



Use of intravenous immunoglobulin in pregnancy. Report of a patient with common variable immunodeficiency

Uso de inmunoglobulina intravenosa en el embarazo. Reporte de una paciente con inmunodeficiencia común variable

Julio César **Cambray-Gutiérrez**,¹ Ulises Noel **García-Ramírez**,² Leonel Gerardo **Del Rivero-Hernández**,¹ Patricia **López-Pérez**,¹ Aurora **Chávez-García**¹

Abstract

Background: Common variable immunodeficiency is the most commonly-diagnosed primary immunodeficiency in adults; it is characterized by recurrent sinopulmonary and gastrointestinal infections, and increased incidence of malignancy and autoimmune processes. Many patients begin to have clinical manifestations during reproductive age.

Case report: A 34-year-old woman with 12 weeks of gestation who was diagnosed with common variable immunodeficiency after recurrent episodes of rhinosinusitis, pharyngoamygdalitis, and pneumonia. 0.6 g/kg of IVIG was prescribed every 21 days during the second trimester; the patient only presented one episode of pharyngoamygdalitis, with adequate response to treatment with antibiotics. During the third trimester the dose was adjusted to every 14 days. The patient ended the pregnancy at term without complications, with a child without defects and with proper weight and size.

Conclusions: The administration of immunoglobulin is the main treatment to control common variable immunodeficiency. While the recommended starting dose is 400-800 mg/kg intravenously every 3 to 4 weeks, there is no consensus on the dose to be used in pregnant women. The recommendation is to perform serum level controls before infusion to determine and adjust it.

Key words: Common variable immunodeficiency; Human immunoglobulin; Pregnancy.

Este artículo debe citarse como:

Cambray-Gutiérrez JC, García-Ramírez UN, Del Rivero-Hernández LG, López-Pérez P, Chávez-García A. Uso de inmunoglobulina intravenosa en el embarazo. Reporte de una paciente con inmunodeficiencia común variable. Rev Alerg Mex. 2016;63(3): 311-315

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades. León, Guanajuato, México.

Correspondencia: Julio César Cambray-Gutiérrez. jcesar_963@hotmail.com

Recibido: 2015-11-26
Aceptado: 2016-02-24



Resumen

Antecedentes: La inmunodeficiencia común variable es la inmunodeficiencia primaria más diagnosticada en los adultos; se caracteriza por infecciones sinopulmonares y gastrointestinales de repetición y mayor incidencia de procesos autoinmunes y malignidad. Numerosos pacientes inician con las manifestaciones clínicas durante la edad reproductiva.

Caso clínico: Mujer de 34 años de edad con 12 semanas de gestación, en quien se diagnosticó inmunodeficiencia común variable después de cuadros recurrentes de rinosinusitis, faringoamigdalitis y neumonías. Durante el segundo trimestre se prescribió 0.6 g/kg de inmunoglobulina intravenosa cada 21 días; la paciente solo presentó un episodio de faringoamigdalitis, con adecuada respuesta al tratamiento con antibióticos. Durante el tercer trimestre se ajustó la dosis a cada 14 días. La paciente concluyó el embarazo a término sin complicaciones, con producto sin malformaciones y con peso y talla adecuados.

Conclusiones: La administración de inmunoglobulina es el principal tratamiento para controlar la inmunodeficiencia común variable. Si bien la dosis inicial recomendada es de 400-800 mg/kg en forma intravenosa cada 3 a 4 semanas, no existe un consenso sobre la dosis que debe emplearse en la mujer que cursa con embarazo. La recomendación es realizar controles de niveles séricos antes de la infusión para determinarla y ajustarla.

Palabras clave: Inmunodeficiencia común variable; Inmunoglobulina humana; embarazo.

Abreviaturas y siglas

CVID, common variable immunodeficiency
ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay
IDCV, inmunodeficiencia común variable
Ig, inmunoglobulina
IgIV, inmunoglobulina intravenosa
IgSC, inmunoglobulina subcutánea
TAC, tomografía axial computarizada
VIH, virus de inmunodeficiencia humana

Introducción

La inmunodeficiencia común variable (ISCV) es la inmunodeficiencia primaria más diagnosticada en la edad adulta. Se caracteriza por infecciones sinopulmonares y gastrointestinales con repetición y mayor incidencia de procesos autoinmunes y malignidad. Con frecuencia los pacientes son diagnosticados durante la edad reproductiva, entre los 20 y los 40

años. A pesar de esto, existen pocos reportes en la literatura sobre el manejo de las pacientes embarazadas con IDCV y la seguridad sobre el uso de la inmunoglobulina (Ig) en este grupo de pacientes.¹

La terapia con Ig es el principal tratamiento en la IDCV y ha demostrado eficacia en la prevención de sepsis, neumonía y otras infecciones bacterianas y virales agudas, particularmente del tracto respirato-

rio, con disminución del número de admisiones hospitalarias, así como mejoría de la función pulmonar y de la calidad de vida. Estudios en población con IDCV demostraron que su uso redujo la incidencia de neumonía de un 84% a un 11%.²

La dosis inicial recomendada de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) es de 400-800 mg/kg cada tres a cuatro semanas y se puede incrementar en caso de presentar un proceso infeccioso activo, si se considera necesario, se puede realizar medición de niveles de Ig previo a la infusión de IgIV para evaluar la dosis adecuada.

No existen niveles séricos de Ig que determinen correlación con protección para procesos infecciosos; sin embargo, en las guías clínicas se recomienda mantener niveles séricos arriba de 500 mg/dL, mientras que otros consideran que se debe individualizar a cada paciente. El Panel de Expertos recomienda el uso de IgIV en dosis de 400 a 600 mg/kg cada tres o cuatro semanas, mientras que la inmunoglobulina subcutánea (IgSC) la recomienda en dosis de 100 a 200 mg/kg, seguidos de 160 mg/kg semanal. Habitualmente los efectos adversos suelen ser leves y transitorios, hasta el momento ningún efecto adverso, incluyendo los teratogénicos, se ha reportado durante el embarazo.^{1,2}

No existe un consenso sobre la dosis de Ig que se debe emplear durante el embarazo, pero debemos recordar que durante este período ocurren cambios fisiológicos importantes, el volumen plasmático se incrementa de un 10% a un 15% a partir de las semanas seis a 12 de gestación, y continúa expandiéndose hasta las semanas 30 a 34; la ganancia total de plasma es de 1.100 a 1.600 ml, que resulta en un total de 4.700 a 5.200 ml. (un 30% a 50% mayor del que presenta una mujer no embarazada). Posterior al parto, el volumen disminuye inmediatamente, sin embargo, se ha demostrado que vuelve a incrementarse durante los primeros dos a cinco días de puerperio, posiblemente debido a la secreción de aldosterona, y después continúa disminuyendo paulatinamente, hasta alcanzar la normalidad a la sexta semana. La importancia del incremento del volumen plasmático

radica en un potencial efecto diluyente sobre los niveles séricos de las inmunoglobulinas.³⁻⁵

Por otro lado, el embarazo se considera un estado de inmunosupresión fisiológica, debido a la necesidad de evitar el rechazo del feto, al poseer este potentes antígenos derivados del padre, por lo cual se tiene mayor susceptibilidad a enfermedades infecciosas como hepatitis A y B, influenza, herpes virus, *Chlamydia*, *Listeria*, *Campylobacter* y tuberculosis, entre otras. Esto se explica por la acción de la progesterona, que ha demostrado capacidad de inhibir la proliferación de linfocitos *in vitro*, la presencia de la uromodulina, que es un factor sérico específico del embarazo con capacidad de inhibir la actividad de las células B; además de la respuesta disminuida de las células T a los mitógenos, que sugiere la presencia de factores supresores circulantes aún no identificados. No se han observado cambios en el conteo de linfocitos absolutos, ni en las subpoblaciones linfocitarias.^{6,7}

Caso clínico

Mujer de 34 años de edad, quien inicia a los 32 años con rinosinusitis crónica recurrente, con escasa respuesta al manejo antimicrobiano de amplio espectro, además de faringoamigdalitis de repetición. A los 33 años presentó dos neumonías adquiridas en la comunidad, con reporte de TAC de senos paranasales de pansinusitis, sin obtener aislamientos microbianos en los cultivos.

Se envía por cursar embarazo de 12 semanas de gestación y para realizar abordaje diagnóstico por sospecha de inmunodeficiencia. Se realizan dos determinaciones de VIH por ELISA con reporte negativo, además de niveles séricos de inmunoglobulinas y subpoblaciones de linfocitos por citometría de flujo (Cuadro 1).

Se realizó el diagnóstico de IDCV y se inició el manejo con IgIV con dosis de 0.6 g/kg cada 21 días, durante el segundo trimestre, presentándose solo un episodio de faringoamigdalitis, con adecuada respuesta al manejo con antibióticos; se decidió ajustar la dosis de IgIV a 0.6 g/kg cada 14 días durante el

Cuadro 1. Niveles de inmunoglobulinas séricas y subpoblaciones de linfocitos

Variable	Cuantificaciones	
	Segundo trimestre	Tercer trimestre
Inmunoglobulinas (mg/dl)		
IgG	<270	248
IgA	<40	24.5
IgM	<25	16.8
IgE (UI/ml)	<0.1	16.7
Antígenos CD (células/ μ l)		
CD3+ absolutos	875	
CD4+ absolutos	422	
CD8+ absolutos	443	
CD19	20	
CD16+CD56+ absolutos	68	

tercer trimestre, sin presentarse complicaciones infecciosas en el resto del embarazo. No se presentó ninguna reacción adversa. Se concluyó embarazo con parto eutócico y producto de término, con adecuado peso y talla, sin malformaciones, por lo que la madre y su hijo se mantuvieron en vigilancia.

Discusión

El uso de IgIV o IgSC ha demostrado ser exitoso y seguro durante el embarazo, a pesar de la información limitada. Existe el reporte de dos mujeres con IDCV que ha demostrado que la administración exógena de Ig cruza la barrera hemato-placentaria durante el tercer trimestre y está presente en niveles normales o elevados en el calostro. El mantenimiento de niveles durante la gestación ofrece importantes beneficios para la madre y el feto. La dosis durante el embarazo debe ser incrementada de acuerdo con la ganancia ponderal, existen autores que sugieren un incremento del 20 al 30% durante el tercer trimestre del embarazo.²

En un estudio que evaluó una cohorte de 54 pacientes con IDCV y embarazo, solo en el 15% el

diagnóstico de IDCV se realizó antes de su primer embarazo. En el grupo de pacientes con diagnóstico de IDCV previo al embarazo, se encontraban 10 con reemplazo con IgIV y una paciente con IgSC. En cinco pacientes se mantuvo la misma dosis, en el resto se incrementó un 50% aproximadamente durante el tercer trimestre, manteniendo niveles séricos de IgG de 5.33 ± 1.91 g/L. No se observó ningún efecto adverso asociado a la administración de Ig. En algunas pacientes se observó un incremento de infecciones respiratorias altas y urinarias; en ninguna se reportó neumonía u otra infección severa. Se observó mayor peso del producto en aquellas madres con niveles séricos de IgG más altos, se dio seguimiento en algunos productos, diagnosticándose deficiencia selectiva de IgA en 13 casos.⁸⁻¹⁰

Existe otro reporte de un caso de una paciente con diagnóstico de IDCV previo al embarazo, quien presentó efectos adversos con la IgIV, por lo cual la paciente decidió suspender el tratamiento hasta que acudió nuevamente por presentar embarazo de 18 semanas de gestación, por lo que se decidió reiniciar

la infusión de IgIV a dosis de 0.4 g/kg cada 21 días con premedicación con base en paracetamol y anti-histamínico, con lo cual ya no presentó ningún efecto adverso ni proceso infeccioso; el producto no presentó ninguna complicación, con un control de IgG materno de 876 mg/dl y del neonato de 622 mg/dl, haciendo hincapié en el paso transplacentario de la IgG a partir de la semana 32 de gestación y a través de la lactancia materna, además de recomendarse el uso de una dosis mayor de Ig durante el embarazo.¹¹

En nuestro caso, el diagnóstico de la IDCV se realizó durante el embarazo, se decidió iniciar la IgIV a dosis de 0.6 g/kg cada 21 días durante el segundo trimestre; sin embargo, se presentó un proceso infeccioso durante este. De acuerdo con los cambios

fisiológicos y siguiendo las bases que sugieren un incremento de la dosis durante el tercer trimestre de un 20 a 30%, se decidió incrementar esta dosis acortándose el período de administración a intervalos de 14 días, evaluándose su eficacia con ausencia de procesos infecciosos.

Conclusión

El uso de IgIV durante el embarazo en pacientes portadoras de IDCV se debe incrementar de un 20 a 30% durante el tercer trimestre; se pueden realizar controles de niveles séricos antes de la infusión para ajustar la dosis. El uso de IgIV en este caso demostró seguridad y eficacia, no se asoció con ningún efecto adverso durante el embarazo ni en el producto.

Referencias

1. Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T, Mirminachi B, Rezaei N, Aghamohammadi A. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(6):561-74. doi: 10.1586/eci.13.30.
2. UpToDate. [Sitio web]. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR. Immune globulin therapy in primary immunodeficiency. [Consultado 2015 Sep 10]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/immune-globulin-therapy-in-primary-immunodeficiency>.
3. UpToDate. [Sitio web]. Bauer K. Hematologic changes in pregnancy. [Consultado 2015 Oct 3]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/hematologic-changes-in-pregnancy>.
4. UpToDate. [Sitio web]. Foley M. Maternal cardiovascular and hemodynamic adaptations to pregnancy. [Consultado 2015 Oct 3]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/maternal-cardiovascular-and-hemodynamic-adaptations-to-pregnancy>.
5. Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ. Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2001;97(5 Pt 1):669-672.
6. UpToDate. [Sitio web]. Bonilla F. Secondary immunodeficiency due to underlying disease states, environmental exposures, and miscellaneous causes. [Consultado 2015 Oct 3]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/secondary-immunodeficiency-due-to-underlying-disease-states-environmental-exposures-and-miscellaneous-causes>.
7. Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Håkansson L. Lymphocyte subsets and mitogen stimulation of blood lymphocytes in normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1996;35(2):70-79.
8. Shalev E, Ben-Ami M, Peleg D. Common variable hypogammaglobulinemia in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100(12):1138-1140. doi: 10.1007/s10875-014-0123-3.
9. Gundlapalli AV, Scalchunes C, Boyle M, Hill HR. Fertility, pregnancies and outcomes reported by females with common variable immune deficiency and hypogammaglobulinemia: results from an internet-based survey. *J Clin Immunol*. 2015;35(2):125-134. doi: 10.1007/s10875-014-0123-3.
10. Kralickova P, Kurecova B, Andrys C, Krcmova I, Jilek D, Vlkova M, et al. Pregnancy outcome in patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2015;35(6):531-537. doi: 10.1007/s10875-015-0188-7.
11. Danieli MG, Moretti R, Pettinari L, Gambini S. Management of a pregnant woman with common variable immunodeficiency and previous reactions to intravenous IgG administration. *BMJ Case Rep*. 2012;2012. doi: 10.1136/bcr-2012-007594.