

Trabajos Originales

Resultado neonatal e infantil de niños con y sin transfusión intrauterina por isoimmunización Rh durante el embarazo

Alvaro Sepúlveda-Martínez¹, Jorge Figueroa P.², Gustavo Rencoret P.², Mauro Parra-Cordero^{1,2}.

¹Unidad de Medicina Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universidad de Chile. ²Unidad de Ecografía Obstétrica, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

RESUMEN

Objetivo: Comparar la morbilidad neonatal y a seis meses de vida de hijos de pacientes con isoimmunización Rh que recibieron al menos una transfusión intrauterina (TIU), con aquellos que no la requirieron. **Método:** Estudio de caso y control de pacientes con diagnóstico de isoimmunización Rh controladas en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Clínico Universidad de Chile. Se comparó el resultado perinatal y hasta 6 meses de vida de recién nacidos (RN) con TIU (9 casos) y sin TIU (14 casos) entre los años 2004 y 2009. **Resultados:** Aunque la sobrevida a los 6 meses de los fetos con TIU fue alrededor de un 80%, solo una muerte puede atribuirse a la severidad de su condición de base. Los RN con TIU nacieron a una menor edad gestacional que los que no requirieron este tratamiento ($34,4 \pm 2,2$ sem vs. $37,4 \pm 0,6$ sem; $p=0,003$). Al evaluar el manejo neonatal inmediato se observa que el 60% de los RN isoimmunizados sin TIU requirieron ser hospitalizados y requirieron fototerapia, mientras que todos los RN con antecedente de TIU fueron hospitalizados, recibieron fototerapia y 30% requirió una exanguíneo transfusión. A los 6 meses de vida, 75% y 20% de los RN isoimmunizados, con y sin TIU, fueron hospitalizados para una nueva transfusión de GR y/o fototerapia, respectivamente. **Conclusión:** La isoimmunización Rh es una patología de alto riesgo, pero la terapia intrauterina, en los casos con anemia moderada y severa, permite llegar a edades gestacionales que dan una adecuada sobrevida.

PALABRAS CLAVE: *Isoimmunización Rh, transfusión intrauterina, pronóstico, fototerapia, exanguíneo transfusión, hiperbilirubinemia*

SUMMARY

Objective: To compare neonatal and six months of life morbidity of babies affected by Rh isoimmunization during pregnancy that required at least one intrauterine blood transfusion, with babies that did not required that procedure. **Methods:** Case control study of patients with diagnosis of Rh isoimmunization under control in the Fetal Medicine Unit at the University of Chile Hospital. Perinatal and until 6 months of life outcomes of isoimmunized newborns (NB) with (9 cases) and without intrauterine transfusion (IUT) (14 cases) between years 2004 and 2009 were compared. **Results:** Although six months of life survival of IUT babies was about 80%, only one death was related to the severity of isoimmunization. Isoimmunized babies with IUT were delivered at a lower gestational age than those without IUT (34.4 ± 2.2 vs. 37.4 ± 0.6 weeks; $p=0.003$). At the immediate neonatal period only 60% of isoimmunized babies without IUT required hospitalization and phototherapy, in contrast to IUT babies where all of them were hospitalized and required phototherapy, and

30% required exchange transfusion. Until six months of life, 75% and 20% of NB with and without IUT required another hospitalization for a new transfusion and/or phototherapy respectively. *Conclusion:* Rh isoimmunization is a high risk disease, but intrauterine therapy in cases with moderate and severe fetal anemia increases gestational age at delivery with good survival rates.

KEY WORDS: *Rh isoimmunization, intrauterine transfusion, outcome, phototherapy, exchange transfusion, hyperbilirubinemia*

INTRODUCCIÓN

La isoimmunización Rh es una enfermedad autoinmune de la madre que se desarrolla al tomar contacto la sangre materna Rh (-) con la fetal, la cual posee antígenos de los glóbulos rojos del padre Rh (+), lo que genera anticuerpos que al traspasar la placenta, se unen a los glóbulos rojos fetales, causando su destrucción (1). Sin embargo, para que esto suceda se requiere un paso de aproximadamente 30 cc de sangre fetal a la circulación materna, medida que solo puede ser objetivada con pruebas como la descrita por Kleihauer (2).

Afortunadamente, gracias al uso de la Inmunoglobulina G anti Rh-D a toda mujer Rh (-) no sensibilizada a las 28 semanas y hasta 72 horas post parto, y a toda embarazada Rh (-) que presente riesgo de hemorragia materno-fetal, se ha logrado disminuir la prevalencia de esta enfermedad de manera significativa, a cifras que fluctúan entre 3,5 y 6,8/100 mil nacidos vivos (1,3).

Un avance importante en el manejo de los fetos con anemia severa fue el desarrollo de la transfusión fetal intrauterina (TIU), permitiendo prolongar la permanencia del feto in-útero hasta etapas cercanas al término. Sin embargo, para pesquisar a los fetos que requerían uso de este procedimiento, solamente se contaba con métodos invasivos como la amniocentesis, en donde la electroforesis del líquido amniótico era capaz de predecir los fetos con anemia severa. Los inconvenientes de este método es que al ser un procedimiento invasivo existe el riesgo de pérdida o de mayor número de partos prematuros, con las patologías propias de este grupo de pacientes, aumentando las posibilidades de hemorragias ventriculares, necesidad de exanguíneo transfusión y distrés respiratorio en diversos grados (4).

Es por esto que los aportes de Mari y Nicolaides (3,5) mejoraron notablemente el pronóstico tanto intrauterino como neonatal, al incorporar la utilización de la velocidad máxima (Vmax) de la arteria cerebral media (ACM) como método de pesquisa de fetos con déficit de hemoglobina mayor a 6 g/dl o con presencia de hidrops, los cuales son los más beneficiados de un procedimiento invasivo como la cordocentesis y posterior TIU bajo visión ecográfica.

El manejo neonatal con el uso de fototerapia o exanguíneo transfusión ha mejorado notoriamente la sobrevida de RN afectados por isoimmunización

materna (6), planteándose actualmente el uso de inmunoglobulina EV en casos refractarios al tratamiento mencionado anteriormente (7).

Actualmente no hay evidencia disponible que relacione los niveles de anticuerpos maternos detectados al momento del diagnóstico, así como el número de TIU, con el pronóstico neonatal e infantil, tanto en morbilidad médica como en el posterior desarrollo psicomotor.

El objetivo del presente estudio es comparar la morbilidad neonatal y hasta los seis meses de vida de niños hijos de pacientes con isoimmunización Rh que recibieron al menos una TIU, con los niños que no requirieron el procedimiento durante el embarazo.

PACIENTES Y MÉTODO

El estudio es un análisis descriptivo retrospectivo de caso y control. Se analizan todos los embarazos controlados por isoimmunización anti Rh-D en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Clínico de la Universidad de Chile durante los años 2004 al 2009. Todas las pacientes fueron evaluadas periódicamente cada 7 a 14 días con Doppler de ACM, ofreciéndose una cordocentesis si la Vmax del pick sistólico de ACM era superior a 1,5 MoM para la edad gestacional según lo descrito por Mari y cols (3), para de esta manera evaluar la necesidad real de TIU. Se compara con recién nacidos (RN) producto de un embarazo con antecedente de isoimmunización Rh pero que no requirió TIU, por presentar una estimación de hemoglobina fetal normal o en rango de anemia leve, según lo determinado por el pick sistólico de la Vmax en la ACM, con todo embarazo que requirió al menos una TIU por sospecha de anemia fetal moderada o severa según ecografía.

Para evaluar los resultados neonatales se revisa la base de datos electrónica neonatal de la Institución. Para obtener información con respecto a la evolución hasta los seis meses de vida, se realiza una encuesta telefónica a las madres de los pacientes en aquellas que no se contaba con esa información por presentar controles infantiles en otro establecimiento.

Se realiza un análisis comparativo con respecto a la morbilidad neonatal y post natal hasta los seis meses de vida, considerándose las siguientes variables: vía de parto, edad gestacional al parto,

peso al nacer, necesidad de fototerapia o exanguíneo transfusión en las primeras 48 horas de vida, morbilidad asociada neonatal, requerimiento de hospitalización posterior al alta hasta los seis meses de vida y necesidad de una nueva transfusión.

Se ingresan todos los datos en planilla Excel, para luego realizar el análisis estadístico en el software SPSS v17, utilizando la prueba de Chi cuadrado para variables categóricas y prueba de Mann Whitney U para variables continuas según corresponda, considerándose como significativo un $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante los años 2004 al 2009 se controlaron 16.847 embarazadas en la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, identificándose 857 mujeres (5,1%) Rh (-), de las cuales un 2,7% estaba sensibilizada (23 pacientes). El 39% de las pacientes sensibilizadas (9/23) requirió al menos una TIU (mediana de 2, rango 1 a 7 transfusiones), lo que corresponde al 1% del grupo total. Las 14 pacientes restantes fueron evaluadas periódicamente con Doppler de ACM, no presentando rangos de anemia severa que justificaran un procedimiento invasivo.

Al comparar durante el período neonatal inmediato los grupos de RN que recibieron TIU con los que no la recibieron, se observa que el primer grupo nació a una edad gestacional menor pero con un mayor percentil de peso que el segundo grupo (Tabla I), siendo estos resultados estadísticamente significativos. La vía alta de parto fue de 100% en el grupo con TIU, en comparación con un 64,3% en el grupo control.

Aunque la sobrevivencia a los 6 meses de los fetos con TIU fue alrededor de un 80% (7 de 9), solo uno de esos casos puede ser atribuido directamente a la severidad de su condición de base. Adicional-

mente, al evaluar el manejo neonatal inmediato se observa que el 60% de los recién nacidos sin TIU requirieron ser hospitalizados y recibir fototerapia, mientras que todos los recién nacidos con antecedente de TIU fueron hospitalizados, recibieron fototerapia y 30% incluso requirió exanguíneo transfusión, pero ninguno de estos últimos parámetros evaluados fue significativo. Un caso de los RN que recibieron TIU evolucionó con *hydrops* antenatal, y postnatalmente hemorragia cerebral e hidrocefalia que requirió instalación de catéter de derivación ventrículo-peritoneal. Finalmente, al cabo de 6 meses, 75% y 20% de los recién nacidos con y sin TIU, fueron re-hospitalizados para una nueva transfusión de glóbulos rojos y/o fototerapia, respectivamente (Figura 1).

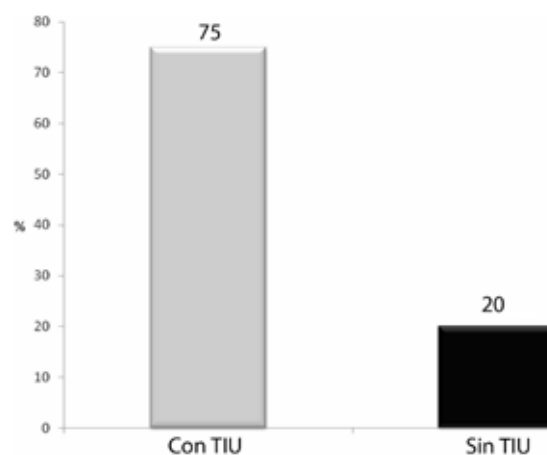


Figura 1. Necesidad de rehospitalización para transfusión o fototerapia hasta los seis meses de vida en recién nacidos con y sin transfusión intrauterina.

Tabla I
RESULTADOS PERINATALES EN EMBARAZOS CON ISOINMUNIZACIÓN RH

Variable	Grupo con TIU (n=9)	Grupo sin TIU (n=14)	Valor p
EG al parto en semanas, media (\pm DE)	34,4 (\pm 2,2)	37,4 (\pm 0,6)	0,003 [†]
Percentil de peso al nacer, media (\pm DE)	64,5 (\pm 15,5)	32,8 (\pm 22,5)	0,003 [†]
Cesárea, n/total (%)	8/8 (100)	9/11 (64,3)	0,2 [‡]
Fototerapia neonatal, n/total (%)	7/7 (100)	6/10 (60)	0,056 [‡]
Exanguíneo-transfusión neonatal, n/total (%)	3/7 (30)	0/8 (0)	0,1 [‡]

[†] Mann Whitney U. [‡] Chi cuadrado. TIU: transfusión intrauterina. EG: edad gestacional.

DISCUSIÓN

Los recién nacidos producto de un embarazo con el antecedente de isoimmunización Rh son un grupo de riesgo de complicaciones neonatales, siendo esto más relevante en los niños que recibieron una TIU. La sobrevida obtenida en RN que recibieron al menos una TIU antenatal concuerda con tasas descritas en la literatura (8,9). El no demostrar una diferencia significativa en las complicaciones neonatales entre los grupos evaluados es debido al tamaño pequeño del grupo estudiado, hecho que podría mejorar en los años siguientes, a medida que se incorporen nuevos casos. Asociado a este punto, es importante mencionar que al ser un estudio retrospectivo, no fue posible obtener los resultados infantiles en el total de los casos debido a deficiencias en los seguimientos en pacientes con controles pediátricos en otra institución de salud.

El hecho de que los fetos que recibieron TIU requieran más hospitalizaciones y más tratamientos durante el período neonatal puede ser considerado como un gasto justificable, ya que sin medidas de rescate como es la TIU, la mortalidad tanto intrauterina como neonatal de este grupo de pacientes es marcadamente elevada. Con respecto a este punto, De Boer y cols (10), recientemente demostraron que los RN que recibieron TIU por isoimmunización Rh requirieron menos días de fototerapia que RN con isoimmunización Rh que no se realizaron TIU (3,8 vs 5,1 días), pero tuvieron un mayor porcentaje de transfusiones los primeros seis meses de vida (77% vs 26,5%), siendo todos ellos RN de 36 o más semanas.

Los últimos años se ha publicado evidencia que demuestra los beneficios del uso de fenobarbital en la madre (30 mg c/8 horas) posterior a la última TIU, durante una semana previo a la interrupción con el fin de inducir madurez hepática fetal, disminuyendo de esta manera en un 75 a 78% la necesidad de exanguíneo transfusión en el RN (1,11), por lo que se plantea como un aporte interesante que podría implementarse en nuestra institución dentro de un protocolo de manejo de casos de isoimmunización severa y así disminuir las tasas de exanguíneo transfusión neonatal.

Evidencia reciente ha logrado demostrar que los niños de al menos cuatro años de edad que recibieron TIU por isoimmunización materna presentan una masa y área ventricular izquierda menor que niños sin isoimmunización (12). El desarrollo neurológico a largo plazo ha demostrado ser normal en un 92 a 100% de estos niños, entre los dos y cinco años de seguimiento (6).

El manejo de este grupo de pacientes requiere un equipo multidisciplinario, compuesto por obstetras, perinatólogos, neonatólogos y pediatras adecuadamente capacitados. Para finalizar, es importante recalcar la importancia de la utilización

adecuada de la inmunoglobulina anti-RhD en mujeres no sensibilizadas, para de esta manera lograr mantener la incidencia baja obtenida desde la incorporación de esta medida.

CONCLUSIÓN

La isoimmunización Rh es una patología de alto riesgo, pero la terapia intrauterina, en los casos con anemia moderada y severa, permite llegar a edades gestacionales que dan una adecuada sobrevida. Es fundamental el seguimiento de estos niños, especialmente los transfundidos in-útero en su desarrollo neurológico.

REFERENCIAS

1. Moise KJ Jr. Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; vol 12(1): 164-176.
2. Salim R, Ben-Shlomo I, Nachum Z, Mader R, Shalev E. The Incidence of Large Fetomaternal Hemorrhage and the Kleihauer-Betke Test. *Obstet Gynecol* 2005; 105 (5) part 1: 1039-1044.
3. Mari G. Noninvasive Diagnosis by Doppler Ultrasonography of Fetal Anemia due to Maternal Red-cell Alloimmunization. *N Engl J Med* 2000; 342: 9-14.
4. Oepkes D. Intrauterine Fetal Transfusions in the Management of Fetal Anemia and Fetal Thrombocytopenia. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2007; 12: 432-438.
5. Nicolaidis K., Scheier M. Prediction of Severe Fetal Anemia in Red Blood Cell Alloimmunization After Previous Intrauterine Transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1550-1556.
6. Smits-Wintjens V, Walther F, Lopriore E. Rhesus hemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 265-271.
7. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or more Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
8. Farina A, Calderoni P, Simonazzi G, Carinci P, Rizzo N. Survival analysis of transfused fetuses affected by Rh-alloimmunization. *Prenat Diagn* 2000; 20: 881-885.
9. Machado L, Camano L, Fernandes A, Chinen P, Torloni M, Cordioli E, et al. Perinatal mortality in Rh alloimmunized patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 132: 159-162.
10. De Boer IP, Zeestraten EC, Lopriore E, van Kamp IL, Kanhai HH, Walther FJ. Pediatric Outcome in Rhesus Hemolytic Disease Treated With and Without Intrauterine Transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 54.e1-54.e4.
11. Trevett T Jr, Dorman K, Lamvu G, Moise K Jr. Antenatal Maternal Administration of Phenobarbital for the Prevention of Exchange Transfusion in Neonates With Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 478-482.
12. Dickinson J, Sharpe J, Warner T, Nathan E, D'Orsogna L. Childhood Cardiac Function After Severe Maternal Red Cell Isoimmunization. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 851-857.