

Hospital Italiano Garibaldi
Rosario, Provincia Santa Fe, Argentina

Uso prenatal de gammaglobulina endovenosa en gestante con severa isoimmunización Rh(D)

Dr. Mario Alberto Pivetta, Dra. Sofía Bonetti, Dr. Ricardo Ramón Gardenal, Dra. María Virginia Nicolórich, Dr. Sergio Gabriel Chialina, Dr. Daniel de La Vega Elena, Dr. Carlos Elorza, Dr. Walter Bordino y Prof. Edita Amalia Solis

Resumen

El uso prenatal de altas dosis de gammaglobulina endovenosa en la enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido está indicado en situaciones donde se registran antecedentes obstétricos de jerarquía con compromiso fetal predecible y en edad gestacional precoz para realizar transfusión intrauterina. Se presenta el caso de una paciente de 28 años con antecedentes de 3 muertes fetales por enfermedad hemolítica Rh(D), la última en edad gestacional muy temprana, que alcanzó un recién nacido vivo con altas dosis de gammaglobulina endovenosa a partir de la 13^a semana. El trabajo interdisciplinario de los servicios tratantes garantizó el estricto control, seguimiento y exitoso tratamiento.

Palabras clave: inmunización anti-Rh(D), enfermedad hemolítica del recién nacido, inmunoglobulina endovenosa.

La enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido (EHFN) es provocada por incompatibilidad sanguínea materno-fetal, habitualmente causada por anticuerpos anti-Rh(D).¹ El grado de afectación del neonato varía desde la anemia y/o síndrome icterico, hepato-esplenomegalia hasta *hidrops* y muerte fetal intraútero.

Un hito en el manejo de esta entidad fue la introducción de la profilaxis con inmunoglobulina anti-Rh (D) en la semana gestacional 28 y 72 horas posparto, disminuyendo notablemente la incidencia de isoimmunización. Sin esta, entre el 1 y 10 % de las madres Rh (D) negativas se sensibilizaban en de su primer embarazo, el 30 % en el segundo y el 50 % a partir del tercero.²

Pese a no contar con cifras oficiales, en nuestro medio la incidencia de mujeres Rh(D) negativas isoimmunizadas dista notablemente de las publicadas para los países desarrollados, fundamentalmente por incumplimiento de los protocolos de identificación de embarazos de riesgo y profilaxis.

En situaciones donde se registran antecedentes obstétricos de riesgo con compromiso fetal predecible y

en edad gestacional precoz para realizar transfusión intrauterina (TIU), la terapia de elección es administrar altas dosis de gammaglobulina endovenosa (400 mg/kg/d durante 5 días o 2 g/kg/d durante 2 días) en ciclos cada 21 días,³ asociada o no con plasmaféresis intensiva. Su uso prenatal temprano permite prevenir la anemia grave en los casos más agresivos, posibilitando llegar a una etapa posterior en la que de ser necesario, podrían efectuarse además transfusiones intrauterinas por cordocentesis.⁴

La gammaglobulina endovenosa produce inmunomodulación a través de diversos mecanismos de acción. Los más importantes son: bloqueo de receptores Fc de la placenta y macrófagos fetales, el mecanismo de regulación idiotipo-antiidiotipo, el aumento de células T supresoras y la disminución de la activación de los componentes del complemento.⁵⁻⁷

Como efectos adversos se han descrito entre los más importantes, la aparición de rubicundez, erupción cutánea, eritema en el sitio de infusión, taquicardia, náuseas, febrícula, hipertensión y cefalea.⁸⁻¹¹ Esta última está generalmente relacionada con la velocidad de infusión.

Presentamos el caso de una paciente con antecedentes severos de EHFN por sensibilización Rh(D) con una afectación progresiva a lo largo de sus gestaciones, a la que se le administraron altas dosis de gammaglobulina endovenosa durante su quinto embarazo.

Presentación del caso

Paciente de 28 años con 5 gestaciones, 3 partos y 1 aborto. El producto de la primera gestación (1996), nació por parto normal a las 36 semanas con un peso de 3 250 g, Rh(D) positivo y falleció a los 18 meses por meningitis.

En la segunda gestación (1999) tuvo también un feto muerto, por parto normal, con una edad gestacional de 36 semanas y un peso de 2 800 g. El estudio de la placenta y la autopsia del RN revelaron alteraciones indicativas de la sensibilización materna detectada en la quinta gestación.

El producto de la tercera gestación (2000) nació muerto a las 36 semanas. Dos meses después la paciente ingresó al Servicio de Obstetricia de nuestro hospital donde se comprobó que pese a sus antecedentes, no contaba con estudios inmunohematológicos. Estos se le realizaron por primera vez, con los siguientes resultados: grupo sanguíneo: A, Rh(D) negativo; fenotipo Rh: ccddee; genotipo: cde/cde; Kell (K1): negativo.

Prueba de antiglobulina indirecta: positiva.

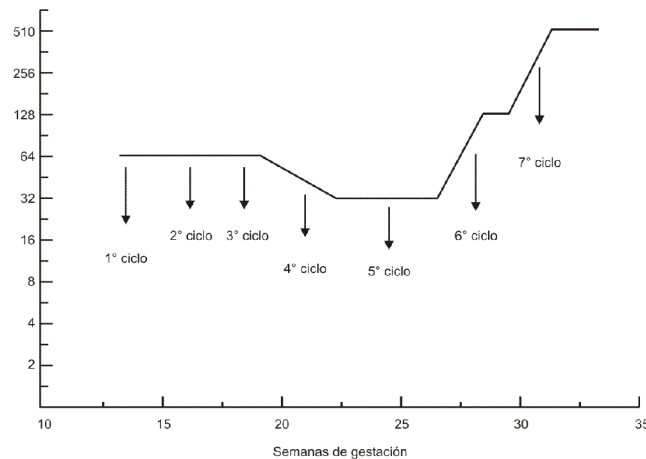
El anticuerpo se identificó como anti-D de título 256. Subclases IgG1 + IgG3, con predominio de la primera.

Grupo sanguíneo de la pareja: A, Rh(D) positivo; fenotipo Rh: CcDee.

Genotipo más probable: CDe/cde, Kell (K1): negativo.

La pareja recibió consejo sobre contracepción y riesgos asociados con futuros embarazos. Posteriormente la pareja refirió un cuarto embarazo interrumpido tempranamente con un aborto espontáneo (completo) a las 8 semanas.

En la quinta gestación (2003) se controló precozmente la evolución de la patología con dosificación seriada del anti-Rh(D) (fig. 1), espectrofotometría de líquido amniótico a partir de la semana 27, seguimiento ultrasonográfico seriado y monitorización fetal.



Administración temprana de gammaglobulina endovenosa (primer ciclo a partir de la semana 13) y evolución del anticuerpo. Entre el tercer y cuarto ciclos se observó una disminución en el título de anti-D como consecuencia y probablemente por el efecto inmunomodulador de la

Fig. 1. Administración temprana de gammaglobulina endovenosa (primer ciclo a partir de la semana 13) y evolución del anticuerpo. Entre el tercer y cuarto ciclos se observó una disminución en el título de anti-D como consecuencia y probablemente por el efecto inmunomodulador de la gammaglobulina. El pico de ascenso del anticuerpo durante el sexto ciclo coincide con la primera punción de líquido amniótico.

Se inició tratamiento con inmunoglobulina G endovenosa en la 13ª semana de gestación, realizándose 7 ciclos cada 21 días (dosis: 2 g/kg/día durante 2 días, muy bien tolerado) (fig. 1) y 3 dosis de betametasona intramuscular (12 mg) para acelerar la maduración pulmonar fetal.

A las 33 semanas la espectrofotometría del líquido amniótico presenta una OD450 en la zona 1 del gráfico de Liley, ecográficamente no habían alteraciones fetales, placentarias, de cordón umbilical ni de líquido amniótico, los ecodopler fetales seriados estaban dentro de los parámetros normales y los monitoreos fetales sin estrés diarios son reactivos.

En virtud de estos factores y teniendo en cuenta el estado psicológico de la paciente, que ya registraba el antecedente de 2 muertes fetales a las 36 semanas, se decidió por los servicios tratantes interrumpir el embarazo a las 34,2 semanas.

Como consecuencia de la última punción de líquido amniótico, la paciente sufrió una amnionitis por

Staphylococcus coagulasa negativa resistente a penicilina, por lo que no se realizó la cesárea en la fecha programada, sino a las 33,6 semanas.

El bebé nació con un peso de 2 090 g, Apgar 9/10. Grupo sanguíneo: “A” Rh (D) positivo. Test de Coombs directo: positivo. Otras pruebas de laboratorio mostraron: Hto: 31,8 %; Hb:11,9g/dL; bilirrubinemia total: 41mg. Permaneció durante los primeros 4 días con asistencia mecánica respiratoria por dificultad respiratoria grave (enfermedad de membrana hialina y neumonía), por lo que recibió gentamicina endovenosa, vancomicina endovenosa y surfactante. Se corrigieron los trastornos metabólicos (hipocalcemia, hipoglicemia e hipopotasemia), la falla renal y la hipertensión. La enfermedad hemolítica fetoneonatal se trató de acuerdo con los valores de bilirrubinemia ¹² (fig.2) con luminoterapia durante 12 días, y 2 exanguinotransfusiones de 2 volemias cada una a las 48 horas de vida. Requirió además transfusión de glóbulos rojos y plasma fresco con buena respuesta, gammaglobulina endovenosa 1 g/kg el primer día y posteriormente 3 dosis de 0,5g/kg/día. Con este tratamiento mejoró paulatinamente y comenzó con alimentación enteral con leche materna a partir del noveno día de vida. El título de anti-Rh (D) en calostro fue de 16 en la primera muestra y de 8 2 semanas más tarde.

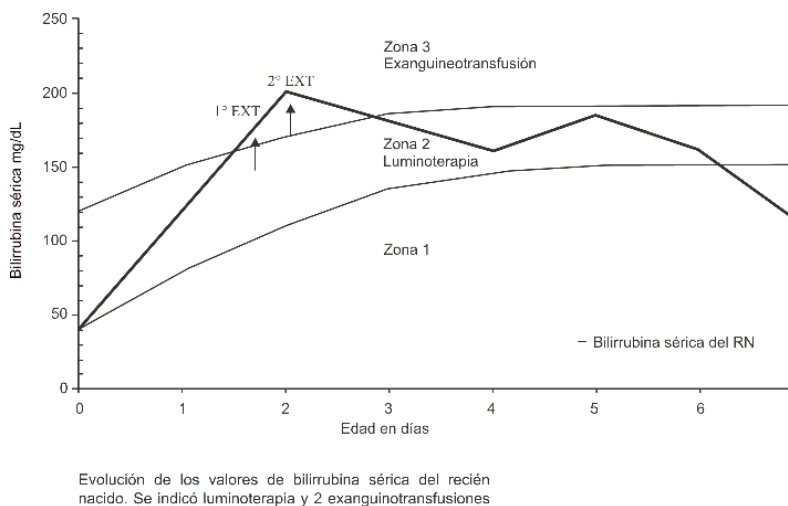


Fig. 2. Evolución de los valores de bilirrubina sérica del recién nacido. Se indicó luminoterapia y 2 exanguinotransfusiones (EXT) a las 48 horas.

Los hemocultivos, estudios micológicos y proteína C reactiva fueron negativos.

Los equipos de neonatología y de psicología incluyeron sesiones de estimulación temprana para el bebé, dándole mucho valor al “método del contacto piel a piel”, íntimo y extensivo, a las “expresiones de apego”, succionar, prenderse, seguir con la mirada a la madre, llorar, gritar, reír y fundamentalmente a la lactancia materna, para reparar la fisura del vínculo madre-niño en los momentos de mayor necesidad de contacto, al ser internado el bebé en Neonatología.

Discusión

El tratamiento prenatal con altas dosis de gammaglobulina endovenosa en una paciente isoimmunizada, con antecedentes obstétricos y perinatales de importancia (*hidrops*, muertes intraútero), permitió realizar una terapéutica no invasiva en una instancia precoz de su quinta y última gestación, en que la transfusión intravascular resulta técnicamente imposible. En esta gestación presentó nuevamente altos títulos anti-Rh (D) en el primer trimestre, sugiriendo que la enfermedad sería de similar o peor pronóstico que el embarazo anterior.

Si bien se confirmó el fenotipo Rh(D) positivo al nacimiento (en ese momento aún no se disponía de la genotipificación Rh(D) fetal en líquido amniótico o plasma materno), ya era fuertemente sospechado, debido al aumento del título sérico de anti-Rh(D) observado en la semana 27.

El hecho de haber mantenido el nivel de OD450 en valores correspondientes a la zona 1 del gráfico de Liley,¹³ con seguimiento ultrasonográfico sin evidencia de signos de hemólisis severa, justificó la conducta expectante en la indicación de cordocentesis y probablemente TIU, teniendo en cuenta además que estas técnicas no se realizan en ningún centro de nuestra ciudad y que ante otra evolución, hubiera sido necesario su derivación a más de 400 km.

La amnionitis posamniocentesis precipitó la cesárea y complicó la evolución de un cuadro de incompatibilidad materno fetal grave esperado y produjo una infección severa que requirió tratamiento inmediato.

Al comenzar la lactancia materna se determinó el título de anti-Rh(D) en calostro, pero el nivel de anticuerpo que podía llegar a la circulación del bebé no se consideró importante, por lo que no suprimió la lactancia materna teniendo en cuenta su importancia.

El trabajo interdisciplinario de los servicios tratantes (Obstetricia, Neonatología, Medicina Transfusional, Ecografía) garantizó el estricto control, seguimiento y exitoso tratamiento de esta embarazada.

Summary

High dose of intravenous immunoglobulin for the treatment of severe Rh(D) alloimmunization

The prenatal use of high dose intravenous immunoglobulin (IVIG) is indicated in cases of severe haemolytic disease of the fetus and newborn when low gestational age makes intrauterine transfusions technically difficult. We describe our experience with a patient with history of three fetal deaths from Rh (D) hemolytic disease, the last one at very low gestational age, who achieved an alive newborn after early treatment with IVIG from 13 weeks gestation. The interdisciplinary work guaranteed the strict control, follow-up and successful treatment.

Key words: Rhesus (Rh) isoimmunisation, haemolytic disease of the newborn, intravenous immunoglobulin.

Referencias bibliográficas

1. Narang A, Jain N. Haemolytic disease of newborn. *Indian J Pediatr* 2001;68:167-72.
2. Harmening DM. Modern blood banking and transfusion practices. Cap. 20. 3 ed, 1994. p. 388-398.
3. Magulies M, Voto LS, Mathet ER, Margulies M. High-dose intravenous IgG for the treatment of severe Rhesus alloimmunization. *Vox Sang* 1991;61:181.
4. Greenough A. The role of immunoglobulins in neonatal Rhesus haemolytic disease. *BioDrugs* 2001;15:533-41.
5. Urbaniak SJ, Duncan JI, Armstrong-Fisher SS, Abramovich DR, Page KR. Transfer of anti-D antibodies across the isolated perfused human placental lobule and inhibition by high-dose intravenous immunoglobulin: A possible mechanism of action. *Br J Haematol* 1997;96:186-93.
6. Sacher RA, King JC. Intravenous gamma-globulin in pregnancy: A review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:25-34.
7. Ballou M. Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:806-11.
8. Bowman JM. Immune hemolytic disease. En: Nathan DG, Orkin SH, eds. *Hematology of Infance and Childhood*. 5 ed. Philadelphia: Saunders;1998. p. 53-78.
9. Foerster J. Alloimmune hemolytic anemias. En: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, eds. *Wintrobe Clinical Hematology*. 10 ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p.1210-32.
10. López de Roux MR, Corlina Rosales L. Enfermedad hemolítica perinatal. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2000;16:161-83.
11. L Ross P, Nisha J. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transf Med Rev* 2003;17:241-51.
12. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:343-8.
13. Sikkel E, Vandenbussche FP, Oepkes D, Meerman RH, Le Cessie S, Kanhai HH. Amniotic fluid delta OD 450 values accurately predict severe fetal anemia in D-alloimmunization. *Obstet*

Gynecol 2002;100:51-7.

Recibido: 12 de septiembre de 2005. Aprobado:

Dra. *Edita Amalia Solis*. Virasoro 1249 (2000) Rosario. Provincia de Santa Fe, Argentina. Te/Fax: 0054 - 341-4858825. e-mail: inmunohemato@hotmail.com