



## Anemia hemolítica fetal rápidamente progresiva en el pretérmino tardío: reporte de caso

### Rapidly progressive fetal hemolytic anemia in the late preterm: case report and literature review.

Oswaldo Tipiani-Rodríguez,<sup>1</sup> Hugo Rosales-Cerrillo,<sup>1</sup> Hernán Segundo Arévalo-Ruiz,<sup>1</sup> Víctor Garay-Gutiérrez,<sup>2</sup> Fernando Aburto-Pitot,<sup>2</sup> Lucy Johanna Hinojosa-Andía<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La isoimmunización Rh es el principal factor de riesgo de anemia fetal. Cuando ésta es moderada o severa la transfusión intrauterina antes de las 34 semanas, y el nacimiento del feto luego de las 37, son las opciones de tratamiento más aceptadas.

**CASO CLÍNICO:** Paciente de 29 años, con 34 semanas de embarazo, con antecedentes de tres gestaciones que terminaron en dos partos y una cesárea e isoimmunización Rh con secuela neurológica por anemia hemolítica. Hallazgo de Coombs indirecto positivo 1/512 y velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media de 57 cm/s. Registro cardiotocográfico reactivo y seguimiento ambulatorio semanal. Retornó a Urgencias debido a la percepción de contracciones uterinas esporádicas. El feto se encontró con 140 lpm, peso de 2760 g y cuantificaciones correspondientes a anemia leve. La cordocentesis reportó Hb = 7.7 g/dL; "O" Rh (+). El embarazo terminó mediante cesárea con el nacimiento de una niña de 2702 g, Apgar 9/9, hemoglobina neonatal de 7.9 y 7 g/dL, bilirrubina total de 6.8 y 10.71 mg/dL (a las 4 y 7 horas después del nacimiento). Se efectuó exanguinotransfusión en dos oportunidades por anemia recidivante, fototerapia intensiva durante 5 días, fue dada de alta a los 25 días.

**CONCLUSIONES:** Es importante analizar y cuantificar los riesgos de prolongar el embarazo más allá de las 34 semanas y aplicar transfusión intrauterina *versus* interrumpirlo y continuar el tratamiento de forma extrauterina; después de las 35 semanas los riesgos de los procedimientos superan los del parto pretérmino.

**PALABRAS CLAVE:** Isoimmunización Rh; transfusión intrauterina; anemia hemolítica; contracciones uterinas; cordocentesis; cesárea.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Rh isoimmunization is the main risk factor for fetal anemia. When this is moderate or severe intrauterine transfusion before 34 weeks, and the birth of the fetus after 37, are the most accepted treatment options.

**CLINICAL CASE:** A 29-year-old patient, 34 weeks pregnant, with a history of three pregnancies that ended in two deliveries and a C-section and Rh isoimmunization with neurological sequelae due to hemolytic anemia. Finding of positive indirect Coombs 1/512 and VPS-ACM = 57 cm/s. Reagent cardiotocographic record and weekly ambulatory follow-up. He returned to the Emergency Department due to the perception of sporadic uterine contractions. The fetus was found with 140 bpm, weight of 2760 g and quantifications corresponding to mild anemia. The cordocentesis reported Hb = 7.7 g/dL; "O" Rh (+). The pregnancy was terminated by caesarean section with the birth of a girl of 2702 g, Apgar 9/9, neonatal hemoglobin of 7.9 and 7 g/dL, total bilirubin = 6.8 and 10.71 mg/dL (at 4 and 7 hours after birth). Exchange transfusion was performed twice due to recurrent anemia, intensive phototherapy for 5 days, and was discharged after 25 days.

<sup>1</sup> Ginecoobstetra.

<sup>2</sup> Neonatólogo.

Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren (EsSalud), Lima, Perú.

<sup>3</sup> Hematóloga, consultora en Hematología Guidepoint, Francia.

**Recibido:** junio 2018

**Aceptado:** septiembre 2018

#### Correspondencia

Oswaldo Tipiani Rodríguez  
oswaldos5tipi@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Tipiani-Rodríguez O, Rosales-Cerrillo H, Arévalo-Ruiz HS, Garay-Gutiérrez V, Aburto-Pitot F, Hinojosa-Andía LL. Anemia hemolítica fetal rápidamente progresiva en el pretérmino tardío: reporte de caso. Ginecol Obstet Mex. 2018 noviembre;86(11):749-754. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v86i11.2392>

**CONCLUSIONS:** It is important to analyze and quantify the risks of prolonging a pregnancy beyond 34 weeks and apply intrauterine transfusion versus interrupting it and continuing the treatment extrauterine; After 35 weeks, the risks of the procedures surpass those of preterm delivery.

**KEYWORDS:** Rh isoimmunization; Intrauterine transfusion; Hemolytic anemia; Uterine contractions; Cordocentesis; Caesarean section.

## ANTECEDENTES

Si bien la anemia hemolítica por isoimmunización Rh ha sido virtualmente erradicada de países con altos ingresos debido a una efectiva cobertura en la prevención primaria, en los países en vías de industrialización aún representa un serio problema.<sup>1</sup> El 14% de las mujeres Rh (-) tendrá anticuerpos en los primeros seis meses posparto o durante su siguiente embarazo con feto Rh (+) y, aproximadamente, 29% tendrá hiperbilirrubinemia severa, que es más grave que la debida a otras causas de ictericia, con riesgo de daño neurológico potencialmente irreversible.<sup>2</sup>

Si ante la anemia fallan los mecanismos compensatorios fetales sobreviene el hidrops y puede ocurrir la muerte intraútero.<sup>3</sup> Por tanto, la vigilancia estricta es perentoria para indicar el parto o una transfusión intrauterina, teniendo en cuenta que, incluso esta última puede suprimir la eritropoyesis y producir anemia severa de inicio tardío.<sup>4</sup> Los supervivientes pueden experimentar complicaciones de mediano y largo plazo: alteraciones en la función y morfología cardíaca<sup>5</sup> o lesión cerebelar, sobre todo en fetos de 24 a 32 semanas.<sup>6</sup>

La pronta detección de la anemia fetal mejora el pronóstico. Por fortuna, su nivel tiene buena correlación con la velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media debido a la vasodilatación cerebral secundaria a hipoxia<sup>7</sup> pero, sobre todo,

a la reducción de la viscosidad, por el descenso del hematocrito.<sup>8</sup> Este método no invasivo ha superado ampliamente a la amniocentesis.<sup>9</sup> Un valor de 1.5 múltiplos de la mediana (MoM) se considera indicativo de anemia fetal severa y se debe valorar la transfusión intrauterina si se confirma el cuadro con una muestra de sangre fetal.<sup>10</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente de 29 años, con 34, 6/7 semanas de embarazo por ecografía del primer trimestre, con control prenatal adecuado. Antecedentes de tres embarazos, dos partos y una cesárea indicada por anemia por isoimmunización Rh y secuela neurológica por anemia hemolítica. La paciente acudió a Urgencias del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Lima, Perú a control ecográfico por hallazgo de Coombs indirecto positivo 1/512. La velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media reportó 57 cm/s (**Figura 1**); se efectuó un registro cardiotocográfico que se calificó reactivo (**Figura 2**) e indicó continuar el seguimiento ambulatorio semanal. Al siguiente día la paciente retornó a Urgencias debido a contracciones uterinas esporádicas y “porque no estaba tranquila respecto del bienestar de su hijo”. El examen físico no aportó información relevante. El feto registró 140 latidos por minuto, con peso de 2760 g (percentil 54); IP ACM = 1.69 (> P5); IP Aumb = 0.8 (< P95) y velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media de 70, 72, 73 cm/s (tres medidas consecutivas

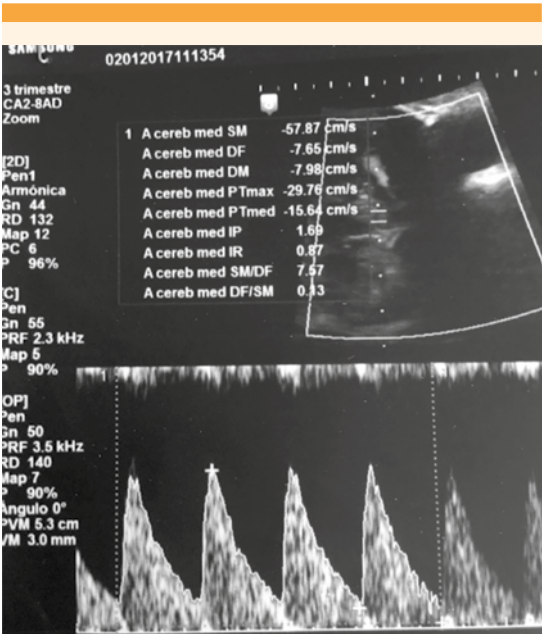


Figura 1. Primera medición de la velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media (VPS-ACM= 57 mc/s).

que equivalen a 1,43 MoM correspondiente a una anemia leve; **Figura 3**). Previa firma de un consentimiento informado se decidió la cordocentesis para muestreo de sangre fetal, con la técnica de manos libres, en la inserción del cordón en la placenta anterior con una aguja de

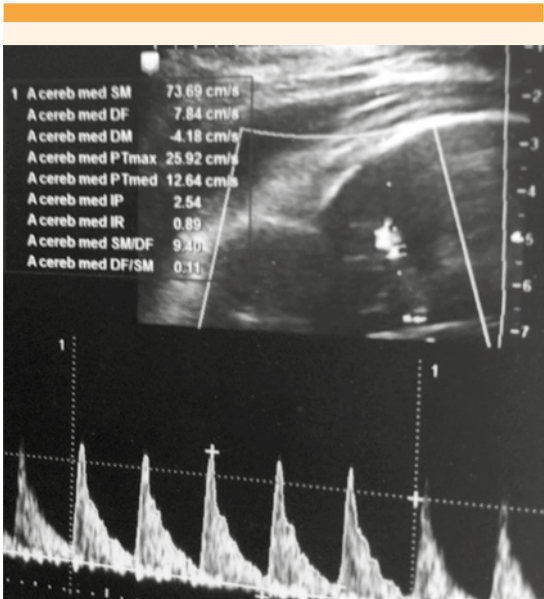


Figura 3. Segunda medición de la velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media (VPS-ACM= 73 mc/s).

21 G, con éxito al primer intento. Se extrajeron 5 mL de sangre de la vena umbilical, descartando los primeros 2 para reducir el riesgo de contaminación materna y se envió la muestra para hemoglobina, grupo sanguíneo y coombs directo.<sup>7, 9, 10, 11</sup> Los resultados fueron hemoglobina:

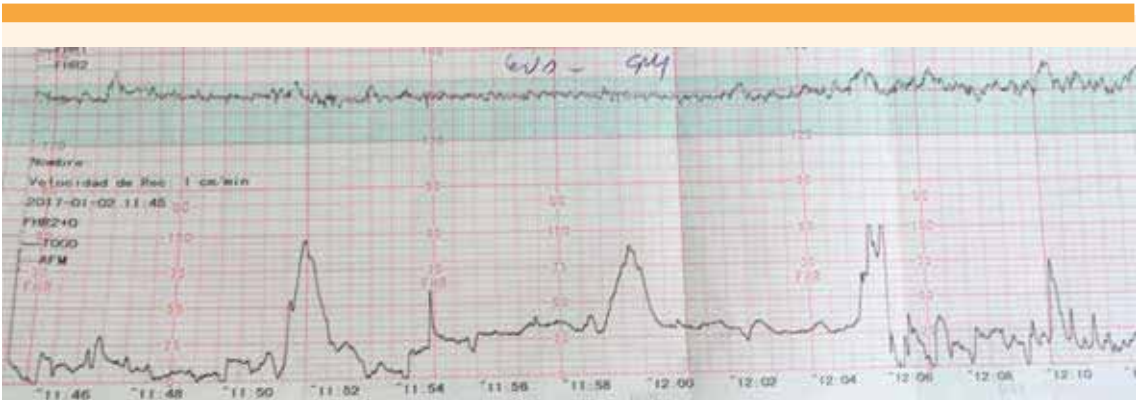


Figura 2. Cardiotocografía.

7.7 g/dL; grupo sanguíneo "O" Rh (+) y coombs positivo. Se decidió terminar el embarazo por cesárea con el nacimiento de un feto femenino de 2702 g, Apgar 9/9, hemoglobina neonatal 7.9 y 7 g/dL, con bilirrubina total 6.8 y 10.71 mg/dL (a las 4 y 7 horas después de nacimiento, respectivamente). Ingresó a cuidados intensivos para exanguinotransfusión en dos oportunidades por anemia recidivante. Recibió fototerapia intensiva durante 5 días. Requirió tratamiento para bronquiolitis, con buena evolución y fue dada de alta a los 25 días.

## DISCUSIÓN

Se reporta un caso de anemia fetal por isoinmunización Rh a las 35 semanas de embarazo que se evaluó mediante la medición de la velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media que indicó anemia leve, pero que al muestreo sanguíneo fetal por cordocentesis tuvo un grado de anemia que requirió exanguinotransfusión en el periodo neonatal.

La cordocentesis tiene objetivos diagnósticos y terapéuticos y, entre éstos, el muestreo sanguíneo por sospecha de anemia fetal es la indicación más frecuente.<sup>12</sup> En el caso aquí comunicado se efectuó con este fin y la sospecha fue correcta: el feto tenía anemia moderada que evolucionó a severa en cuestión de horas.

La velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media detecta la anemia fetal, independientemente de su causa;<sup>13</sup> su exactitud es muy aceptable, con una sensibilidad que varía entre 75 y 100%, con tasas de falsos positivos de entre 12-18%.<sup>9,14,15,16</sup> Todos estos estudios expresan el valor de la prueba en todos los periodos del embarazo, y los estudios acerca del rendimiento de la velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media en embarazos de más de 34 semanas son limitados. Por ejemplo, Maisonneuve, en una cohorte de 169 embarazadas entre las 34 a

37 semanas, encontró que la sensibilidad para predecir anemia moderada a severa fue solo de 63%; con 46.9% y 7.3% de falsos positivos y negativos, respectivamente.<sup>17</sup> Existe la alternativa de realizar amniocentesis y espectrofotometría del líquido amniótico a 450 nm en estas semanas de embarazo, pero es una técnica de la que no se dispone en Perú.

Un concepto importante es vigilar la tendencia del incremento de las mediciones de la velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media, más que el uso de un valor único para decidir la cordocentesis<sup>1,11,17</sup> al igual que el hidrops<sup>9,18</sup> o la gran concentración de anticuerpos.<sup>1</sup> Esto, debido al conocimiento de muchos reportes que señalan que la anemia es más grave y que se inicia 8-10 semanas más temprano que en el embarazo previo en mujeres embarazadas con antecedente de isoinmunización.<sup>1,7</sup> Por ejemplo, en una serie de casos, 5 de 35 fetos con anemia severa se habrían pasado por alto si sólo se hubiese tomado en cuenta el valor de la velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media para efectuar una cordocentesis.<sup>1</sup> En nuestro caso, el componente hemolítico tuvo un comportamiento en galope, que empeoró en cuestión de horas, incluido el periodo neonatal. Este tipo de evolución se explica por el hecho de que la hemólisis no se soluciona con el nacimiento sino que la enfermedad permanece activa por la función citotóxica y humoral; y, este comportamiento puede persistir hasta requerir exanguinotransfusión. Por tanto, en este caso, la decisión para el muestreo se enmarcó en el entendimiento de este comportamiento dinámico del problema hemolítico (la tendencia al incremento de la velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media, la alta concentración de anticuerpos y el antecedente de la enfermedad en el embarazo previo) más que en una sola medida ecográfica.

Las metas de la transfusión intrauterina se dirigen a evitar la prematuridad y la entrega de un neo-



nato sin anemia o con una leve.<sup>11,18</sup> De hecho, la necesidad de fototerapia es menor en los neonatos que reciben transfusión intrauterina.<sup>19</sup> Por consiguiente, existen estudios que apoyan el acceso invasivo entre las 34 y 37 semanas.<sup>20</sup> También existen reportes de casos de bradicardia fetal severa que requirieron cesárea de urgencia<sup>1</sup> (6 en más de 34 semanas con fetos que, afortunadamente, supervivieron), y de óbito fetal a las 37 semanas a 7 días de haber recibido una transfusión intrauterina.<sup>21</sup> Klumper reportó 9 muertes neonatales, 4 de ellas de fetos de más de 34 semanas, 2 con hidrops (condición que les confiere peor pronóstico), y 2 que fallecieron en las siguientes 24 horas después del procedimiento, quienes, de acuerdo con los autores, se habrían beneficiado con el parto.<sup>22</sup>

Con base en esas experiencias decidir la transfusión intrauterina a más de 34 semanas de embarazo debe hacerse siempre y cuando se cuantifiquen sus riesgos y beneficios en comparación con los del parto prematuro y la morbilidad por la anemia e hiperbilirrubinemia que implica. Esta decisión debe tomarse con fundamento en una alta sospecha clínica, los resultados de estudios previos<sup>11</sup> y la facilidad técnica con la que se cuente. Algunos especialistas recomiendan efectuarla si las condiciones son favorables, como en el caso de placenta anterior; pero si la paciente es obesa o si sólo puede accederse a un asa libre, es preferible optar por el parto.<sup>17</sup> Pero, en general, la opinión de los expertos es que se lleve a cabo sólo hasta las 35 semanas, debido a que más allá de este límite los riesgos de una transfusión intrauterina superan a los del parto.<sup>8,11,23</sup>

Puede concluirse que: 1) la cordocentesis mantiene su vigencia, sobre todo para el muestreo de sangre fetal para descartar la anemia y su realización, de ser necesaria, no debe postergarse. 2) Los problemas obstétricos son dinámicos y, en este caso, el comportamiento hemolítico no pue-

de enmarcarse solo en la medida de un valor de la velocidad pico sistólica de la arteria cerebral media. 3) La decisión de transfundir intraútero o indicar un parto debe tomarse en forma individualizada, considerando los riesgos y beneficios de ambas decisiones, pero, de acuerdo con la opinión de expertos la transfusión intrauterina no debe indicarse más allá de las 35 semanas.

Es importante analizar y sopesar los riesgos de prolongar el embarazo más allá de las 34 semanas aplicando una transfusión intrauterina en vez de terminarlo para continuar con el tratamiento extrauterino porque más allá de las 35 semanas los riesgos de estos procedimientos superan, por mucho, a los de un parto pretérmino.

## REFERENCIAS

1. Sainio S, et al. Diagnosis and treatment of severe hemolytic disease of the fetus and newborn: a 10-year nationwide retrospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 383-90. <https://doi.org/10.1111/aogs.12590>
2. Zipursky A, et al. Impact of Rhesus disease on the global problem of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2015;20:2-5. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.12.001>
3. Zwiars C, et al. Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn -review on current management and outcome. *Expert Review of Hematology* 2017;10(4): 337-344. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1305265>
4. Fillon G, et al. Severe late onset anaemia following intrauterine transfusion. *Br J Hosp Med (Lond)* 2016; 77: Sup10, 600-601. <https://doi.org/10.12968/hmed.2016.77.10.600>
5. Wallace AH, et al. Long-term cardiovascular outcome following fetal anaemia and intrauterine transfusion: a cohort study. *Arch Dis Child* 2017; 102:40-45. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-310984>
6. Simonazzi G, et al. Fetal cerebellar damage in fetuses with severe anemia undergoing intrauterine transfusions. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:389-92. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.1001973>
7. Dipika D. Intrauterine Transfusion. *J Fetal Medicine* 2016;3:13-17. <https://doi.org/10.1007/s4055>
8. Suresh S. Diagnosis and Management of Fetal Anemia. In: *Principles of Critical Care in Obstetrics*, 2016. Volume II. Editors: Alpesh Gandhi Narendra Malhotra Jaideep Malhotra Nidhi Gupta Neharika Malhotra Bora. [https://doi.org/10.1007/978-81-322-2686-4\\_38](https://doi.org/10.1007/978-81-322-2686-4_38)



9. Berry S.M, et al. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:170-80. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.07.014>
10. Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:256-68. <https://doi.org/10.1002/uog.15945>
11. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: The fetus at risk for anemia-diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212: 697-710. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.059>
12. Agarwal N. Cordocentesis. *J Fetal Med* 2016;3:71-75. doi: 10.1007/s40556-016-0083-1.
13. Bellussi F, et al. Diagnosis of Severe Fetomaternal Hemorrhage with Fetal Cerebral Doppler: Case Series and Systematic Review. *Fetal Diagn Ther* 2017;41:1. <https://doi.org/10.1159/000446109>
14. Mari G, et al. Noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med*. 2000; 342(1): 9-14. doi: 10.1056/NEJM200001063420102
15. Scheier M, et al. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23: 432-36. doi: 10.1002/uog.1010
16. Oepkes D, et al. Doppler Ultrasonography versus Amniocentesis to Predict Fetal Anemia. *N Engl J Med*. 2006; 355:156-64. doi: 10.1056/NEJMoa052855
17. Maisonneuve E, et al. Accuracy of Middle Cerebral Artery Doppler Assessment between 34 and 37 Weeks in Fetuses with Red Cell Alloimmunization. *Fetal Diagn Ther* 2017;42(3):225-31. doi: 10.1159/000456661.
18. Zwiers C, et al. Intrauterine transfusion for fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: 14 years experience in Leuven. *Facts Views Vision Obgyn* 2015; 7:129-36. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1305265>
19. Grijalva J, et al. Neonatal liver physiology. *Seminars in Pediatric Surgery* 2013; 22: 185-89. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2013.10.006>
20. De Boer IP, et al. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 98:54. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.05.030>
21. Tiblad E, et al. Procedure-Related Complications and Perinatal Outcome after Intrauterine Transfusions in Red Cell Alloimmunization in Stockholm. *Fetal Diagn Ther* 2011;30:266-73. <https://doi.org/10.1159/000328683>
22. Klumper FJ, et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:91-96. [http://dx.doi.org/10.1016/S0301-2115\(00\)00430-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-2115(00)00430-9).
23. New H, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *BRJH* 2016;175:784-828. <https://doi.org/10.1111/bjh.14233>

### Puntaje para mantener la vigencia

El Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia otorga puntos para la vigencia de la certificación a los ginecoobstetras que envíen, a la página web del Consejo, un comentario crítico de un artículo publicado en la revista GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO. El comentario deberá tener mínimo 150 y máximo 500 palabras.