtenido por AMCT en el que la longitud de onda representa el peak de bilirrubina, que traduce hemólisis fetal.

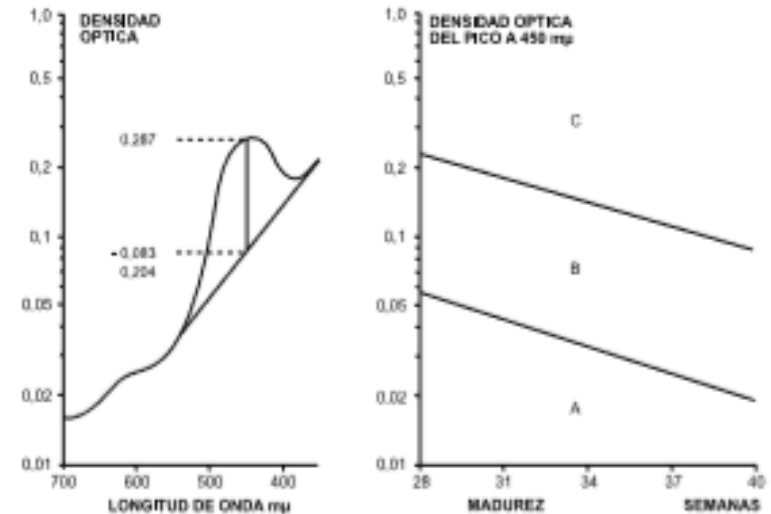


Figura 1. Espectrofotometría de bilirrubina en líquido amniótico y curva de Liley.

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

Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization

G. Mari*[†], A. Adrignolo*, A. Z. Abuhamad[‡], J. Pirhonen*, D. C. Jones*, A. Ludomirsky** and J. A. Copel*



Figure 1 Transverse sonogram of the fetal head which shows how flow velocity waveforms of the middle cerebral artery are obtained

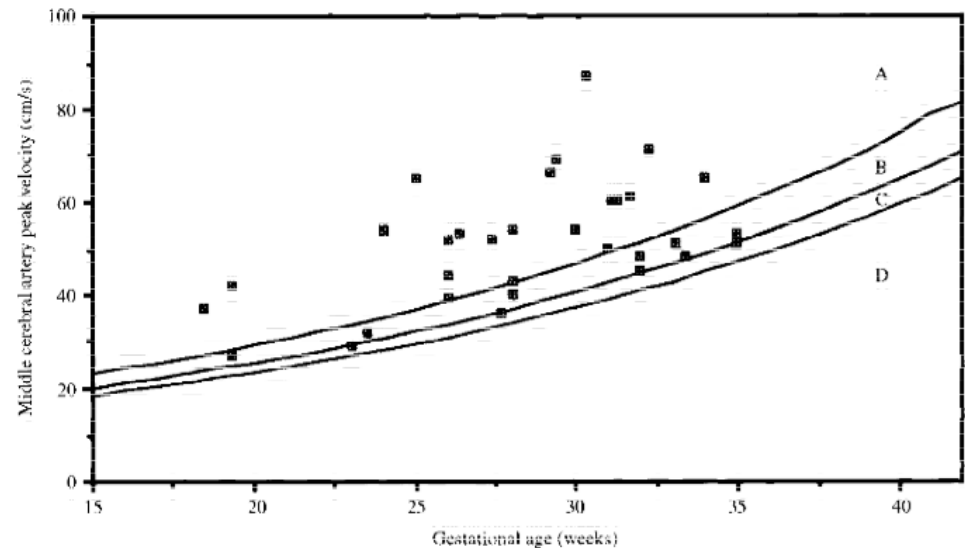
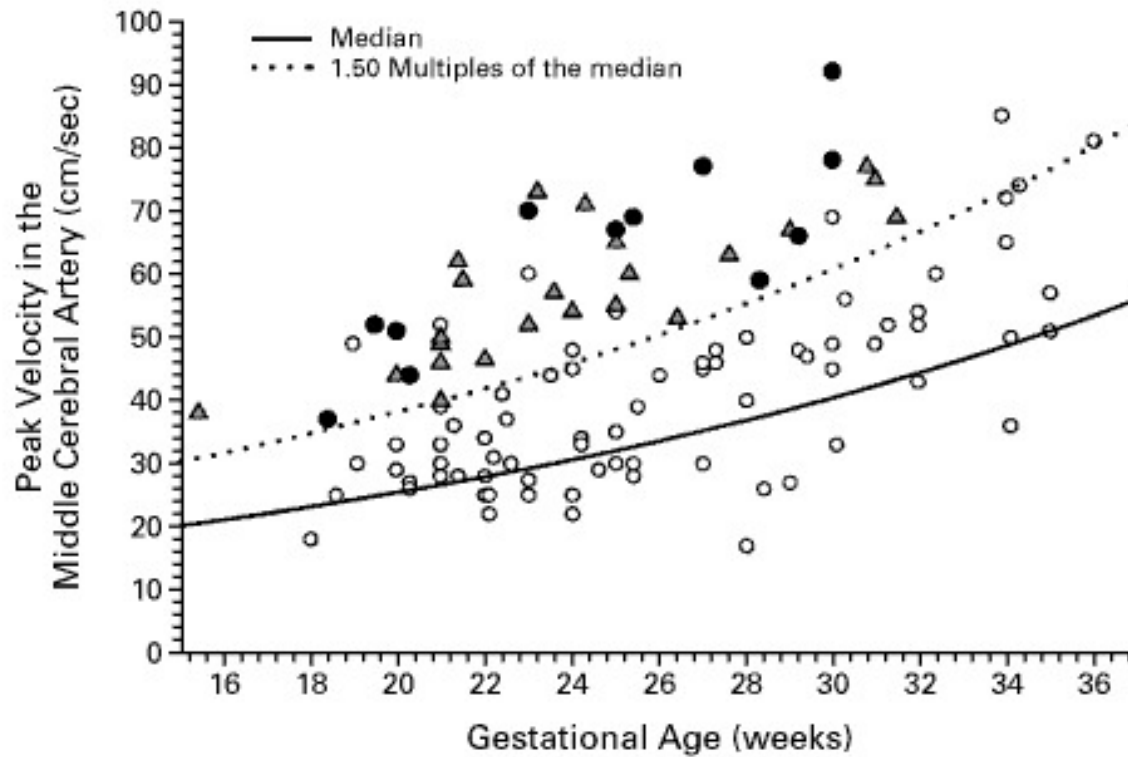


Figure 3 Anemic cases of Group C plotted over the risk zones. Note that the anemic fetuses, who apparently had a value on the mean, in reality had a value just above the mean

Noninvasive Diagnosis by Doppler Ultrasonography of Fetal Anemia Due to Maternal Red-Cell Alloimmunization

Giancarlo Mari, M.D., Russell L. Deter, M.D., Robert L. Carpenter, M.D., Feryal Rahman, M.D., Roland Zimmerman, M.D., Kenneth J. Moise, Jr., M.D., Karen F. Dorman, R.N., M.S., Avi Ludomirsky, M.D., Rogelio Gonzalez, M.D., Ricardo Gomez, M.D., Utku Oz, M.D., Laura Detti, M.D., *et al.*, for the Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses



Estudio: Doppler ACM



- Velocidad en arteria cerebral media aumenta a medida que cae el hematocrito:
 - Menor viscosidad
 - Hiperdinamia circulación fetal
- Ventajas: preciso, reproducible, no invasivo
- Desventajas: operador dependiente, utilidad discutida posterior a transfusiones

EL DOPPLER DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA
REEMPLAZA A LA ESPECTROFOTOMETRÍA DEL LÍQUIDO
AMNIÓTICO COMO EL ESTÁNDAR EN EL MANEJO DE
LA ISOINMUNIZACIÓN FETAL



David Vargas C.1, Jorge Carvajal C.1, PhD.

- Medición del peak de velocidad sistólica (PVS) de ACM en sospecha de anemia hemolítica:
 - Sensibilidad 90% en estudios prospectivos y 82% en estudios retrospectivos
 - Especificidad 72% en estudios prospectivos y 84% en estudios retrospectivos
- En comparación con espectrofotometría: capacidad igual o superior del Doppler para predecir anemia fetal.
- Sensibilidad y especificidad superior a 90% para evaluación de anemia no hemolítica.


Doppler de ACM en fetos transfundidos

ULTRASOUND
in Obstetrics & Gynecology

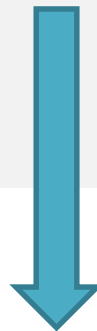


Systematic Review

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

Raigam Jafet Martinez-Portilla, Jana Lopez-Felix, Ameth Hawkins-Villareal, Jose Rafael Villafan-Bernal, Fernanda Paz y Miño, Francesc Figueras, Antoni Borrell 


- Revisión sistemática y meta-análisis estudios 2008-2018
- Se incluyeron 12 estudios (696 fetos)
- En conjunto: S79% E73%
- Sensibilidad de acuerdo a número de transfusiones:
 - 0 → 86% (75-93%)
 - 1 → 78% (63-88%)
 - 2 → 74% (48-90%)
 - 3 → 60% (34-82%)





Systematic Review

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

Raigam Jafet Martinez-Portilla, Jana Lopez-Felix, Ameth Hawkins-Villareal, Jose Rafael Villafan-Bernal, Fernanda Paz y Miño, Francesc Figueras, Antoni Borrell 

Conclusion

This study provides evidence that the MCA-PSV ≥ 1.5 MoM is a moderate predictor of moderate-severe anemia in untransfused fetuses, but its accuracy significantly declines with an increasing number of intrauterine transfusions. Further studies are needed to evaluate strategies for the prediction of fetal anemia after the first transfusion to avoid long-term consequences.

Transfusión intravascular: procedimiento



- Aseptización abdomen materno
- Anestesia local
- Trocar 20-22G en lumen de vena umbilical
- Muestra para hematocrito fetal
- Confirmar correcta posición del trocar
- Transfusión a velocidad de 10 ml en 1 a 2 minutos
- Monitorización constante mediante ultrasonido de posición del trocar y frecuencia cardiaca fetal
- Muestra para hematocrito fetal de control

Transfusión intravascular: procedimiento



- Técnica mano libre: 2 operadores





Características sangre a transfundir

- Glóbulos rojos RhD negativo
- **Lavados:**
 - Reduce concentración de leucocitos y aumenta remoción de plaquetas y restos celulares
- **Filtrados:**
 - Reduce carga leucocitaria
- **Irradiados**
 - Radiación gamma
 - Elimina capacidad mitótica de linfocitos T y B responsables de enfermedad injerto contra huésped.
- Pruebas cruzadas con sangre materna
- Concentración 75-80%

Estadística transfusiones intrauterinas

CERPO



- Período 2003-2019
- 16 pacientes
- 17 casos
- 27 transfusiones intrauterinas intravasculares

Características maternas

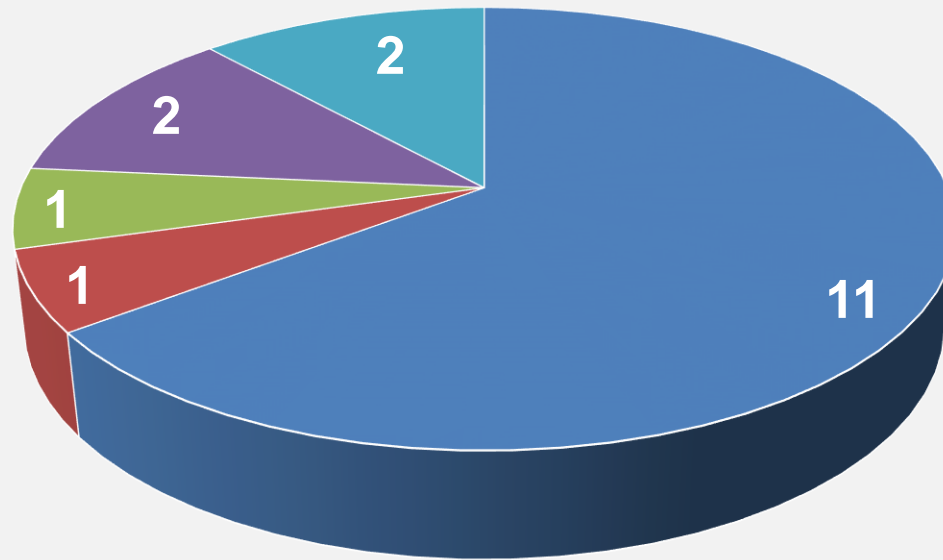


- **Edad:**
 - Promedio 29,3 años
 - Rango 23 a 41 años
- **Paridad:**
 - 1 nulípara, 15 multíparas
 - Promedio 1,8 partos
 - Rango 0 a 4 partos
- **Número de hijos vivos:**
 - Promedio 1,3
 - Rango 0 a 2
- De las pacientes incluidas: **5 con antecedente de al menos 1 mortinato:**
 - 5 asociados a enfermedad hemolítica severa
 - 1 asociado a malformaciones congénitas
 - 1 de causa no precisada

Transfusiones intrauterinas

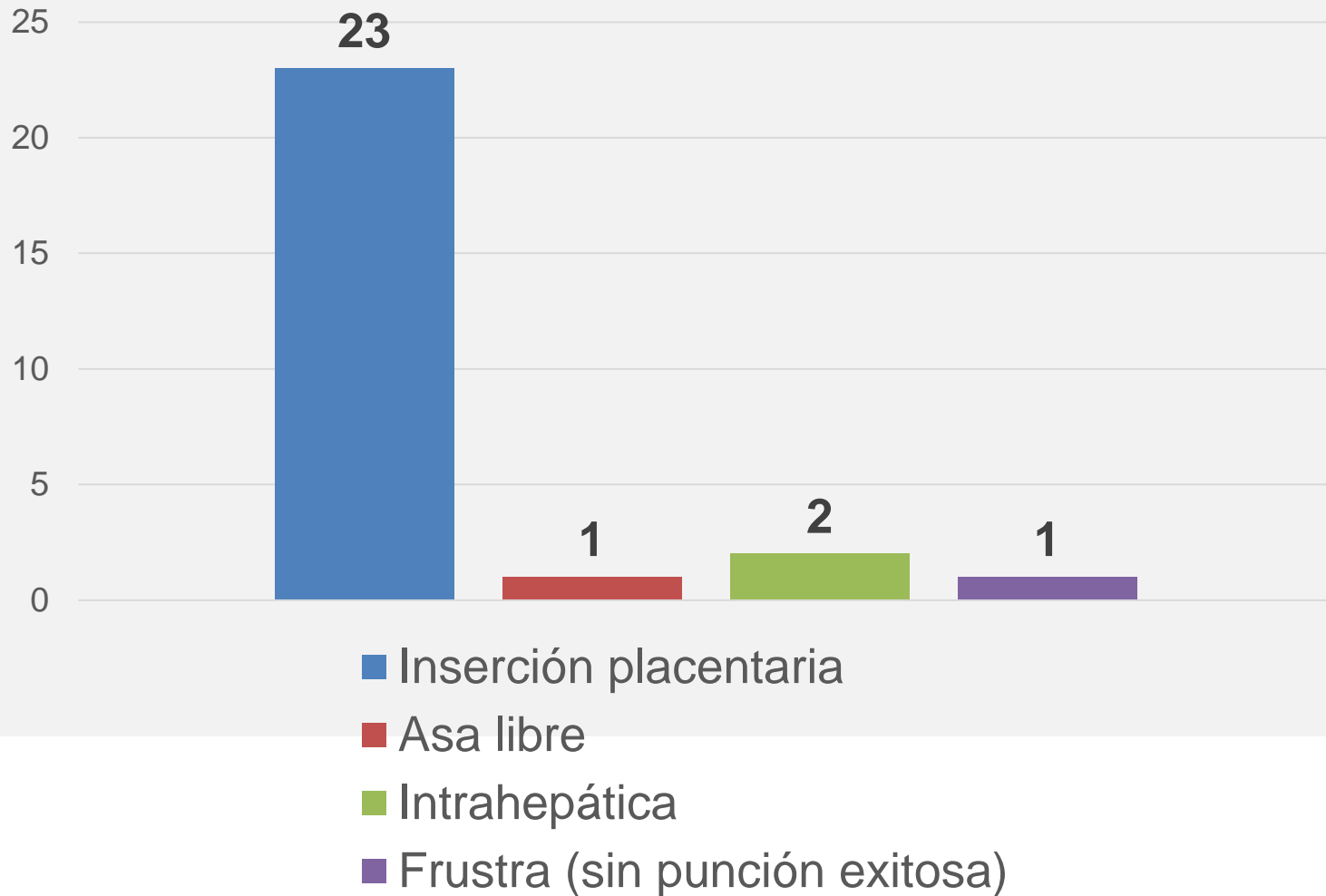
- 27 transfusiones
- **Edad gestacional:**
 - Promedio 28+3 semanas
 - Rango 21+0 a 34+2 semanas
- **Número de transfusiones por feto:**
 - Promedio 1,58
 - Mediana 1
 - Rango 1 a 5
- **Hematocrito pre transfusión:**
 - Promedio 22,8%
 - Rango 6,8% a 39,9%

Transfusiones intrauterinas según sospecha diagnóstica (n° pacientes)



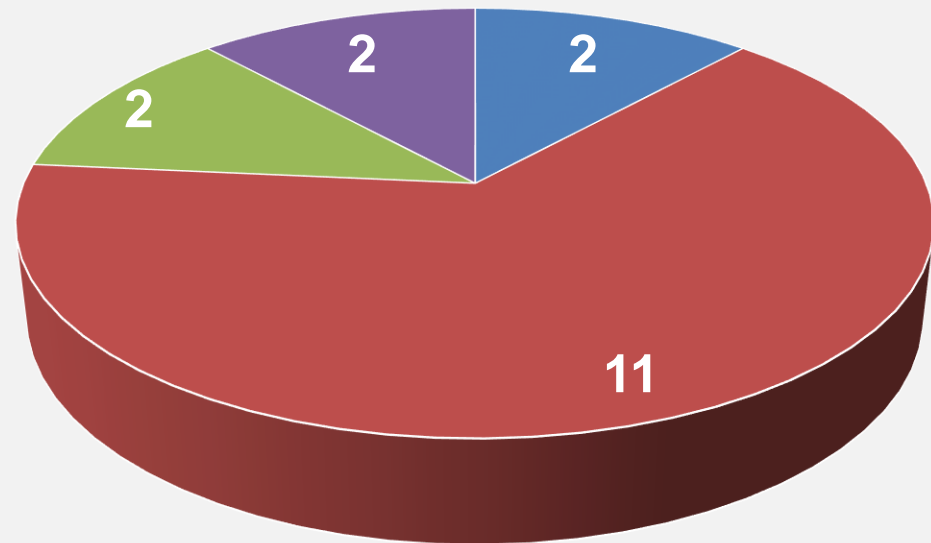
- Isoinmunización Rh
- STFF/SAP
- Sin Dg perinatal (Diseritropoyesis congénita tipo II)
- Sospecha Parvovirus sin confirmación
- Falso (+) Hidrops fetal no inmune (PVB19 - VHS 2 materno)

Transfusiones intrauterinas según sitio de punción (n° transfusiones)



Resultado obstétrico

- **15 RNV:**
 - 1 MNN a las 12 horas de vida
- **2 MFIU:**
 - EHP post transfusión 32+5 semanas
 - Hidrops fetal no inmune ¿VHS 2? 27+0 semanas



- MFIU
- Prematuros <34 sem
- Prematuros > 34 semanas
- RNT

Complicaciones observadas



- Trabajo de parto prematuro dentro de los primeros 7 días posterior a transfusión (2):
 - 28+5 semanas, asociado a DPPNI
 - 31+1 semanas
 - 7.4% del total de procedimientos**
- Corioamnionitis (1):
 - 29+2 semanas
 - 3.7% del total de procedimientos**
- Muerte fetal (1):
 - 32+5 semanas, inmediato post Tx
 - 3.7% del total de procedimientos**
 - 5,8% del total de fetos**

Transfusiones en Isoinmunización Rh



- 11 casos, 21 transfusiones en total
- Edad gestacional en la primera transfusión:
 - Promedio 28+6 semanas
 - Rango 23+2 a 34+2 semanas
- Número de transfusiones por feto:
 - Promedio 1,9
 - Rango 1 a 5
- Intervalo entre transfusiones:
 - Promedio 17 días
 - Rango 8 a 25 días
- Antecedente de EHP previa: 7 de 11 casos

Transfusiones en isoimmunización Rh



- 10 RNV
- Edad gestacional al parto:
 - Promedio 32+6 semanas
 - Rango 28+5 a 36+5 semanas
- 80% requirió recambio sanguíneo en las primeras 24 horas de vida
- 60% requirió transfusión de glóbulos rojos postnatal

Complicaciones en TIV reportadas en la literatura



- Accidente de cordón:
 - Ruptura
 - Espasmo
 - Taponamiento por hematoma
- Sobrecarga de volumen
- Corioamnionitis
- Ruptura prematura de membranas
- Parto prematuro
- Muerte fetal

Condiciones asociadas a muerte fetal en TIV



- Muerte fetal relacionada se reporta entre **0.9 y 4.9% por procedimiento**
- Asociada a:
 - Hidrops fetal
 - Edad gestacional temprana
 - Transfusión en asa libre de cordón
 - Punción arterial
 - Experiencia del operador
 - Severidad de la anemia fetal



Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures

C. ZWIERS¹, I. T. M. LINDENBURG¹, F. J. KLUMPER¹, M. DE HAAS^{2,3}, D. OEPKES¹ and I. L. VAN KAMP¹

¹Department of Obstetrics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ²Department of Red Blood Cell Serology, Sanquin Diagnostics, Amsterdam, The Netherlands; ³Department of Immunohematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

Table 2 Outcome and procedure-related complications after 1678 intrauterine intravascular blood transfusions (IUTs) in 589 fetuses with anemia caused by red-cell alloimmunization, according to study period in which procedure was performed

Outcome	1988–2000 (n = 255 fetuses/ 741 IUTs)	2001–2015 (n = 334 fetuses/ 937 IUTs)	OR (95% CI)	P
Survival (n (%))*	226 (88.6)	324 (97.0)	4.16 (2.0–8.7)	< 0.001
Procedure-related complication (n)	32	12		
Per fetus (n (%))†	25 (9.8)	11 (3.3)	0.31 (0.2–0.7)	0.001
Per procedure (n (%))†	25 (3.4)	11 (1.2)	0.34 (0.2–0.7)	0.003
Procedure-related PPROM (n)	1	1		
Per fetus (%)	0.4	0.3	0.76 (0.0–12.3)	1.000
Per procedure (%)	0.1	0.1	0.79 (0.0–12.7)	1.000
Procedure-related infection (n)	2	1		
Per fetus (%)	0.8	0.3	0.38 (0.0–4.2)	0.581
Per procedure (%)	0.3	0.1	0.40 (0.0–4.4)	0.587
Procedure-related emergency CS (n)	17	4		
Per fetus (%)	6.7	1.2	0.17 (0.1–0.5)	< 0.001
Per procedure (%)	2.3	0.4	0.18 (0.1–0.5)	< 0.001
Procedure-related loss (n)	12	6		
Per fetus (%)	4.7	1.8	0.37 (0.1–1.0)	0.053
Per procedure (%)	1.6	0.6	0.39 (0.1–1.0)	0.059

*Alive at discharge from tertiary center. †Actual number and rate (eight patients had two interrelated complications). CS, Cesarean section; OR, odds ratio; PPROM, preterm prelabor rupture of membranes.



Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures

C. ZWIERS¹, I. T. M. LINDENBURG¹, F. J. KLUMPER¹, M. DE HAAS^{2,3}, D. OEPKES¹
and I. L. VAN KAMP¹

¹Department of Obstetrics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ²Department of Red Blood Cell Serology, Sanquin Diagnostics, Amsterdam, The Netherlands; ³Department of Immunohematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

Table 3 Univariate analysis of characteristics of 34 intrauterine intravascular blood transfusions (IUTs) that were followed by severe procedure-related (PR) complications, compared with 1644 remaining procedures in 589 fetuses with anemia caused by red-cell alloimmunization

Characteristic	IUT with PR complication* (n = 34)	Remaining IUTs (n = 1644)	OR (95% CI)	P
Hydrops at IUT	7 (20.6)	231 (14.1)	1.6 (0.7–3.7)	0.315
GA at IUT (weeks)	31.1 (16.0 to 35.1)	29.9 (16.4 to 37.0)	—	0.411
Z-hemoglobin at IUT†	-7.4 (-12.2 to -3.6)	-6.8 (-11.7 to 1.4)	0.8 (0.7–1.0)	0.016
Fetal paralysis	23 (67.6)	1440 (87.6)	0.2 (0.1–0.5)	0.001
Procedure access site				
Liver	6 (17.6)	546 (33.2)	0.4 (0.2–1.0)	0.065
Placental cord insertion	11 (32.4)	787 (47.9)	0.5 (0.3–1.1)	0.083
Transamniotic 'free loop'	10 (29.4)	270 (16.4)	2.1 (1.0–4.5)	0.060
Artery	4 (11.8)	20 (1.2)	10.8 (3.5–33.6)	0.001
Intraperitoneal	0 (0)	13 (0.8)	—	1.000
Other‡	3 (8.8)	8 (0.5)	19.8 (5.0–78.2)	0.001
Unsuccessful IUT	3 (8.8)	30 (1.8)	5.2 (1.5–18.0)	0.027

Data are given as *n* (%) or median (range). *Procedures followed by fetal distress resulting in emergency Cesarean section within 24 h or fetal death. †Number of SDs from median concentration for gestational age (GA). ‡Unknown vessel, heart, chorionic vein. OR, odds ratio.

Experiencia nacional



Resultado neonatal e infantil de niños con y sin transfusión intrauterina por isoimmunización Rh durante el embarazo

Alvaro Sepúlveda-Martínez¹, Jorge Figueroa P.², Gustavo Rencoret P.², Mauro Parra-Cordero^{1,2}.

- Estudio retrospectivo caso-control
- Se analizan todos los embarazos controlados por isoimmunización anti Rh-D en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Clínico de la Universidad de Chile durante los años 2004 al 2009.
- El 39% de las pacientes sensibilizadas (9/23) requirió al menos una TIU (mediana de 2, rango de 1 a 7)
- Evaluación de morbilidad neonatal y postnatal.
- No se reporta tasa de complicaciones.

Tabla I
RESULTADOS PERINATALES EN EMBARAZOS CON ISOINMUNIZACIÓN RH

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

[†] Mann Whitney U. [‡] Chi cuadrado. TIU: transfusión intrauterina. EG: edad gestacional.

Gracias

