

Casos Clínicos

Prevención de Enfermedad Hemolítica Perinatal severa con Inmunoglobulina Intravenosa en paciente altamente sensibilizada

Prevention of severe Perinatal Hemolytic Disease with Intravenous Immunoglobulin in a highly sensitized patient

Catalina Villalobos Andueza¹, Manuel José Monckeberg Balmaceda², Cristian Kottman González², Juan Carlos Arteaga Rocuant³, Enrique Oyarzún Ebensperger².

¹ Interna Medicina Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

² Departamento de Obstetricia y Ginecología. Clínica Universidad de los Andes y Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

³ Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de los Andes y Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

Correspondencia: Enrique Oyarzún Ebensperger, eoyarzun@clinicauandes.cl.

RESUMEN

La enfermedad hemolítica perinatal es infrecuente hoy por la prevención que de ella se hace. Sin embargo, existen casos de madres altamente sensibilizadas que desean tener un hijo, lo que obliga a que ese embarazo deseado sea controlado de manera especial y sometido a procedimientos invasivos no exentos de morbilidad fetal. El uso prenatal de inmunoglobulina humana en la madre puede representar una alternativa terapéutica. Se presenta un caso en que su uso impidió el desarrollo de enfermedad intrauterina y favoreció la buena evolución neonatal a pesar de que el pronóstico inicial era muy adverso.

Palabras claves: enfermedad hemolítica perinatal, inmunoglobulina, isoinmunización Rh(D), transfusión intrauterina, cordocentesis.

ABSTRACT

Perinatal Hemolytic Disease is uncommon today due to its prevention. However, there are cases of highly sensitized mothers who wish to have a child, that forces this desired pregnancy to be controlled in a special way and be subjected to invasive procedures not exempt from fetal morbidity and mortality. Prenatal use of human immunoglobulin in the mother may represent a therapeutic alternative. We present a case in which its use prevented the development of intrauterine disease and favored a good neonatal evolution despite the fact that the initial prognosis was very adverse.

Keywords: perinatal hemolytic disease, immunoglobulin, Rh(D) isoinmunization, intrauterine transfusion, cordocentesis.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Hemolítica Perinatal (EHP) o Eritroblastosis Fetal es la enfermedad fetal y neonatal provocada por incompatibilidad sanguínea materno-fetal, habitualmente al Factor Rh(D). Esta patología representa el modelo clásico de enfermedad perinatal: se origina en la madre por la presencia de anticuerpos que atraviesan la placenta y destruyen los glóbulos rojos fetales, causando la muerte del feto en los casos más severos.

En la actualidad, la EHP es infrecuente, ya que las madres Rh(D) negativas no sensibilizadas que se embarazan de padres Rh(D) positivos reciben rutinariamente Inmunoglobulina anti-D en el post parto, y en muchos centros, una dosis adicional de inmunoglobulina entre las 28 y 32 semanas, lo que aproxima a 0 la posibilidad de sensibilización.

Históricamente, la mortalidad perinatal por esta enfermedad fue alrededor del 50% hasta 1945, año en que Wallerstein introdujo la exanguinotransfusión, procedimiento que redujo esas cifras a alrededor del 25%. Sin embargo, ese procedimiento no prevenía las muertes fetales intrauterinas, la mayoría de las cuales ocurría antes de las 34 semanas de amenorrea.

La transfusión intrauterina intraperitoneal incorporada por Liley en los años 60 redujo aún más la mortalidad perinatal, y en los años 80, la incorporación de la punción percutánea del cordón umbilical constituyó un quiebre revolucionario, porque permitió el acceso directo a la circulación sanguínea fetal y realizar transfusiones intravasculares, que permitieron incluso salvar de la muerte a fetos hidróticos in útero. Nuestra propia experiencia, con más de 100 procedimientos, mostró 80% de sobrevida en fetos hidróticos y, del mismo modo que la experiencia internacional, resultados mayores para los no hidróticos¹.

A pesar de los progresos descritos, y siendo infrecuente la enfermedad en la actualidad, existen casos en que la hemólisis fetal se inicia precozmente en la vida intrauterina y no es fácil salvar al feto, en especial a través de procedimientos invasivos no exentos de riesgo, riesgos que aumentan con edades gestacionales muy bajas. El problema descrito existe en particular cuando se han presentado antes otros embarazos con EHP, porque la memoria inmunológica permite que frente a una nueva gestación con feto Rh(D) positivo, la madre

desencadene una producción de anticuerpos mucho mayor cada vez. Debe recordarse, además, que cuando en una gestación se realizan procedimientos invasivos como los que hemos descrito antes, la producción de anticuerpos es aún mayor².

En nuestra experiencia previa utilizamos inmunoglobulina humana en madres cuyos embarazos anteriores habían recibido 7 transfusiones intravasculares y cuyos títulos de anticuerpos al finalizar la gestación habían sido tan altos como 1:60.000. Los resultados que obtuvimos fueron que logramos retrasar el primer procedimiento y disminuir el número de transfusiones en el embarazo siguiente.

CASO CLÍNICO

Paciente de 35 años de edad (PKE), múltipara de 2, cesárea anterior en su segundo parto. Antecedentes de 1 aborto espontáneo posterior al segundo parto y grupo sanguíneo B Rh(D) negativo, altamente sensibilizada. Su marido y única pareja es A Rh(D) positivo con probable fenotipo DCe/DcE.

La paciente tiene historia de primer embarazo sin complicaciones, con parto vaginal a las 39+2 semanas en abril de 2012, ocasión en que se le inyectó gammaglobulina hiperinmune anti-Rh(D) únicamente en el post parto. El 2013 cursa embarazo que requirió 2 transfusiones intrauterinas intravasculares con títulos de anticuerpos anti-Rh(D) 1/4096 al término de éste, practicándosele cesárea electiva con recién nacido (RN) de sexo femenino con diagnósticos de: prematuro de 35 semanas adecuado para la edad gestacional, incompatibilidad Rh(D) del feto y del recién nacido, hiperbilirrubinemia neonatal (bilirrubina de cordón 7,1 mg/dL) y anemia secundaria (hematocrito de cordón 29%), requiriendo 2 exanguinotransfusiones.

Planifica nuevo embarazo, que resulta en aborto espontáneo, en abril de 2019, con posterioridad al cual solicita consejo y explicándosele riesgos y opciones terapéuticas y de manejo, se embaraza nuevamente con fecha de última menstruación (FUM) 30/05/2019. Comienza el embarazo con títulos de anticuerpos anti-Rh(D) de 1/256 a las 10+4 semanas de edad gestacional, lo cual se duplica a 1/512 a las 14 +1 semanas de gestación.

Con la intención de atrasar la necesidad de procedimientos invasivos se decide iniciar a esa edad

gestacional (14 semanas), tratamiento inmunomodulador con inmunoglobulina humana. Se realizaron 6 ciclos de tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en dosis de 30 g por día, por 5 días (0.5 g / Kg / día por 5 días) a las siguientes edades gestacionales: 14+1, 17+1, 19+0, 23+1, 26+1 y 30+1 semanas de amenorrea. El seguimiento del feto para evaluar el desarrollo de la enfermedad y la necesidad de iniciar transfusiones intravenosas intrauterinas se hizo a través del doppler de arteria cerebral media, practicado en forma semanal desde las 14 semanas, con dos observadores para reducir riesgo de error. Este examen se mantuvo normal siempre, y del mismo modo nunca hubo otros signos ultrasonográficos que sugirieran enfermedad hemolítica.

Después de la última infusión de inmunoglobulina intravenosa y habiéndose completado 6 ciclos, se decidió con la paciente suspender el tratamiento e interrumpir el embarazo alrededor de las 34 semanas que sería similar a la edad de interrupción del embarazo previo (pos transfusiones intrauterinas), y esto esencialmente por el costo elevado del tratamiento.

Culminó el embarazo con títulos de anticuerpos de 1/1024 a las 33 semanas. Planificada su interrupción para las 33 a 34 semanas de gestación, la paciente ingresó a las 32+6 semanas por metrorragia del III trimestre en relación a placenta previa oclusiva parcial (con sospecha de acretismo placentario). Se indujo madurez pulmonar con 2 dosis de betametasona según esquema tradicional, y se practicó cesárea electiva a las 33+4 semanas de gestación, con resultado de RN de sexo femenino con diagnósticos de: RN pretérmino adecuado para la edad gestacional, peso al nacer 2.105 g y talla al nacer 45 cm, APGAR 5-9.

El recién nacido fue hospitalizado para observación y controles específicos. Su primer hematocrito fue de 29% con prueba de Coombs directa positiva, pero su evolución fue muy favorable; sin taquicardia ni otras complicaciones asociadas a su prematuridad o a enfermedad hemolítica. A las 9 horas de vida la bilirrubinemia fue de 9,47 mg/dL con alta velocidad de ascenso, por lo que se realizó fototerapia doble y se administró gammaglobulina 400 mg/Kg

intravenosa. La bilirrubinemia se estabilizó y se mantuvo fototerapia por 8 días.

Por caída del hematocrito al quinto y decimocuarto día de nacido, se realizó 1 transfusión de glóbulos rojos cada uno de esos días, sin requerimientos de exanguinotransfusión. Se mantuvo hospitalizada por 33 días, dado que, a pesar de evolucionar estable, presentó desaturaciones breves, pero frecuentes asociadas a la alimentación. Se realizaron 3 saturometrías nocturnas, estando la primera alterada, la segunda límite y la tercera normal, lo que asociado a la satisfactoria evolución general, permitió el alta en buenas condiciones a las 37+5 semanas de edad gestacional equivalente, con último control de hematocrito a los 26 días de nacida de 33%, peso de 2.665 g, talla de 47 cm y alimentándose de manera adecuada. El grupo del RN fue B Rh(D) positivo.

DISCUSIÓN

La transfusión intrauterina intravascular es actualmente el tratamiento de elección para prevenir la muerte fetal en la EHP severa y precoz. Aunque razonablemente segura en manos experimentadas, la punción percutánea del cordón umbilical es un procedimiento invasivo, no exento de riesgos^{3, 4, 5}.

Nuestra última publicación en enfermedad hemolítica perinatal dio cuenta de 82 transfusiones intrauterinas intravasculares en 26 pacientes, experiencia que sigue siendo la mayor serie nacional reportada¹. La decisión inicial para realizar el procedimiento invasivo por primera vez en pacientes sensibilizadas estaba determinada en esa época por los resultados de la espectrofotometría de líquido amniótico obtenido por amniocentesis bajo visión ecográfica. En años posteriores se publicaron los trabajos que impulsaron al doppler de ACM (arteria cerebral media) como el elemento primario para predecir anemia fetal y la necesidad por lo tanto de procedimientos invasivos^{6, 7, 8, 9}.

La utilización de inmunoglobulina intravenosa (IgGIV) en pacientes Rh(D) negativas altamente sensibilizadas, ha sido reportada en varias ocasiones.¹⁰ Sin embargo, fue en los años noventa cuando especialmente el grupo de Margulies y Voto en Argentina sugirió las ventajas de su uso en términos de reducir el número de exanguinotransfusiones neonatales en recién nacidos

afectados, así como para reducir el número de transfusiones intravasculares en madres severamente sensibilizadas^{11, 12,13}. Chitkara, en cambio, planteó dudas respecto a la real utilidad de su uso¹⁴. Y no hubo desde entonces nuevas publicaciones, hasta el 2018 cuando se publicó nuevamente un estudio, esta vez multicéntrico y retrospectivo, que dio cuenta del manejo de madres con enfermedad hemolítica en embarazos anteriores, controladas entre 2010 y 2016 en doce centros de Europa, Norteamérica, Australia y Nueva Zelanda¹⁵. La necesidad de reunir la experiencia de varios centros da cuenta también de cuán infrecuente es hoy la enfermedad o los casos severos de ella en los países desarrollados. En esta publicación 24 pacientes fueron tratadas con inmunoglobulina intravenosa, y sus resultados fueron comparados con 28 pacientes que no recibieron este tratamiento. Este trabajo mostró que la anemia fetal severa se manifestaba más tardíamente que en el embarazo precedente y que en los embarazos no tratados con inmunoglobulina intravenosa. Además, el inicio del tratamiento con IgGIV antes de las 13 semanas pareció reducir el número de transfusiones y hubo menos desarrollo de hidrops fetal en los embarazos tratados *versus* los no tratados.

El caso clínico que ahora presentamos, sería el primer reporte formal (en beneficio de la extensión no incluimos en la bibliografía todas las referencias disponibles) de una paciente que requiriendo en su embarazo previo 2 transfusiones intravasculares, terminando ese embarazo con títulos de anticuerpos de 1/4096, y habiendo requerido el recién nacido de 35 semanas 2 exanguinotransfusiones luego del nacimiento, resolvió su embarazo actual electivamente a las casi 34 semanas, sin evidencia de enfermedad hemolítica intrauterina y casi 4 semanas después de la última infusión de inmunoglobulina. Además, el RN no requirió exanguinotransfusiones, procedimiento más riesgoso que la simple transfusión sanguínea, y que en la literatura nacional ha sido reportado como relativamente frecuente aun con transfusiones intravasculares de por medio, experiencia que no fue la nuestra^{5, 16}.

Nuestra paciente terminó el embarazo ahora presentado, con títulos de anticuerpos inferiores a los que presentaba al final del embarazo anterior, lo que sólo puede ser atribuible al efecto de la

inmunoglobulina utilizada. Es posible que el efecto positivo del uso de inmunoglobulina, inhibiendo quizás la producción de anticuerpos y también bloqueando su acción hemolítica, se logre con su uso precoz (previo al inicio de anemia fetal), regular, y más o menos frecuente. La dosis utilizada fue basada en la experiencia de Margulies y colaboradores.

La revisión que hicimos de la literatura da cuenta de algunos casos clínicos publicados como Cartas al Editor en diferentes revistas, casos de los que no hay mayores datos, y que en ocasiones, presentan el uso concomitante de otros tratamientos (plasmaféresis múltiples, por ejemplo)^{17, 18, 19, 20}.

En definitiva, y creyendo que es improbable contar con un estudio randomizado de este tratamiento, tanto por lo infrecuente de la enfermedad hoy en día, como por el costo de cada ciclo de tratamiento (alrededor de \$10.000.000 CLP), consideramos que hay suficiente evidencia de que ciertas pacientes pueden ser beneficiadas del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

REFERENCIAS

1. Oyarzún E, Gormaz G, González P, Rioseco A, Hernández A, Poblete A, et al. Transfusión intravascular en el manejo de la enfermedad hemolítica perinatal: Reevaluación de nuestra experiencia. Rev Chil Obstet Ginecol. 1996; 61 (5): 341-8.
2. Howell PJ, Selinger M, Ferguson J, Giles J, MacKenzie IZ. Antenatal fetal blood sampling for the management of alloimmunized pregnancies: effect upon maternal anti-D potency levels. Br J Obstet Gynecol 1988; 95: 759-64.
3. Lindenburg IT, van Kamp IL, Oepkes D. Intrauterine blood transfusion: current indications and associated risks. Fetal Diagn Ther. 2014; 36 (4): 263-71.
4. Zwiers C, Lindenburg I, Klumper FJ, de Haas M, Oepkes D, Van Kamp IL. Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017; 50 (2): 180-6.
5. Pinochet T, Aguilera S, Cisternas D, Terra R, De La Fuente S, Rodríguez JG. Transfusión intrauterina: tratamiento de anemia fetal severa en el Centro de Referencia Perinatal Oriente. Rev Chil Obstet Ginecol. 2019; 84 (5): 340-5.

6. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky A, et al. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 5 (6): 400-5.
7. Figueroa J, Parra M, Ruiz M, Contreras B, Moretta S, Sáez J, et al. Isoinmunización Rh: evaluación de la utilidad del doppler de arteria cerebral media en la predicción y manejo de la anemia fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2003; 68 (3): 197-206.
8. Society for Maternal-Fetal Medicine, Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia-diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212 (6): 697-710.
9. Papantoniou N, Sifakis S, Antsaklis A. Therapeutic management of fetal anemia: review of standard practice and alternative treatment options. *J Perinat Med* 2013; 41:71.
10. Mayer B, Hinkson L, Hillebrand W, Henrich W, Salama A. Efficacy of antenatal intravenous immunoglobulin treatment in pregnancies at high risk due to alloimmunization to red blood cells. *Transfus Med Hemother.* 2018 Nov; 45 (6): 429-436.
11. Margulies M, Voto LS. High-dose intravenous gamma globulin: does it have a role in the treatment of severe erythroblastosis fetalis? *Obstet Gynecol.* 1991; 77 (5): 804-6.
12. Voto LS, Sexer H, Ferreiro G, Tavošnanska J, Orti j, Mathet ER, et al. Neonatal administration of high-dose intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. *J Perinat Med.* 1995; 23 (6): 443-51.
13. Voto LS, Mathet ER, Zapaterio JL, Orti J, Lede RL, Margulies M. High-dose gammaglobulin (IVIg) followed by intrauterine transfusions (IUTs): a new alternative for the treatment of severe fetal hemolytic disease. *J Perinat Med.* 1997; 25 (1): 85-8.
14. Chitkara U, Bussel J, Alvarez M, Lynch L, Meisel RL, Berkowitz RL. High-dose intravenous gamma globulin: does it have a role in the treatment of severe erythroblastosis fetalis?. *Obstet Gynecol.* 1990; 79 (4): 703-8.
15. Zwiers C, van der Bom JG, van Kamp IL, van Geloven N, Lopriore E, Smoleniec J, et al. Postponing Early intrauterine Transfusion with Intravenous immunoglobulin Treatment; the PETIT study on severe hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219 (3): 291.e1-291.e9.
16. Sepúlveda A, Figueroa J, Rencoret G, Parra M. Resultado neonatal e infantil de niños con y sin transfusión intrauterina por isoinmunización Rh durante el embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2013; 78(6): 447-50.
17. Rewald E, Suringar F. Substitutive-Inhibitory Gamma Globulin Therapy as Prevention of Stillbirth in Rh-Incompatibility. *Acta Haemat.* 1965; 34: 209-214.
18. Berlin G, Selbing A, Gunnar R. Rhesus Haemolytic Disease treated with high-dose Intravenous Immunoglobulin. *Lancet.* 1985; 1 (8438):1153.
19. de la Cámara C, Arrieta R, González A, Iglesias E, Omeñaca F. High-dose intravenous immunoglobulin as the sole prenatal treatment for severe Rh immunization. *N Engl J Med.* 1988; 318(8): 519-20.
20. Maisonneuve E, Toly-Ndour C, Jouannic JM. Letter to the editor: Postponing Early intrauterine Transfusion with Intravenous immunoglobulin Treatment; the PETIT study on severe hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220 (3): 288.