

## INMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA EN LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA POR Rh DEL NEONATO.

Rosana Valera-Cárdenas, Nairy Negrete-Hernández, Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Jhoan Aragón Charry.

Correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil Maternidad "Dr. Nerio Belloso". Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Tel. 0416-2605233. E-mail: sippenbauch@gmail.com

### Resumen.

El objetivo de la investigación fue establecer la eficacia de la inmunoglobulina endovenosa en la enfermedad hemolítica por Rh del neonato. La investigación fue realizada en el servicio de Neonatología del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, entre enero de 2007 y julio del 2010. Los neonatos fueron asignados al azar para recibir fototerapia más inmunoglobulina endovenosa (500 mg/kg de peso) en las primeras cuatro horas después del diagnóstico y por tres dosis consecutivas cada 12 horas (grupo A). El grupo control recibió únicamente fototerapia (grupo B). Se evaluaron los valores promedio de bilirrubina, hematocrito y conteo de reticulocitos al momento del diagnóstico, número de transfusiones de intercambio, duración de la fototerapia, tiempo de hospitalización y desarrollo de anemia tardía. Ambos grupos fueron comparables en edad gestacional al momento del nacimiento, peso del neonato, tiempo desde el nacimiento hasta el diagnóstico, valores promedio de bilirrubina, hematocrito y conteo de reticulocitos al momento del diagnóstico ( $p = ns$ ). Solo 15 neonatos del grupo A (30%) recibieron transfusiones comparado con 39 neonatos del grupo B (78%;  $p < 0,05$ ). La duración de la fototerapia y el tiempo de hospitalización fueron significativamente más cortos en los neonatos del grupo A comparado con los neonatos del grupo B ( $p < 0,05$ ). Se observaron tres casos (6%) de anemia tardía en el grupo A y ninguno en el grupo B. Se concluye que la inmunoglobulina endovenosa es efectiva en el tratamiento de la enfermedad hemolítica por Rh del neonato.

**Palabras claves:** Inmunoglobulina, enfermedad hemolítica, neonato.

### Abstract.

#### Endovenous immunoglobulin in Rh hemolytic disease of newborn.

The objective of this research was to establish the efficacy of endovenous immunoglobulin in newborn Rh hemolytic disease. Research was done at Neonatology Service of Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, between January 2007 and July 2010. Newborn were randomly assigned to receive phototherapy plus endovenous immunoglobulin (500 mg/kg of weight) during the first four hours after diagnosis and three doses consecutively every 12 hours (group A). Control group received only phototherapy (group B). Mean values of bilirubin, hematocrit and reticulocyte count at the moment of diagnosis, number of exchange transfusions, phototherapy duration, length of hospitalization and development of late anemia were evaluated. Both groups were similar in gestational age at birth, newborn weight, time since delivery to diagnosis, mean values of bilirubin, hematocrit and reticulocyte count at the moment of diagnosis ( $p = ns$ ). Only 15 newborns in group A (30%) received transfusions compared with 39 newborns of group B (78%;  $p < 0.05$ ). Duration of phototherapy and length of hospitalization were significantly shorter in newborns of group A compared with newborns of group B ( $p < 0.05$ ). There were three cases (6%) of late anemia in group A and none in group B. It is concluded that endovenous immunoglobulin is effective in the treatment of newborn Rh hemolytic disease.

**Keywords:** Immunoglobulin, hemolytic disease, newborn.

### INTRODUCCIÓN.

La enfermedad hemolítica perinatal es la condición final de la incompatibilidad materno fetal, que se traduce en una expresión clínica variable, dependiendo del grado y del factor responsable de esta (ABO o Rh). Para que ocurra en el feto, debe cumplirse una serie de condiciones con respecto a la incompatibilidad: los anticuerpos maternos deben atravesar la placenta, deben tener especificidad por antígenos fetales y provocar hemólisis fetal (Álvarez et al. 2005; Nasseri et al. 2006).

La enfermedad hemolítica por Rh es causada por la formación de anticuerpos anti "factor Rh" en la circulación materna, y sólo tiene lugar en caso de una madre Rh (-) expuesta previamente a sangre Rh (+), ya sea desde un feto anterior Rh (+), o bien producto de una transfusión no compatible (Patra et al. 2004). Hasta el 10% de las madres Rh (-) se sensibiliza luego de su primer embarazo; 30% luego del segundo embarazo y 50% posterior al tercero. El riesgo de sensibilización post aborto es 2% y aumenta de 4 a 5% después de un aborto provocado (Ouweland et al. 2000).

La incompatibilidad Rh puede causar síntomas que varían de muy leves a fatales. En su forma más leve causa hemólisis con la liberación de hemoglobina libre en la circulación del neonato (Kumpel et al. 2002). La enfermedad hemolítica neonatal puede producir: aborto, muerte fetal o recién nacidos con las diferentes formas clínicas de enfermedad: hidrops fetal, anemia congénita y síndrome icterico.

La transfusión de intercambio (o exsanguinotransfusión) y la fototerapia han sido tradicionalmente utilizados para tratar la ictericia y evitar las complicaciones neurológicas asociadas a esta (Thomas et al. 2007). La transfusión de intercambio se utiliza en aquellos neonatos con aumentos rápidos o concentraciones altas de bilirrubina. Aunque la tasa de mortalidad reportada es menor al 1% (Sanpavat 2005), las medidas terapéuticas que pudieran ser más efectivas, menos invasivas y sin riesgo serían más apropiadas para los recién nacidos con diagnóstico de enfermedad hemolítica por Rh. Se ha sugerido el uso de inmunoglobulina endovenosa como un tratamiento alternativo para reducir la necesidad de transfusiones de intercambio. Otras formas de tratamiento incluyen la inducción farmacológica del transporte hepático de la bilirrubina con fenobarbital, la alteración de la circulación enterohepática con el uso de agar o carbón y la reducción de la producción de bilirrubina con inhibidores de la hem-oxigenasa y las inmunoglobulinas (Besalduch et al. 1991; Thomas et al. 2007).

Las inmunoglobulinas se emplean en la terapéutica en general desde la década de los 80. El mecanismo de acción es complejo y no bien conocido en algunas enfermedades (Chirico et al. 1983). La inmunoglobulina es un producto sanguíneo que usado como agente inmunomodulador en desórdenes inmunes e inflamatorios. Su uso inicial fue en el tratamiento de pacientes con desórdenes neurológicos que incluyen la dermatomiositis, síndrome de Gillian-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal y miastenia gravis. En hematología es utilizada para tratar las citopenias inmunes, aplasia medular asociada a la infección por parvovirus B19, hipogammaglobulinemia secundaria al mieloma o a la leucemia linfática crónica y posterior al trasplante de médula ósea (Aggarwal et al. 1985; Dammacco et al. 1986). Sobre la misma base, la inmunoglobulina endovenosa se ha administrado a neonatos con enfermedad hemolítica para evitar el uso de transfusiones de intercambio y ha mostrado resultados prometedores en algunos estudios

(Rewald et al. 1965; Miqdad et al. 2004; Mundy. 2005).

El objetivo de la presente investigación fue establecer la eficacia de la inmunoglobulina endovenosa en la enfermedad hemolítica por Rh del neonato.

## **METODOLOGÍA.**

La investigación fue realizada en el servicio de Neonatología de la Maternidad "Dr. Nerio Belloso" del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, entre enero de 2007 y julio del 2010. Se incluyeron 100 neonatos con diagnóstico de enfermedad hemolítica, caracterizada por hiperbilirubinemia significativa, prueba de anti-globulina directa positiva y reticulocitosis. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y se obtuvo consentimiento escrito de los padres antes del inicio del tratamiento. Los criterios de inclusión fueron: edad gestacional mayor de 34 semanas, prueba de Coombs positiva, hiperbilirubinemia significativa definida como aumento de más de 0.5 mg/dl por hora, concentraciones de bilirrubina por debajo de los criterios para transfusión de intercambio y ausencia de patologías como sepsis, déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa que puedan elevar las concentraciones de bilirrubina.

Los neonatos fueron asignados al azar para recibir fototerapia más inmunoglobulina endovenosa (500 mg/kg de peso) en las primeras cuatro horas después del diagnóstico y por 3 dosis consecutivas cada 12 horas (grupo A). El grupo control recibió únicamente fototerapia (grupo B). La fototerapia convencional fue iniciada una vez que se realizó el diagnóstico, utilizando lámparas de luz azul especial a una distancia de 30 cm del recién nacido y en forma continua mientras los valores de bilirrubina se mantuvieran elevados. La posición corporal se cambió periódicamente durante la fototerapia. La transfusión de intercambio se realizó en cada grupo en el momento que las concentraciones de bilirrubina alcance 20 mg/dl o sobrepase 1 mg/dl/h.

Todos los neonatos fueron alimentados por vía oral con fórmula a un volumen de 60 - 80 ml/kg. En los días posteriores, el volumen de la ingesta oral se ajustó de acuerdo con el estado clínico y a la pérdida de peso corporal asociada a la fototerapia.

Los neonatos fueron monitorizados en forma estrecha en busca de efectos adversos de la inmunoglobulina (fiebre, síntomas alérgicos o hemolíticos) por observación en los cambios en la frecuencia respiratoria, temperatura corporal y frecuencia cardíaca. Se obtuvo el factor Rh de la madre y del neonato, los que se determinaron por el método de aglutinación usando los antiseros

estándar y la prueba de anti-globulina directa que se realizó con el método de difusión. Se midieron los valores de hemoglobina, hematócrito, reticulocitos, bilirrubina. Las concentraciones de bilirrubina directa e indirecta en sangre venosa se midieron por el método colorimétrico. Luego del alta, los neonatos fueron evaluados en forma ambulatoria a las 2, 4 y 6 semanas para evaluar los valores de hemoglobina, hematócrito y reticulocitos para evaluar el desarrollo de anemia tardía.

Los datos se presentan como valores promedios +/- desviación estándar. Los datos cuantitativos de las pacientes de ambos grupos se analizaron con la prueba t de Student para muestras no relacionadas y los datos cualitativos fueron analizados con la prueba exacta de Fisher. Se fijó la significancia estadística en  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS.

Tabla 1. Características generales.

	Grupo A Inmunoglobulina + fototerapia (n = 50)	Grupo B Fototerapia (n = 50)	p
Edad gestacional al momento del nacimiento, semanas	35.6 +/- 2,1	36.0 +/- 1,8	ns
Peso al nacer, gramos	2915 +/- 312	2990 +/- 456	ns
Sexo, n (%)			
Femenino	27 (54)	29 (58)	ns
Masculino	23 (46)	21 (42)	
Tipo de parto, n (%)			
Vaginal	33 (66)	31 (62)	ns
Cesarea	17 (44)	19 (48)	
Tiempo desde el nacimiento hasta el diagnóstico, horas	21,4 +/- 9,7	18,5 +/- 8,6	ns
Bilirrubina, mg/dl	15.1 +/- 2.5	14.7 +/- 3.4	ns
Hematocrito, %	42.5 +/- 6.5	41.6 +/- 7.6	ns
Reticulocitos,%	3.5 +/- 1.5	3.4 +/- 1.8	ns

Se seleccionaron 100 neonatos, los cuales se asignaron al azar para tratarse con inmunoglobulina

endovenosa + fototerapia (grupo A) o solo fototerapia (grupo B). Las características generales de ambos grupos se muestran en la tabla 1.

Ambos grupos fueron comparables en edad gestacional al momento del nacimiento (35.6 +/- 2.1 semanas para el grupo A y 36.0 +/- 1.8 semanas para el grupo B;  $p = ns$ ), peso del neonato (2915 +/- 312 g para el grupo A y 2990 +/- 456 g para el grupo B;  $p = ns$ ) y tiempo desde el nacimiento hasta el diagnóstico (21.4 +/- 9.7 horas para el grupo A y 18.5 +/- 8.6 horas para el grupo B;  $p = ns$ ).

Con respecto a los valores promedio de bilirrubina, hematócrito y conteo de reticulocitos al momento del diagnóstico de la enfermedad hemolítica (tabla 1), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio ( $p = ns$ ).

En relación con el número de transfusiones de intercambio (tabla 2), 15 neonatos del grupo A (30%) recibieron transfusiones comparado con 39 neonatos del grupo B (78%) que las recibieron ( $p < 0.05$ ). La duración de la fototerapia fue significativamente más corta en los neonatos tratados con inmunoglobulina endovenosa + fototerapia (119.4 +/- 23.5 horas) comparado con los pacientes tratados solo con fototerapia (153.8 +/- 45.1 horas;  $p < 0.05$ ). De igual forma los neonatos del grupo A presentaron un tiempo de hospitalización significativamente menor (145.6 +/- 25.4 horas) comparado con los neonatos del grupo B (177.8 +/- 99.4 horas;  $p < 0.05$ ).

Cuando los neonatos regresaron a los controles post-tratamiento, se observaron tres casos (6%) de anemia tardía en el grupo A y ningún caso en el grupo B. Esta diferencia no se consideró significativa ( $p = ns$ ). Los recién nacidos fueron transfundidos de forma inmediata. No se reportaron efectos adversos (fiebre, reacciones alérgicas o hemólisis) relacionados con la administración de inmunoglobulina endovenosa.

## DISCUSIÓN.

Los resultados de esta investigación demuestran que la inmunoglobulina endovenosa es efectiva para disminuir el número de transfusiones de intercambio y la duración de la fototerapia y la hospitalización. Los efectos benéficos de la inmunoglobulina endovenosa sobre la reducción de los títulos de los anticuerpos maternos y la severidad de la hemólisis fetal en el curso de la enfermedad hemolítica por Rh fue inicialmente reportado por Rewald et al. (1965). Reportes posteriores describieron una eficacia similar en la modificación del curso de la enfermedad hemolítica del feto y neonatos con isoimmunización severa (Chitkara et al. 1990; Aggarwal et al. 2002).

La isoimmunización Rh es una causa importante de hiperbilirubinemia en los neonatos a pesar del amplio uso de los anticuerpos anti-D durante el embarazo. Diferentes estudios reportan que es la causa de hiperbilirubinemia en 10% de los neonatos con ictericia (Dixon 2004). Estos neonatos requieren de repetidas transfusiones y fototerapia prolongada (Rübo et al. 1992). La tasa de mortalidad de la transfusión de intercambio, la cual es la modalidad de tratamiento más antiguo para la hiperbilirubinemia, varía de 0.3% a 1.2% (Sanpavat 2005; Johnson et al. 2009). Sin embargo, la tasa de morbilidad es cerca del 5% y se observan complicaciones como anemia, sepsis, enterocolitis necrotizante e hipertensión portal (Álvarez et al. 2005; Sanpavat 2005). La inmunoglobulina endovenosa se utiliza en la enfermedad hemolítica Rh para disminuir la necesidades de transfusiones de intercambio y fototerapia prolongada (Pishva et al. 2000).

Tabla 2. Resultados del tratamiento.

	Grupo A Inmunoglobulina + fototerapia (n = 50)	Grupo B Fototerapia (n = 50)	p
Número de transfusiones de intercambio, n (%)	15 (30)	39 (78)	< 0.05
Duración de fototerapia, horas	119.4 +/- 23.5	153.8 +/- 45.1	< 0.05
Duración de la hospitalización, horas	145.6 +/- 25.4	177.8 +/- 99.4	< 0.05
Anemia tardía, n (%)	3 (6)	0	ns

Al igual que los resultados de la presente investigación, Rübo et al. (1992) comprobaron que los neonatos tratados con inmunoglobulina necesitaron un menor número de transfusiones de intercambio. Pishva et al. (2000) también demostraron que los neonatos tratados con inmunoglobulinas presentaron menores aumentos de las concentraciones de bilirrubina, necesitaron menos fototerapia y la duración de la hospitalización fue más corta que en el grupo control.

Se ha propuesto que la inmunoglobulina endovenosa altera el curso de la enfermedad hemolítica bloqueando los receptores Fc de las

células del sistema fagocítico mononuclear (SFM), previniendo la destrucción extravascular de los glóbulos rojos neonatales por los anticuerpos maternos que cruzan la placenta. Este mecanismo no ha sido completamente comprobado, ya que se ha propuesto la inhibición no específica de la síntesis de inmunoglobulina G policlonal y alteraciones de la respuesta inmune por aumento de la función de los linfocitos T supresores (Delfraissy et al. 1985; Voto et al. 1997; Miqdad et al. 2004). De comprobarse esta hipótesis, la inmunoglobulina debería administrarse lo más pronto posible después del nacimiento para reducir el grado de hemólisis e hiperbilirubinemia.

Aunque la inmunoglobulina endovenosa es efectiva en el tratamiento de la hiperbilirubinemia debido a la enfermedad hemolítica por Rh del neonato, sus efectos pueden ser variables. El momento del diagnóstico de los casos, la severidad de la hemólisis y la dosis de inmunoglobulina pueden alterar los resultados. Mukhopadhyay et al. (2003) usaron dos dosis de inmunoglobulina endovenosa en

34 neonatos con hiperbilirubinemia, logrando una disminución de las concentraciones promedio de bilirrubina y la necesidad de transfusiones, pero no alteró la duración de la fototerapia, lo cual pudo deberse al retraso del inicio del tratamiento. Tanyer et al. (2001) investigaron los efectos de múltiples dosis comparado con una dosis única de inmunoglobulina. Los neonatos que recibieron múltiples dosis (0.5 mg/kg diarios por 3 días) no necesitaron transfusiones de intercambio comparado con 12% en el grupo que recibió una dosis única y 33% de los neonatos del grupo control. En la presente investigación, se utilizaron cuatro dosis con intervalo de 12 horas tan pronto se realizó el diagnóstico para evitar que el retraso en el inicio del tratamiento afectara la eficacia.

Las transfusiones por anemias tardías han sido reportadas cuando la enfermedad hemolítica del neonato es tratada con inmunoglobulinas endovenosas mas fototerapia debido a que los anticuerpos no son totalmente eliminados (Rübo et al. 1992). En esta investigación solo se observaron tres casos que ameritaron transfusiones en el grupo de pacientes tratados con inmunoglobulina más fototerapia.

La inmunoglobulina se considera un producto seguro, pero no carece de efectos adversos como fiebre, reacciones alérgicas, hemólisis, meningismo, hipotensión transitoria y sobrecarga de líquidos. Los efectos adversos severos son raros e incluyen anafilaxis (en especial en sujetos con deficiencia de inmunoglobulina A o hipogammaglobulinemia) y la

posible transmisión de infecciones (Nasseri et al. 2006; Ballow 2007).

## CONCLUSIÓN.

La inmunoglobulina endovenosa es efectiva en el tratamiento de la enfermedad hemolítica por Rh del neonato, ya que reduce la necesidad de transfusiones y el tiempo de fototerapia y hospitalización.

## REFERENCIAS.

Aggarwal R, Seth R, Paul V et al. 2002. High dose intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of rhesus hemolytic disease. *J Trop Pediatr* 48: 116-117.

Álvarez Y, Torcat J, Lindarte N et al. 2005. Incidencia e intensidad de la hiperbilirrubinemia y anemia en neonatos con incompatibilidad ABO. *Arch Venez Pueric Pediatr* 68: 69-76.

Ballow M. 2007. Safety of IGIV therapy and infusion-related adverse events. *Immunol Res* 38: 122-132.

Besalduch J, Forteza A, Durán M et al. 1991. Rh hemolytic disease of the newborn treated with high-dose intravenous immunoglobulin and plasmapheresis. *Transfusion* 31: 380-381.

Chirico G, Duse M, Ugazio A et al. 1983. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for passive immune thrombocytopenia in the neonate. *J Pediatr* 103: 654-655.

Chitkara U, Bussel J, Alvarez M et al. 1990. High-dose intravenous gamma globulin: does it have a role in the treatment of severe erythroblastosis fetalis? *Obstet Gynecol* 76: 703-708.

Dammacco F, Iodice G, Campobasso N. 1986. Treatment of adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura with intravenous immunoglobulin: effects on circulating T cell subsets and PWM-induced antibody synthesis in vitro. *Br J Haematol* 62: 125-135.

Delfraissy J, Tchernia G, Laurian Y et al. 1985. Suppressor cell function after intravenous gammaglobulin treatment in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 60: 315-322.

Dixon K. 2004. Newborn jaundice and kernicterus. Greater awareness and action needed. *Adv Nurse Pract* 12: 43-46.

Johnson L, Bhutani V, Karp K et al. 2009. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J Perinatol* 29: S25-S45.

Kumpel B, Beliard R, Brossard Y et al. 2002. Section 1C: Assessment of the functional activity and IgG Fc receptor utilisation of 64 IgG Rh monoclonal antibodies. Coordinator's report. *Transfus Clin Biol* 9: 45-53.

Miqdad A, Abdelbasit O, Shaheed M et al. 2004. Intravenous immunoglobulin G (IVIG) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med* 16: 163-166.

Mukhopadhyay K, Murki S, Narang A et al. 2003. Intravenous immunoglobulins in rhesus hemolytic disease. *Indian J Pediatr* 70: 697-699.

Mundy C. 2005. Intravenous immunoglobulin in the management of hemolytic disease of the newborn. *Neonatal Netw* 24: 17-24.

Nasseri F, Mamouri G, Babaei H. 2006. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn. *Saudi Med J* 27: 1827-1830.

Ouwehand W, Smith G, Ranasinghe E. 2000. Management of severe alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 82: F173-F175.

Patra K, Storfer-Isser A, Siner B et al. 2004. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr* 144: 626-631.

Pishva N, Madani A, Homayoon E. 2000. Prophylactic intravenous immunoglobulin in neonatal immune hemolytic jaundice. *Irn J Med Sci* 25: 129-33.

Rewald E, Suringar F. 1965. Substitutive-inhibitory gamma globulin therapy as prevention of stillbirth in Rh-incompatibility. *Acta Haematol* 34: 209-214.

Rübo J, Albrecht K, Lasch P et al. 1992. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 121: 93-97.

Sanpavat S. 2005. Exchange transfusion and its morbidity in ten-year period at King Chulalongkorn Hospital. *J Med Assoc Thai* 88: 588-592.

Tanyer G, Siklar Z, Dallar Y et al. 2001. Multiple dose IVIG treatment in neonatal immune hemolytic jaundice. *J Trop Pediatr* 47: 50-53.

Thomas J, Muller P, Wilkinson C. 2007. Antenatal phenobarbital for reducing neonatal jaundice after red cell isoimmunization. *Cochrane Database Syst Rev* CD005541.

Voto L, Mathet E, Zapaterio J et al. 1997. High-dose gammaglobulin (IVIG) followed by intrauterine transfusions (IUTs): a new alternative for the treatment of severe fetal hemolytic disease. *J Perinat Med* 25: 85-88.

Recibido: 24 junio 2010. Aceptado: 20 junio 2010.