



Recibido: 13 de agosto de 2010

Aceptado: 14 de septiembre de 2010

Mortalidad perinatal y morbilidad materna asociada al síndrome de transfusión feto-feto sin tratamiento intrauterino. Necesidad de un programa de cirugía fetal

Guadalupe María Pérez-Borbón,* Edgar Hernández-Andrade,* Jesús Andrés Benavides-Serralde,†
Mario E Guzmán-Huerta,‡ Lizbeth Camargo-Marín,‡ Rocío López Carmona,*
Javier Mancilla-Ramírez§

* Subdirección de Investigación Clínica.

† Departamento de Medicina Materno-Fetal.

§ Dirección General, Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la morbilidad materna y perinatal del síndrome de transfusión feto-fetal (STFF) cuando no se realiza tratamiento intrauterino. **Métodos:** Se evaluaron 15 embarazos gemelares monocoriales biamnióticos (MC/BA) complicados con STFF en el periodo comprendido entre 1998-2008. Se registró la edad gestacional de referencia, la gravedad del STFF, la duración del embarazo posterior al diagnóstico, la mortalidad fetal y la morbilidad materna. Se revisó también la edad gestacional y sobrevida al nacimiento, las complicaciones y sobrevida neonatal y las complicaciones neurológicas a largo plazo. **Resultados:** El STFF que no recibe tratamiento intrauterino está asociado a un 61% de mortalidad fetal o neonatal. El 16% de los sobrevivientes presentará algún tipo de daño neurológico. Únicamente el 35% de todos los fetos será dado de alta en buenas condiciones y sin complicaciones a largo plazo. El 26.6% de las madres desarrollarán algún tipo de complicación incluyendo: enfermedad hipertensiva asociada al embarazo, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis y desprendimiento prematuro de placenta normoinserta. **Conclusión:** La alta prevalencia de complicaciones perinatales y maternas en el STFF sugiere la implementación del tratamiento intrauterino para esta patología.

Palabras clave: Síndrome de transfusión feto-fetal, embarazo gemelar monocorial, mortalidad, morbilidad perinatal.

ABSTRACT

Aim: To evaluate morbidity and mortality associated with not treated twin-to-twin transfusion syndrome. **Methods:** Fifteen (15) monochorionic biamniotic twin pregnancies complicated with twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) were evaluated during the period between 1998-2008. Gestational age at referral, TTTS severity, duration of pregnancy after TTTS diagnosis, fetal mortality and maternal morbidity were registered. In addition, gestational age at delivery, neonatal complications, neonatal survival and long term neurodevelopment were also recorded. **Results:** Non treated TTTS was associated with 61% risk of fetal or neonatal mortality. Approximately 16% of survivors presented a long term abnormal neurodevelopment. Only 35% of fetuses were sent home in good conditions and did not develop long term neurological complications. A high percentage (26.6%) of pregnant women presented associated complications as: pregnancy induced hypertension, premature rupture of membranes, chorioamnionitis and placental abruption. **Conclusion:** In no treated TTTS, there was a high prevalence of maternal, fetal and neonatal complications. These findings suggest the implementation of intrauterine treatment for this condition.

Key words: Twin-twin transfusion syndrome, monochorionic biamniotic twin pregnancy, morbidity, mortality.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de transfusión feto-feto (STFF) se presenta en el 33% de todos los embarazos monocoriales biamnióticos (MC/BA).¹ El 20-30% de todos los STFF son casos severos y en ellos la mortalidad perinatal varía entre 40 y 90% en relación al centro hospitalario en donde se realice la vigilancia.^{2,3} La presencia del STFF está asociada al paso de sangre de un feto al otro a través de las anastomosis vasculares placentarias. De los tres tipos de anastomosis, las arteriovenosas o unidireccionales son las que con mayor frecuencia se observan en la patogenia del STFF. El paso de sangre en un solo sentido de un feto al otro ocasiona diferencias en el líquido amniótico, tamaño de las vejigas y en los parámetros hemodinámicos entre los gemelos.^{4,5} La morbimortalidad en los embarazos MC/BA con STFF no sólo se debe a las comunicaciones vasculares sino al alto riesgo de parto pretérmino por el polihidramnios generado en el gemelo receptor. Ambas condiciones —STFF y prematuridad— aumentan de forma muy importante el riesgo perinatal. Con la intención de justificar la implementación del tratamiento intrauterino para la corrección del STFF, se evaluó la morbilidad perinatal y materna asociada a casos con STFF los cuales no recibieron tratamiento intrauterino, pero que fueron atendidos en un centro hospitalario con experiencia en el manejo de embarazos de alto riesgo y de recién nacidos prematuros.

MÉTODOS

Se analizaron todas las pacientes con diagnóstico de embarazo gemelar monocorial biamniótico con

diagnóstico de STFF evaluadas en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, en el periodo comprendido entre 1998-2008. El diagnóstico de STFF se basó en la discrepancia de líquido amniótico entre ambos fetos (polihidramnios/oligohidramnios) y en el tamaño de las vejigas (aumentado en el receptor y ausente en el donante).⁶ Durante el periodo de estudio no se utilizaba la ultrasonografía Doppler en la evaluación del embarazo gemelar.

Se registraron los siguientes parámetros: edad materna, semanas de gestación al momento del diagnóstico, motivo de envío, confirmación, hallazgos ultrasonográficos al momento del diagnóstico, evolución del STFF, complicaciones obstétricas maternas y necesidad o no de tratamiento, duración de la gestación posterior a su ingreso, presencia o desarrollo de hidrops, muerte fetal, motivo del nacimiento, edad gestacional y características al nacimiento, mortalidad y morbilidad neonatal y condiciones de egreso. A todos los neonatos se les citó para seguimiento a los seis meses y al año para valoración del desarrollo. Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de resultados.

RESULTADOS

Se identificó un total de 15 casos; las características del grupo estudiado se presentan en el cuadro I. En el 66% de los casos se sospechó STFF por la presencia de polihidramnios en el saco de uno de los gemelos y en el 35% restante por la disminución de líquido en uno de los gemelos o por la discrepancia de líquidos entre ambos fetos. En 11/15 casos el diagnóstico se realizó antes de la semana 24, pero sólo en

Cuadro I. Características del grupo estudiado al ingreso y al momento del nacimiento.

| | |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Edad gestacional al diagnóstico (semanas + días; mediana, rango) | 20+1 (19+4 a 28+1) |
| Índice de líquido amniótico en el gemelo receptor (cm; mediana, rango) | 37 (14 - 57) |
| Desarrollo de hidrops (No. [%]) | 5/28 fetos (17.8) |
| Edad gestacional al nacimiento (semanas + días; mediana, rango) | 28+3 (22+6 - 34+2) |
| Nacidos vivos (No. [%]) | 18 / 28 (64.2) |
| Óbitos (No. [%]) | 10/28 (35.8) |
| 8 receptores, 2 donantes | |
| Cesáreas (No. [%]) | 10/14 (71.4) |
| Partos eutócicos (No. [%]) | 4/14 (28.5) |

Cuadro II. Características maternas y complicaciones durante la gestación.

| | | |
|------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Primigesta (No. [%]) | 4 / 15 (26) | |
| Secundigesta (No. [%]) | 6 / 15 (40) | |
| Multigesta (No. [%]) | 5 / 15 (33) | |
| Complicaciones | 4 / 15 (26.6) | |
| | | <ul style="list-style-type: none"> • RPM + Corioamnionitis + preeclampsia severa + edema agudo pulmonar • DPPNI + hemorragia obstétrica + histerectomía obstétrica • Preeclampsia leve • Eclampsia |

RPM, ruptura prematura de membranas; DPPNI, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.

tres antes de la semana 20. El seguimiento se realizó semanalmente hasta la resolución del embarazo.

En el *cuadro II* se muestran las características maternas y sus complicaciones durante el embarazo. El 26.6% de las pacientes presentó algún tipo de complicación de la gestación, como enfermedad hipertensiva asociada al embarazo o ruptura prematura de membranas.

Diez fetos murieron *in útero* (ocho receptores y dos donantes) o fueron considerados como tal por la extrema prematuridad al nacimiento (un solo caso de 21 semanas, ambos gemelos nacieron vivos; pero fallecieron en el periodo neonatal inmediato). Cinco fetos receptores desarrollaron hidrops durante el tiempo de vigilancia y cuatro murieron *in útero*. En todos ellos se decidió el nacimiento inmediato del gemelo sobreviviente por el riesgo de muerte del co-gemelo. En un caso, la muerte de uno de los gemelos llevó a la muerte del segundo en un plazo aproximado de 36 horas. Sin embargo en dos embarazos se presentó la muerte del gemelo receptor, pero el gemelo donante no mostró alteraciones y se decidió continuar con el embarazo.

No todos los casos se resolvieron por cesárea. En tres casos en los cuales se consideró que por la prematuridad, la cesárea no aumentaba las posibilidades de sobrevida, se decidió el nacimiento por vía vaginal. También en una paciente que acudió en franco trabajo de parto y con presentación cefálica de ambos fetos se ofreció vía vaginal. En las características del recién nacido (*Cuadro III*) se observó una diferencia significativa en el peso al nacimiento entre receptores y donantes.

La morbilidad neonatal se presenta en el *cuadro IV*. Todos los neonatos fueron ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en donde todos presen-

Cuadro III. Características al nacimiento de los gemelos.

| | Receptor (n = 6) | Donante (n = 12) |
|-------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Peso al nacer (g [media, DS]) | 1,287.8 (629.6) | 830.6 (577.2) |
| Apgar al minuto (mediana, rango) | 4 (1-6) | 1 (1-8) |
| Apgar a los 5 minutos (mediana, rango) | 6 (1-9) | 3 (1-9) |

taron complicaciones menores y el 60% complicaciones mayores. Seis neonatos fallecieron durante la etapa neonatal (*cuadro V*): cinco donantes y un receptor; la causa del fallecimiento se adjudicó a la prematuridad extrema. El seguimiento postnatal fue posible realizarlo en siete casos, de los cuales dos presentaron una puntuación significativamente baja en la escala motora y auditiva.

Los resultados perinatales generales son: sobrevidentes dados de alta 12/28 (42%) y sobrevidentes con algún grado de daño neurológico 2/12(16%). Sólo 10/28 (35%) fetos fueron dados de alta en buenas condiciones y sin daño posterior.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que el STFF sin recibir tratamiento intrauterino se asocia a un 61% de mortalidad fetal o neonatal, y que en

aquellos que sobreviven, aproximadamente un 16% desarrollará algún tipo de daño neurológico. Sólo el 35% de todos los fetos será dado de alta en buenas condiciones y sin secuelas neurológicas. El 30% de las madres desarrollará algún tipo de complicación, siendo la más frecuente la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo (75%). Estos resultados obtenidos en un centro de alta especialidad podrían variar en centros que no cuenten con una Unidad de Terapia Neonatal Experimental.

Nuestros resultados coinciden con lo existente en la literatura.^{2,3,7} Es de esperar que la variación reportada de morbitmortalidad perinatal del 40 al 90% dependa de la experiencia del centro tratante. A pesar de que nuestros resultados determinan un riesgo de mortalidad fetal y neonatal del 61%, es prudente considerar que en centros con menores recursos la mortalidad puede ser mayor.

¿Por qué se incrementa la morbilidad en los embarazos con STFF no tratados? La base de las complica-

ciones se ha relacionado con las conexiones vasculares placentarias. Cuando ocurre la muerte de un gemelo se puede presentar daño neurológico, renal y en otros sistemas en el gemelo sobreviviente.⁸ Esto se debe a la rápida caída en la presión sanguínea del feto óbito seguido de una exanguinotransfusión del feto vivo hacia el gemelo óbito, desarrollando hipotensión grave, isquemia, daño cardiaco, cerebral y renal en el gemelo superviviente. Sin embargo, la muerte de uno de los gemelos no siempre es necesaria para que se produzca daño. Béjar y colaboradores⁹ describen la presencia de necrosis cerebral antenatal en el 30% de los gemelos monocoriónicos nacidos antes de las 36 semanas, comparado con el 3.3% de los gemelos biciplásicos. De los 12 gemelos afectados en su serie, sólo dos presentaron muerte de un gemelo, mientras que en el resto ambos fetos habían sobrevivido. En cuatro casos ambos gemelos presentaron algún tipo de lesión renal y cerebral.⁹ Esto sugiere que se pueden presentar episodios de hipotensión en uno o ambos

Cuadro IV. Morbilidad y mortalidad neonatal (n =18).

| | |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Complicaciones neonatales (menores) | Síndrome de adaptación pulmonar Reflujo gastroesofágico Hiperbilirrubinemia Insuficiencia tricuspidea |
| Complicaciones neonatales (mayores) | Hemorragia intraventricular Sepsis Falla orgánica múltiple Neumonía Enterocolitis necrosante Síndrome de dificultad respiratoria Displasia broncopulmonar Colestasis intrahepática Miocardiopatía hipertrófica Enfermedad por reflujo gastroesofágico |
| Muerte neonatal (No.) | 6 de 18 fetos (33.3%) 5 donantes y 1 receptor |
| Egresados vivos (No.) | 12/18 neonatos y 12/28 del total 7 donantes y 5 receptores |
| Desarrollo neurológico de 7 de 12 egresados vivos | 5 normal (3 receptores y 2 donadores) 2 anormal (ambos receptores) |

fetos que lleven a un desbalance hemodinámico y al daño tisular. Esto explica el por qué la parálisis cerebral se incrementa hasta ocho veces más en los gemelos sobrevivientes del STFF que en los embarazos únicos.¹⁰⁻¹²

Las complicaciones maternas concuerdan con los reportes sobre embarazos gemelares que tienen una mayor prevalencia de enfermedad hipertensiva asociada al embarazo.^{13,14} El desprendimiento y la ruptura de membranas son secundarios al polihidramnios del feto receptor.^{1,3}

Nuestros resultados también muestran que el riesgo de muerte intrauterina es mayor para el feto receptor, mientras que en la etapa postnatal es mayor en el donante. El desbalance hemodinámico afecta más al feto receptor y la premurez al donante. La presencia o desarrollo de hidrops en el feto receptor es un condicionante de muerte fetal a corto plazo.

Diversos tratamientos han sido sugeridos para modificar el curso clínico del STFF: septostomía, extracción del líquido amniótico de la bolsa amniótica del receptor (amniodrenaje) y ablación láser de las comunicaciones vasculares visualizadas por fetoscopia (ALCV).¹⁵⁻¹⁷ Sólo el amniodrenaje y la ALCV han mostrado un aumento en la sobrevida de los gemelos tratados.^{17,18} Senat y colaboradores¹⁹ demostraron que la ALCV no sólo prolongaba el tiempo de embarazo y mejoraba la sobrevida fetal, sino que también disminuía la prevalencia de alteraciones neurológicas en relación al grupo tratado con amniodrenaje. La ALCV es por lo tanto

el tratamiento de elección en los casos con STFF.

Dos factores son importantes para que el tratamiento *in utero* del STFF sea efectivo: el diagnóstico oportuno y la identificación de casos candidatos a tratamiento. La caracterización temprana de la corionicidad con la identificación de los signos "lambda" (biconariales) o "T" (monocoriales) permite proponer un seguimiento clínico para diagnosticar oportunamente aquellos que desarrollen STFF.²⁰ Para la gradación de la severidad del STFF Quintero y colaboradores²¹ han sugerido una clasificación basada en las alteraciones hemodinámicas y así seleccionar los casos candidatos a ALCV. En nuestra serie no se utilizó la evaluación Doppler, de tal forma que no se pudo categorizar la gravedad. Sin embargo, al menos cinco casos presentaron hidrops, lo cual correspondería a un estadio 4 de Quintero.²¹

Es importante hacer notar que sólo 15 casos fueron referidos a la Unidad de Medicina Fetal en un periodo de 10 años. En México ocurren aproximadamente 2.1 millones de nacimientos al año, de ellos 1/90 serán embarazos gemelares (32,670) y el 30% monocoriales (9,801). De los monocoriales, el 15 al 20% desarrollarán síndrome de transfusión feto-fetal (1,460-1,950). La explicación de por qué un centro de referencia para patología fetal como el nuestro registra tan pocos casos puede estar en el hecho de que el médico tratante de primer contacto no tiene los fundamentos o las herramientas necesarias para realizar el diagnóstico de esta patología. Otra explicación es la falta de un sistema de referencia adecuada por el cual

Cuadro V. Muertes neonatales y sus causas.

| | EG nacimiento semanas + días | Causa de muerte |
|-------------|---------------------------------|-----------------|
| Caso 1 | Donante | 3 + 1 |
| Casos 2 y 3 | Donante y receptor | 25 + 5 |
| Caso 4 | Donante | 29 + 0 |
| Caso 5 | Donante | 29 + 2 |
| Caso 6 | Donante | 26 + 3 |

EG, edad gestacional; HIV, hemorragia intraventricular.

las pacientes puedan ser admitidas en un centro que ofrezca mejores perspectivas a los neonatos.

El número de casos potenciales en nuestro país y la alta morbilidad/mortalidad asociada a esta enfermedad conducen a la implementación de un programa de cirugía fetal. Este programa debe contemplar varias fases: entrenamiento en el diagnóstico oportuno de la enfermedad, creación de un sistema de referencia y contrarreferencia, capacitación del centro tratante, adquisición de los recursos necesarios para el tratamiento de estos fetos y, finalmente, la creación de un sistema de evaluación y seguimiento neonatal para analizar los resultados del programa.

CONCLUSIÓN

El STFF se asocia a una alta tasa de mortalidad y morbilidad fetal y neonatal. Sólo una tercera parte de los fetos sobrevivirá sin secuelas a largo plazo. La alta incidencia de complicaciones derivada de esta patología justifica la instauración de tratamiento intrauterino para modificar el curso clínico de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Gaziano E, De Lia J, Kuhlmann R. Diamniotic monochorionic twin gestations: an overview. *J Matern Fetal Med* 2000; 9: 89-96.
2. Cincotta RB, Gray PH, Phythian G, Rogers YM, Chan FY. Long term outcome of twin-twin transfusion syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000; 83: 171-6.
3. Jain V, Fisk NM. The twin-twin transfusion syndrome. *Clinical Obstet Gynecol* 2004; 47: 181-202.
4. Umur A, Van Gemert M, Nikkels P. Monoamniotic-versus diamniotic-monochorionic twin placentas: anastomoses and twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1325-9.
5. Campbell S. Twin-to-twin transfusion syndrome-debates on the etiology, natural history and management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 210-3.
6. Witmann BK, Baldwin VJ, Nichol F. Antenatal diagnosis of twin transfusion syndrome by ultrasound. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 123-7.
7. Farmer DL, Hirose S. Fetal intervention for complications of monochorionic twinning. *World J Surg* 2003; 27: 103-7.
8. Pharaoh PO, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet* 2000; 355 (9215): 1597-602.
9. Béjar R, Vigliocco G, Gramajo H, Solana C, Benirschke K, Berry C, Coen R, Resnik R. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. II. Multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1230-6.
10. Seng YC, Rajadurai VS. Twin-twin transfusion syndrome: a five year review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F168-70.
11. Adegbite A, Castille S, Ward S, Bajoria R. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obst Gynecol* 2004; 190: 156-63.
12. Fusi L, McParland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain-damaged survivors after intrauterine death of a monochorionic twin. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 517-20.
13. Campbell DM, MacGillivray I. Preeclampsia in twin pregnancies: incidence and outcome. *Hypertens Pregnancy* 1999; 18: 197-207.
14. Savvidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 228-31.
15. De Lia JE, Kuhlmann RS, Harstad TW, Cruikshank DP. Fetoscopic laser ablation of placental vessels in severe preivable twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1202-8.
16. Lewi L, Van Schoubroeck D, Gratacos E, Witters I, Timmerman D, Deprest J. Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 177-94.
17. Mari G, Roberts A, Detti L, Kovanci E, Stefos T, Bahado-Singh RO, Deter RL, Fisk NM. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 708-15.
18. Gratacos E, Deprest J. Current experience with fetoscopy and the Eurofoetus registry for fetoscopic procedures. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2000; 92: 151-9.
19. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 136-44.
20. Sepúlveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 421-3.
21. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 550-5.

Correspondencia:

Dr. Edgar Hernández-Andrade
 Subdirección de Investigación Clínica
 Instituto Nacional de Perinatología
 Isidro Espinosa de los Reyes
 Montes Urales Núm. 800,
 Torre de Investigación, 4º Piso
 Lomas Virreyes. 11000 México, D.F
 Teléfono +52 (55) 55 20 99 00, Ext 363
 Correo electrónico: ehernandez@servidor.inper.edu.mx powerdoppler@hotmail.com