

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Risk factors for RhD immunisation in a high coverage prevention programme of antenatal and postnatal Rhlg: a nationwide cohort study”

Factores de riesgo para la inmunización RhD en un programa de prevención de alta cobertura de Rhlg prenatal y posnatal: un estudio de cohorte a nivel nacional

Nombre del revisor: Esther Ballesteros Benito. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

1. Artículo Original:

M. Sloopweg, C. Zwiers, J. M. Koelewijn, E. van der Schoot, D. Oepkes, I. L. van Kamp, M. de Haas. Risk factors for RhD immunisation in a high coverage prevention programme of antenatal and postnatal Rhlg: a nationwide cohort study. BJOG. 2022; 129: 1721–173

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

En los países desarrollados, la incidencia de la inmunización contra la RhD ha disminuido después de implementar programas prenatales y de rutina mediante la profilaxis posnatal con inmunoglobulina Rh (Rhlg), combinada con la administración de Rhlg después de eventos que probablemente causen hemorragia fetomaterna (Esto ha llevado a una importante reducción del número de fetos y recién nacidos que sufren de la enfermedad hemolítica; Sin embargo, la inmunización RhD todavía ocurre en mujeres RhD negativas embarazadas de un hijo RhD positivo, con una incidencia estimada de 0,3 a 1,3 %.

La inmunización RhD tiene un 30% de riesgo de enfermedad grave del feto o recién nacido.

Dado que las transfusiones de sangre se han emparejado rutinariamente con RhD Durante décadas, la causa principal de la inmunización RhD es la exposición a los glóbulos rojos (RBC) RhD positivos del feto, debido a hemorragia fetomaterna (FHM) durante el embarazo o en torno al parto. Incluso, pequeñas cantidades de FMH pueden provocar aloinmunización.

La FMH menor ocurre con frecuencia durante el embarazo (44% durante el tercer trimestre y 64% en el momento del parto).

Una FHM importante (>5 ml de células fetales) ocurre con menos frecuencia, con un rango estimado de 0.1-6% de los embarazos. Si hay riesgo de una FMH mayor, la administración de Rhlg adicional a menudo está indicada en las guías de práctica clínica.

Sin embargo, la importancia de los posibles factores de riesgo para una FMH importante, como el tipo de parto, aborto (espontáneo o instrumental), diagnóstico prenatal invasivo, versión cefálica externa, traumatismo abdominal y sangrado prenatal, es aún controvertido.

En nuestro estudio el parto no espontáneo (cesárea o parto asistido), edad gestacional avanzada (postérmino) y una edad más joven en el parto anterior surgieron como factores de riesgo para aloinmunización.

En este estudio, evaluamos una cohorte recogida prospectivamente para evaluar qué factores de riesgo para la inmunización RhD permanecen, a pesar de la profilaxis adecuada de Rhlg prenatal y posnatal de rutina (1000 UI Rhlg) y, si está indicado, la administración adicional de Rhlg.

2.2 Metodología

En los Países Bajos, todas las mujeres embarazadas se tipifican para ABO, antígenos de los grupos sanguíneos RhD y Rhc y son examinados para detectar la presencia de aloanticuerpos contra los glóbulos rojos en el primer trimestre de embarazo, preferiblemente antes de la semana 13 de gestación.

Las mujeres RhD- y Rhc-negativas se vuelven a evaluar en semana 26

Siguiendo las pautas holandesas, se administra Rhlg (1000 UI) a las 30 semanas de gestación y nuevamente dentro de las 48 h posteriores al nacimiento en el caso de un feto RhD positivo, después de un aborto espontáneo cuando el embarazo era de al menos 10 semanas, y después de la evacuación instrumental del útero independientemente de la edad gestacional.

Se recomienda administrar una dosis adicional de Rhlg después de la cirugía invasiva, prueba prenatal o versión cefálica externa y después de estimar FMH con una prueba microscópica de Kleihauer Betke (KBT) o una cuantificación basada en citometría de flujo de HbF que contiene glóbulos rojos, en el caso de dolor abdominal, trauma o sangrado prenatal después de 16 semanas.

Después de un parto, la cuantificación (KBT) se recomienda solo cuando se ha producido una hemorragia feto materna grande, seguido, si es necesario, por el ajuste de la dosis de Rhlg.

El Período del estudio osciló (por razones prácticas) desde el 1 de julio de 2014 hasta 31 de marzo de 2015 y del 1 de agosto de 2015 al 28 de febrero de 2017, un total de 28 meses.

- Recopilación de datos y definiciones de resultados

Se recopilaron datos sobre todas las administraciones de Rhlg y posibles eventos de sensibilización o refuerzo durante el embarazo (sangrado prenatal, trauma abdominal, prueba prenatal invasiva, versión cefálica externa, gemelos, posmadurez, y parto gemelos, sangrado posnatal >1000 ml, muerte perinatal, cesárea, extracción manual de placenta, parto asistido, Abortos espontáneos anteriores al actual se consideraron posibles eventos sensibilizantes.

Para identificar los factores de riesgo para la inmunización RhD, que ocurren a pesar de la administración prenatal y posnatal de Rhlg, seleccionamos a todas las mujeres en su primer embarazo inmunizado con RhD.

Se excluyeron las mujeres con un parto anterior de un RN RhD positivo que no recibió la profilaxis completa de Rhlg en 30 semanas de gestación y/o después del parto.

Evaluamos los factores de riesgo potenciales en los siguientes tres grupos:

- el primer grupo 'expuesto al antígeno RhD' consistía en mujeres con un embarazo anterior (> 16 semanas) de un niño RhD positivo;
- el segundo grupo "posiblemente expuesto al antígeno RhD" había tenido un aborto espontáneo previo (<16 semanas) sin un embarazo previo de un RN RhD-positiv;
- el tercer grupo 'no expuesto al antígeno RhD' ninguno tuvo un embarazo previo de un niño RhD positivo o un aborto espontáneo.

Los factores de riesgo relacionados con el nacimiento se analizaron en el grupo de mujeres multíparas (el grupo expuesto a RhD), y factores de riesgo en el embarazo actual fueron analizados en los otros dos grupos.

La prevalencia de los factores de riesgo potenciales para la inmunización RhD se comparó con la población general.

2.3 Resultados:

- Prevalencia de la inmunización RhD:

La prevalencia de vacunas RhD recién detectadas en 2016 fue 0.31% (79/25 170) de mujeres embarazadas RhD negativas en los Países Bajos.

Embarazos de mujeres que probablemente hubieran sido vacunadas antes de la inmigración a los Países Bajos fueron excluidos (n = 15).

Anti-D fue detectado recientemente en el detección temprana en el embarazo en 0.18% de RhD-negativo mujeres y durante el cribado de rutina en la semana 27 de embarazo en el 0,13 % de las mujeres RhD negativas.

La prevalencia de todas las vacunas RhD (incluidos los inmigrantes) en 2016 fue 0,09% de todas las mujeres embarazadas y 0,63% de todas Mujeres embarazadas RhD negativas.

- Selección de la población de estudio

Durante el período de estudio, 304 mujeres embarazadas inmunizadas con RhD fueron seleccionadas para su inclusión en el estudio OPZI 2.0.

Después de la exclusión, Quedaron 193 mujeres, de las cuales 65 nulíparas (33,7%) y 128 multíparas (66,3%). De este grupo, 113 mujeres fueron expuestas al antígeno RhD, 28 posiblemente estuvieron expuestos y 52 no estuvieron expuestos, respectivamente.

Anticuerpos RBC adicionales se encontraron en 53 mujeres (27,5%); los anticuerpos más comunes fueron anti-RhC (19,7%) y anti-RhE (3,1%)

- Factores de riesgo generales para RhD inmunización

Encontraron una mayor tasa de aborto espontáneo en mujeres inmunizadas con RhD que en la población general holandesa (21 % frente a 12,5 %, P < 0,001).

Un total de 40 mujeres tuvieron un aborto espontáneo antes del embarazo inmunizado RhD (25 nulíparas y 15 multíparas). Once de 16 mujeres (69 %) que tuvieron un aborto espontáneo las últimas 10 semanas de gestación o un legrado no recibieron la RhIg

Primera detección de anti-D tras un primer trimestre negativo el tamizaje ocurrió en el 44% (86/193) de todos los casos

En su mayoría, estos anticuerpos se encontraron en el tamizaje rutinario del tercer trimestre: 36% (41/113) de las mujeres del 'grupo expuesto', 43% (12/28) de las mujeres del 'posiblemente "expuestos" y el 60% (31/52) de los del "grupo no expuestos".

La cesárea, extracción manual de la placenta, sangrado posparto > 1000 ml, parto en edad gestacional ≥ 42 semanas y antecedentes de muerte perinatal fueron factores de riesgo significativos para la inmunización RhD en el grupo "expuesto" en comparación con la población de referencia ($P < 0,05$).

Un tercio (37/113, 33%) de todas las mujeres "expuestas" no experimentó ninguno de los factores de riesgo analizados en el anterior embarazo. En el 61% de estos casos, se detectó anti-D durante el primer trimestre .

De las mujeres cuya inmunización RhD se detectó por primera vez en la prueba de detección de 27 semanas, la tipificación de RHD fetal fue positiva en todos los casos. En el "grupo expuesto", todos habían tenido un embarazo anterior con un RhD-positivo feto, el 10,6% (12/113) de las mujeres tuvieron un aborto espontáneo entre el embarazo anterior y el actual. Esta tasa de aborto espontáneo no fue diferente de la tasa de población de 12,5%.

Ninguno de los factores de riesgo considerado actualmente como indicación para administrar (extra) Rhlg profilaxis (trauma abdominal, sangrado prenatal después de 16 semanas y versión cefálica) ocurrieron con mayor frecuencia en mujeres del "grupo expuesto" que en la población general.

Algunos factores de riesgo relacionados con el parto ocurrieron en combinación, por lo que algunos de ellos podrían considerarse factores de confusión. Se produjo sangrado posparto > 1000 ml en ocho de 12 embarazos (67 %) en combinación con otros factores de riesgo, más a menudo con la extracción manual de la placenta. Otro caso de sangrado posparto excesivo ocurrió en combinación con una muerte perinatal

El parto a partir de las 42 semanas fue un caso aislado

En el grupo combinado de mujeres "no expuestas" y "posiblemente expuestas" ($n = 80$), analizamos posibles factores sensibilizantes de momentos que ocurrieron antes o durante el embarazo actual

Veintiocho mujeres (35%) tuvieron un aborto espontáneo antes del embarazo actual, en el que se administró anti-D.

En la mitad de las mujeres con un aborto espontáneo en su historia, no se identificó anti-D hasta el tercer trimestre del embarazo subsiguiente con un niño RhD positivo. Sólo una mujer con antecedentes de aborto espontáneo tuvo un incidente adicional (prenatal sangrado < 16 semanas) durante el embarazo actual, antes anti-D se detectó en el tercer trimestre.

25% de las mujeres (16/80) informaron una transfusión de sangre en su historia, no relacionada con el embarazo.

3.- Comentario/Discusión:

En este estudio, encontramos los siguientes factores de riesgo para la inmunización RhD que persisten a pesar de la adecuada rutina prenatal y profilaxis posnatal con RhIg de 1000 UI: cesárea, extracción manual de placenta, hemorragia posparto excesiva (1000 ml), parto a las 42 semanas o más y muerte perinatal.

Estos factores de riesgo ocurrieron a menudo en combinación.

La prevalencia de las vacunas recién detectadas y de todas las inmunizaciones RhD en mujeres embarazadas RhD negativas ha alcanzado actualmente tasas bajas sin precedentes de 0,31 % y 0,63 % respectivamente. Esto está en línea con las cifras reportadas anteriormente de grandes estudios.

Con una frecuencia del 15% de RhD-negativo mujeres, la inmunización RhD ahora ocurre en solo el 0.09% de todas las mujeres embarazadas en los Países Bajos.

La mitad de las inmunizaciones RhD se detectaron en el primer trimestre del embarazo.

La cesárea fue el riesgo principal y, con mayor frecuencia, el único De inmunización contra RhD en nuestra cohorte, lo que confirma los hallazgos de nuestro estudio anterior.

El segundo factor de riesgo, la hemorragia posparto >1000 ml, fue en la mayoría de los casos asociado con uno (o más) de los otros factores de riesgo observamos, incluida la extracción manual de la placenta (6/7 casos) y muerte perinatal (1/3), lo que sugiere una cascada de eventos posiblemente inmunizantes.

La posmadurez (parto ≥ 42 semanas) fue el factor de riesgo menos frecuente.

La tasa general de aborto espontáneo en nuestro estudio fue significativamente más alta que la de la población holandesa (21% versus 10-12,5%, $p < 0,001$). Este hallazgo puede atribuirse totalmente a la alta tasa de aborto espontáneo (35%) en el grupo de mujeres en su primer embarazo en curso con un bebé RhD positivo.

Este es el estudio más grande hasta la fecha sobre los factores de riesgo para la inmunización RhD en mujeres embarazadas que participan en un programa de prevención de inmunización RhD de alta cobertura.

Una limitación de este diseño de estudio es que no pudimos incluir un grupo de control. Tuvimos que comparar nuestros hallazgos con datos publicados en otras poblaciones o datos del registro nacional holandés.

En nuestro estudio, encontramos que la cesárea es un factor de riesgo importante para la inmunización contra la RhD.

Las guías holandesas actuales recomiendan estimar el volumen de FMH realizando un KBT después de la cesárea y, según los resultados, aumentar la dosis de Rhlg.

Sin embargo, esto no es obligatorio.

En algunos programas de profilaxis, se usa rutinariamente una dosis más alta de Rhlg de 1500 UI para reducir el riesgo de la inmunización RhD.

Alternativamente, una dosis doble de Rhlg podría administrarse después de una cesárea, especialmente en entornos donde la prueba de FMH no está disponible.

Previamente, planteamos la hipótesis de que la posmadurez puede conducir a un fracaso de la profilaxis prenatal de Rhlg, debido al largo intervalo entre la administración de la profilaxis y el parto.

El estudio actual, sin embargo, sugiere que la inmunización en la posmadurez se relaciona principalmente con complicaciones durante el parto. En la práctica obstétrica actual en países desarrollados la posmadurez pasadas las 42 semanas se ha vuelto muy infrecuente.

El sangrado excesivo postnatal siempre será un signo de parto complejo con un riesgo adicional de una FMH más grande, aumentando el riesgo de aloinmunización. La muerte perinatal parecía estar asociada con un mayor riesgo de inmunización contra RhD. Por lo tanto, si estos factores de riesgo ocurren, se recomienda ajustar la dosificación de Rhlg.

Sorprendentemente, en un tercio de las mujeres que previamente habían dado a luz a un bebé RhD positivo, ninguna de las características de alto riesgo que encontramos relacionados con la inmunización RhD estuvieron presentes. Posiblemente en estos casos, un FMH más grande, pero subclínico tuvo lugar.

Una explicación alternativa podría ser que algunas mujeres responden con más fuerza a una cantidad relativamente pequeña de sangre fetal alrededor del parto.

La tasa de aborto espontáneo en el grupo expuesto fue casi tres veces mayor que en un grupo de edad comparable.

Nuestras observaciones con respecto a las pautas actuales para administrar la profilaxis Rhlg en casos de pérdida o aborto sugieren adherencia insuficiente.

Se necesitan más estudios para explorar la eficacia de Rhlg para prevenir la inmunización después de todos los abortos espontáneos o inducidos

Los eventos sensibilizantes (procedimientos de diagnóstico invasivos, embarazo gemelar, sangrado prenatal y trauma abdominal) son relativamente raros y es probable que haya suficiente conciencia de las medidas profilácticas que deben tomarse.

En el caso de sangrado prenatal en embarazos antes de las 16 semanas, actualmente no se recomienda Rhlg adicional y, según nuestros hallazgos, no recomendaríamos cambiar esta política.

CONCLUSIÓN:

Abogamos por seguir estrictamente la política de reconocimiento de riesgos factores, determinación del volumen de FMH y ajuste de Dosificación de Rhlg, especialmente en embarazos con partos complicados, incluidos casos de hemorragia mayor e intervenciones quirúrgicas, como cesárea y extracción manual (o quirúrgica) de placenta.

Nuestros datos sugieren que el aborto espontáneo puede ser un factor de riesgo adicional para la inmunización RhD, lo que requiere más estudios y posiblemente reconsiderar la política actual de Rhlg.