

Notas Clínicas

Transfusión Fetomaterna Masiva Como Causa de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Grave en un Recién Nacido a Término

Díaz Flores Ml a, Rodríguez Barba A b, Macías Díaz C b, Garzón Murillo C, Espino Aguilar R a.
a Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Luisa. Calle San Jacinto 87, Sevilla.
b Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Avenida Manuel Siurot s/n. Sevilla.
Dir. Corresp.: María Isabel Díaz Flores. midiazflores@gmail.com

Resumen: La transfusión feto-materna hace referencia a la entrada de sangre fetal hacia la circulación materna. Dependiendo del volumen y la velocidad, la clínica fetal varía en un amplio rango; considerándose "masivo", volúmenes ≥ 80 -150 ml, con alta probabilidad de afectación importante. La incidencia se estima 1/1000-5000 partos. En la mayoría de los casos, no se detecta agente desencadenante y los signos maternos más frecuentes son la disminución de los movimientos fetales. El diagnóstico se realiza mediante la detección de hemoglobina fetal en sangre materna.

Presentamos el caso de un recién nacido a término con indicación de cesárea urgente por alteración del registro cardiotocográfico. Precisa reanimación avanzada, y en la exploración destaca mal estado general con marcada palidez-mucocutánea e hipotensión. Desde el punto de vista neurológico, inicialmente se encuentra con encefalopatía moderada. En el primer análisis, pH 6.85, bicarbonato 7mmol/L, láctico 26mmol/L y hemoglobina 4.1 g/dl con hematocrito 12%.

Durante su evolución presentó inestabilidad hemodinámica, insuficiencia renal aguda y requirió ventilación mecánica. Alteraciones hematológicas (anemia, plaquetopenia y trastornos de la coagulación) con transfusión de hemoderivados. Dado el estado neurológico, se realiza hipotermia terapéutica, presentando en su evolución encefalopatía grave con estatus eléctrico, signos de afectación cerebral difusa e imágenes compatibles con encefalopatía hipóxico-isquémica.

Se realizó test de Kleihauer-Betke, obteniéndose un 2.4% (unos 387ml de sangre fetal).

La transfusión fetomaterna masiva es una entidad infrecuente e infradiagnosticada que puede tener graves consecuencias, siendo necesario un diagnóstico precoz para minimizar el impacto fetal y neonatal

Palabras clave: transfusión fetomaterna, encefalopatía hipóxico-isquémica, anemia neonatal, asfisia perinatal.

Abstract: Fetomaternal transfusion supposes an entry of fetal blood through maternal circulation. Depending on the amount of blood, fetal clinical manifestations can vary widely. Although there is not a standard definition, "massive" amounts are considered when 80-150 ml of blood is estimated. Its incidence is about 1/ 1.000-5.000 deliveries. In the majority of cases, no causal agents are detected and a decrease in fetal movements is the main complaint from mothers. Diagnosis is made by Kleinhauer-Betke test, which detects fetal hemoglobin in maternal blood.

We report the case of a term neonate born by cesarean mode because of an alteration of fetal heart rate monitoring. Advanced cardiopulmonary resuscitation was needed and at physical examination, a marked pallor and hypotension were remarkable. In a neurological point of view, we found a moderate encephalopathy. First blood sample showed a pH 6.85, HCO₃ 7 mmol/L, lactate 26 mmol/L, hemoglobin 4.1 g/dl and hematocrit 12%.

During inpatient stay, our patient suffered hemodynamic instability, acute renal failure and mechanical ventilation was required. She presented important hematological disturbances, so neonatal transfusion with blood, plasma and platelets was effectuated. Therapeutic hypothermia was performed and electrical monitoring realized epileptic status. Image studies showed central and peripheral affectation, according to a severe hypoxic-ischemic encephalopathy.

Kleihauer-Betke test was made, with 2.4% of results; this means that approximately blood loss was about 387 ml.

Massive fetomaternal transfusion is an infrequently and infradetectable entity that can lead to important fetal consequences; early means for diagnosis are needed to minimize fetal and neonatal impact.

Keywords: fetomaternal transfusion, hypoxia-ischemia brain, neonatal anemia, asphyxia.

Recibido: 26-08-2013 Aceptado: 07-10-2013

Vox Paediatrica 2013; XX(2):38-41

Introducción

La transfusión fetomaterna hace referencia a la entrada de sangre fetal en la circulación sanguínea materna. Aunque el paso de un pequeño número de células parece un fenómeno fisiológico, la implicación de volúmenes mayores puede tener importantes consecuencias.^[1]

No existen definiciones consensuadas sobre lo que se considera un volumen “masivo”; algunos autores han propuesto usar cantidades superiores a 50 ml.^[2] La incidencia depende, por tanto, del volumen, así con estimaciones > 150 ml, asciende a 1/4300 partos.^[3]

La clínica es muy variable y depende del volumen y de la velocidad de la transferencia. En los casos más severos, existe un aumento de anemia neonatal, asfixia perinatal, encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), hydrops, coagulación intravascular diseminada o muerte.^[4]

A nivel materno, la principal manifestación es la disminución de movimientos fetales, y menos frecuentemente, alteraciones de la frecuencia cardíaca o del registro cardiotocográfico (RCTG)^[3,4]

En la mayoría de los casos no se identifica agente causal. Factores como los traumatismos abdominales, las versiones externas, el desprendimiento placentario, amniocentesis, etc han sido relacionados con esta patología.^[5,6]

El diagnóstico se basa en la identificación de hemáties fetales en sangre materna, mediante el test de Kleihauer-Betke^[7] o citometría de flujo^[8]; mientras que la estimación del volumen fetal se realiza a través de distintas fórmulas^[1].

Con respecto al tratamiento, éste variará en función del momento de la gestación en que sea detectado y del estado fetal.^[1]

Observación Clínica

Presentamos el caso de un nacido a término con asfixia perinatal y anemia grave secundaria a transfusión fetomaterna.

Primera gestación controlada de 39 semanas sin patología de interés. Serologías y detección materna de estreptococo agalactiae, negativos. Acude para control rutinario de RCTG, donde se objetiva patrón escasamente reactivo. Se realiza prueba de estrés, presentando bradicardia fetal mantenida (**Figura 1**), por lo que se indica cesárea urgente. Bolsa rota intraquirófano con líquido meconial. No signos de desprendimiento de placenta.

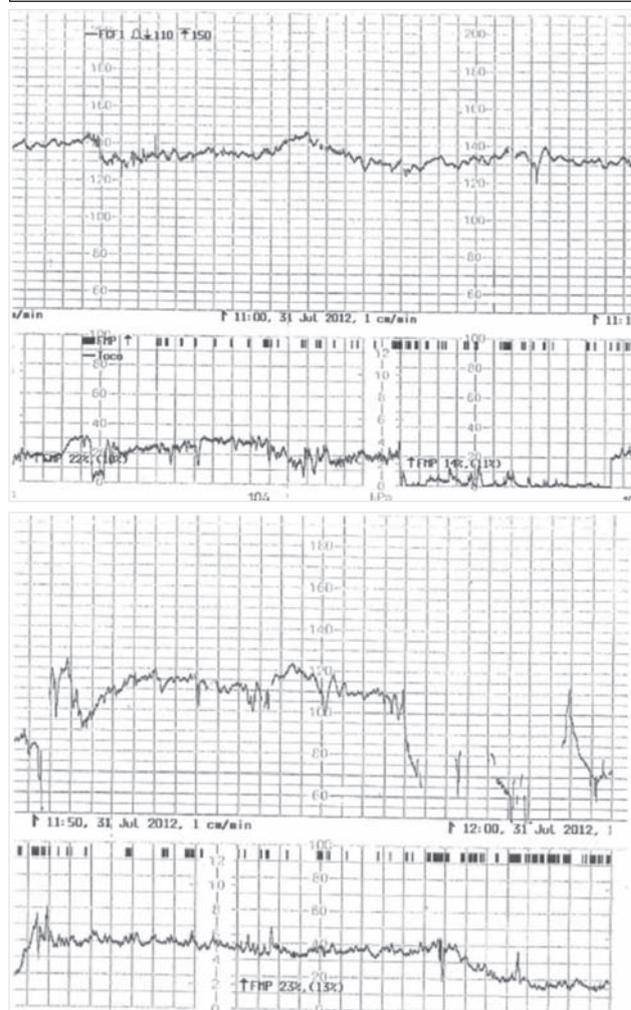
Neonato de sexo femenino con Apgar 0/3/6 (1,5,10 minutos) que precisa reanimación con intubación, masaje cardíaco y una dosis de adrenalina.

A la exploración física presenta mal estado general, marcada palidez cutáneo-mucosa, pulsos débiles y relleno capilar enlentecido.

Estuporosa e hiporreactiva. Actitud postural en libro abierto, disminución de los movimientos espontáneos

de hipotonía generalizada. Grasping palmoplantar débil, ausencia de succión y reflejo de Moro incompleto.

Figura 1: Registro cardiotocográfico: se objetiva registro escasamente reactivo y bradicardia mantenida tras prueba de estrés.



En primer control analítico, presenta pH 6.85, HCO₃: 7 mmol/L, ácido láctico 26 mmol/L.

Ante la gravedad clínica, se decide traslado a centro de referencia tras estabilización.

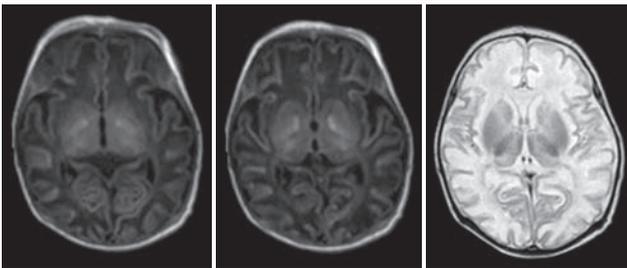
Dada la marcada anemia, sin objetivarse desprendimiento de placenta ni sangrado en el recién nacido, se practica a la madre el test de Kleihauer-Betke donde encontramos un 2.4% de hemáties fetales. Según la fórmula descrita por Kleihauer^[9], esto equivaldría a unos 387ml de sangre fetal, por lo que se llega al diagnóstico de transfusión fetomaterna masiva como origen de la EHI.

Durante la evolución presenta hipotensión refractaria e inestabilidad hemodinámica con altas dosis de inotropos, que posteriormente pueden retirarse. Ventilación mecánica convencional durante 10 días, tanto por la medicación depresora como por la afectación neurológica. Presenta anemia de hasta 4.1 g/dl, plaquetopenia y alteraciones de la coagulación que requieren va-

rias transfusiones de hemoderivados. Insuficiencia renal aguda con oligoanuria y cifras máximas de creatinina de 3.72 mg/dl y urea 187 mg/dl. No requiere depuración extrarrenal, y progresivamente existe recuperación completa de la función.

Desde el punto de vista neurológico, tras descartar contraindicaciones, se inicia protocolo de hipotermia terapéutica. A las 24 horas del ingreso se detecta en el electroencefalograma de espectro ampliado (EEGa) estatus eléctrico que remite con fenobarbital. En EEG posterior, se objetivan signos muy intensos de afectación cerebral generalizada. En control de video-EEG previo al alta existe una actividad adecuada para la edad sin anomalías focales ni generalizadas. En la RMN, se aprecia alteración difusa de la señal en sustancia blanca profunda, así como de la señal cortical y a nivel de los ganglios de la base; hallazgos concordantes con EHI con afectación central y periférica (**Figura 2**).

Figura 2: Imágenes de RM (T1 y FLAIR): con alteración de la señal a nivel cortical y en ganglios basales, con afectación del brazo posterior de la cápsula interna.



Discusión

La transfusión fetomaterna masiva es una entidad infrecuente de incidencia desconocida que va a variar en función del volumen que definamos. Una de las series describió que con volúmenes ≥ 150 ml, la incidencia era de 1/4360 recién nacidos vivos.^[2] En un estudio reciente, que estudiaba la existencia de transfusión fetomaterna en recién nacidos con anemia grave, se estimó en 1/9360.^[5]

Respecto a su etiología, en la bibliografía se han implicado traumatismos abdominales, anomalías placentarias y del cordón (*abruptio placentae*, *coriocarcinoma*, *trombosis de la vena umbilical*, *inserción velamentosa*), amniocentesis, versión externa, etc, aunque hasta en un 82% de los casos, como es el nuestro, no se encuentra desencadenante^[1,3].

Uno de los principales problemas para el diagnóstico, es que presenta escasas manifestaciones a nivel materno, y en muchas ocasiones no es detectada, apareciendo sólo la sospecha tras el nacimiento de un recién nacido enfermo o ante una muerte fetal inexplicada^[10]. En un 25-50% de los casos, las madres aquejaron disminución o ausencia de los movimientos fetales; en otros, se evidenciaron alteraciones del RCTG hasta en un 75%, de los cuales en un 12-15% correspondían a patrón sinusoidal.^[3,5]

Para la estimación del volumen perdido en el recién nacido (**Tabla I**), se han descrito diferentes fórmulas, basadas en el porcentaje Hb fetal encontrada en la madre, el hematocrito materno y fetal y el volumen sanguíneo materno. Estas fórmulas tienen diversas limitaciones, los más importantes la falta de validación a gran escala o la incapacidad de determinar el tiempo en el que ha ocurrido la transfusión^[9,11,12].

Tabla I: con aproximaciones sobre el volumen sanguíneo perdido por el feto, según las fórmulas descritas por distintos autores.

Autor	Fórmula: Htto materno: 33.4%. Htto RN:12%. % cél fetales: 2.4%	Resultado
Kleihauer et alt [9]	(Htto materno/Htto RN) x % células fetales x volumen materno Supuesto: volumen materno: 5.800 ml	387,44 ml
Cunningham et alt [11]	(Htto materno/Htto RN) x % células fetales x volumen materno Supuesto: volumen materno: 5.000 ml	334 ml
Creasy et alt [12]	% células fetales x Volumen total materno Supuesto: volumen total materno: 5.000ml	120 ml

No se conoce claramente, la relación entre el volumen transfundido y el pronóstico feto-neonatal. Rubod concluyó, a partir de un grupo de 48 pacientes, que cuando el volumen perdido excedía 20ml/kg, existía un aumento significativo de muerte fetal, necesidad de cuidados intensivos y transfusiones de hemoderivados. Cuando el volumen era ≥ 80 ml/kg (N=6), se produjo muerte fetal en el 66% y los paciente restantes, necesitaron cuidados intensivos y transfusiones^[13].

En el tratamiento, se pueden considerar básicamente dos opciones: terminar la gestación o realizar una transfusión a través de cordocentesis. Debe elegirse de manera individualizada en función del estado fetal, la edad gestacional, la disponibilidad de la técnica y de personal experimentado.^[1]

Cuando la situación fetal lo permite y, la prematuridad suponga un riesgo importante, puede considerarse la transfusión intrauterina. Existen diversas publicaciones en las que se ha conseguido mejorar la anemia, retrasar el nacimiento e incluso revertir un hidrops, pero también se han descrito muertes fetales, desencadenamiento del parto y complicaciones neurológicas.^[1, 14, 15]

Si se decide finalizar el embarazo, es importante conocer el diagnóstico para la preparación del material necesario. En este caso, y cuando la sospecha se realiza ante signos clínicos en un recién nacido afecto, el objetivo principal es la administración de volumen para

restituir la perfusión tisular y corregir la anemia. Puede realizarse con sangre completa O (-) si está disponible o inicialmente con cristaloides/coloides a la espera de la sangre. El resto de la reanimación y el tratamiento de soporte debe realizarse en función de las necesidades del neonato^[16].

En ambos casos, hemos de administrar corticoides prenatales cuando esté indicado^[1].

El pronóstico a largo plazo de los supervivientes no ha sido bien estudiado. En la serie de casos publicado por Christensen et al^[5] que presentaba 24 pacientes, refieren que en un 35% encontraron algún tipo de lesión cerebral y que el 16% sufrieron EHI, pero no se especifica ningún seguimiento posterior. Giacoia^[3] describe sólo un 15% de seguimiento, pero todos ellos, menor de un año, describiéndose dos casos de tetraparesia espástica y dos con neurodesarrollo normal.

En conclusión, la transfusión fetomaterna es una entidad infradiagnosticada que puede tener importante consecuencias en el feto y el recién nacido. Los esfuerzos deben encaminarse al diagnóstico precoz para mejorar el pronóstico.

Bibliografía

1. Wylie BJ, D'Alton ME. Fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2010; 115 (5):1039-51.
2. De Almeida V, Bowman JM. Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. *Obstet Gynecol.* 1994; 83 (3): 323-8
3. Giacoia GP. Severe fetomaternal hemorrhage: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 1997; 52: 372-80.
4. Stroustrup A, Trasande L. Demographics, clinical characteristics and outcomes of neonates diagnosed with fetomaternal haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2012; 97: 405-10.
5. Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Richards DS, Bennett ST, Ilstrup SJ. et al. Severe neonatal anemia from fetomaternal hemorrhage: report from a multihospital health-care system. *J. Perinatol.* 2013; 33(6):429-34.
6. Adeniji AO, Mabyoje VO, Raji AA, Muhibi MA, Tijani AA, Adeyemi AS. Fetomaternal haemorrhage in parturients: incidence and its determinants. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28 (1):60-3.
7. Kleihauer E, Braun H, Betke K. Demonstration von fetalem hemoglobin in den erythrocyten eines blutausstrichs. *Klin Wochenschr.* 1957. 35 (12):637-8.
8. Mc William AC, Davies SC. Detection of fetomaternal haemorrhage by an immunofluorescence technique. *J Clin Pathol.* 1985; 38(8):919-20.
9. Kleihauer E. Fetales Hämoglobin und fetale Erythrozyten: Vergleichende Untersuchungen über strukturelle und funktionelle Besonderheiten der roten Blutzelle Neugeborener und junger Säuglinge. Beihefte zum. *Arch Kinderheilk.* 1966;53:234-5
10. Silver RM, Varner MW, Reddy U, Goldenberg R, Pinar H, Conway D et al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 433-44.
11. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III, Hankins GDV, et al. *Williams obstetrics.* 20th ed. Stamford (CT): Appleton & Lange; 1997. P.982.
12. Creasy Rk, Resnik R, Iam JD, eds. *Maternal-fetal medicine: principles and practice.* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2004.
13. Rubod C, Deruelle P, Le Goueff F, Tunes V, Fournier M, Subtil D. Long-term prognosis for infants after massive fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 256-60.
14. Fischer RL, Kuhlman K, Grover J, Montgomery O, Wapner RJ. Chronic, massive fetomaternal hemorrhage treated with repeated fetal intravascular transfusions. *Am J Obstet Gynecol.* 199; 162 (1):203-4.
15. Weisberg L, Kingdom J, Keating S, Ryan G, Seaward G, Kelly E, Okun N, Windrim R. Treatment options in fetomaternal hemorrhage: four case studies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004;26 (10):893-8.
16. Markham LA, Charsha DS, Perelmuter B. Case report of massive fetomaternal hemorrhage and a guideline for acute neonatal management. *Adv Neonatal Care.* 2006;6 (4): 197-205.