



SALUD

Gammaglobulina intravenosa para reducir las infecciones en infantes de bajo peso y/o pretérmino

Solicitud:

Dra. María José Traversa

Lic. Natalia Cambruzzi

Ministerio de Salud de Río Negro

Autores:

Mg. Tortosa, Fernando,

Dra. María José Traversa

Fecha de revisión:

Febrero 2020

Grado de recomendación	Resumen
Se sugiere la utilización de gammaglobulinas endovenosa en infantes pretérmino (<1500gr con inmunodeficiencia) para profilaxis de infecciones graves	
Condicional a favor de la intervención propuesta (infantes de bajo peso <1500 gr o inmunodeficiencia)	Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○ a muy baja ⊕○○○

Contenido

- 1- Tecnología evaluada**
- 2- Descripción de la intervención**
- 3- Guías de práctica clínica**
- 4- Métodos**
- 5- Tipos de Intervenciones y desenlaces**
- 6- Riesgo de sesgo de los estudios incluidos**
- 7- Resultados**
- 8- Recomendaciones y juicios**
- 9- Bibliografía**

1-Tecnología evaluada

Gammaglobulina endovenosa: La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) contiene un conjunto de inmunoglobulina G (IgG) extraída del plasma de más de 1000 donantes de sangre. La IGIV se administra con frecuencia a pacientes inmunodeficientes que tienen disminución de las capacidades de producción de anticuerpos. En pacientes inmunodeficientes se administra para mantener niveles adecuados de anticuerpos para prevenir infecciones y conferir inmunidad pasiva.

2- Descripción de la intervención

El transporte materno de inmunoglobulinas al feto ocurre principalmente después de las 32 semanas de gestación, y la síntesis endógena no comienza hasta aproximadamente las 24 semanas después del nacimiento, por lo que el bebé prematuro es especialmente vulnerable a las fuentes infecciosas en la unidad de cuidados intensivos neonatales (Baker 1990a). Los niveles séricos medios de IgG son 400 mg / dL en lactantes de menos de 32 semanas de edad gestacional (AG) en comparación con 1000 mg / dL en lactantes a término (Hobbs 1967; Stiehm 1966). La idea de prevenir la infección nosocomial con IVIG es atractiva, ya que la administración de IVIG proporciona IgG que puede unirse a los receptores de la superficie celular, proporcionar actividad opsonina, activar el complemento, promover la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y mejorar la quimioluminiscencia neutrófila (Baley 1988).

3-Guias de práctica clínica

No se encontraron guias de práctica clínica que evalúen la recomendación incluida en la pregunta de investigación.

4-Métodos

Pregunta PICO

P: infante de bajo peso y/o pretérmino

I: gammaglobulina intravenosa

C: placebo o no tratamiento

O: sepsis, mortalidad, eventos adversos

Busqueda bibliográfica

Terminología: Medical Subject Headings (MeSH)

Estrategia epistemonikos



Estrategia Cochrane library

81 Cochrane Reviews matching "intravenous immunoglobulin" in Title Abstract Keyword AND "preterm birth" in Title Abstract Keyword OR "low birth-weight infants" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)

Se halló una revisión sistemática publicada por Ohlsson y col 2020 de alta calidad metodológica de acuerdo a la evaluación realizada a través de la herramienta AMSTAR-2. La misma sin embargo no analizó el sesgo de publicación (ver más adelante en Juicios).

5-Tipos de intervenciones y desenlaces

Intervenciones

Desenlaces

- Sepsis (CRITICO)
- MORTALIDAD por cualquier causa (CRITICO)

6-Sesgo de estudios incluidos

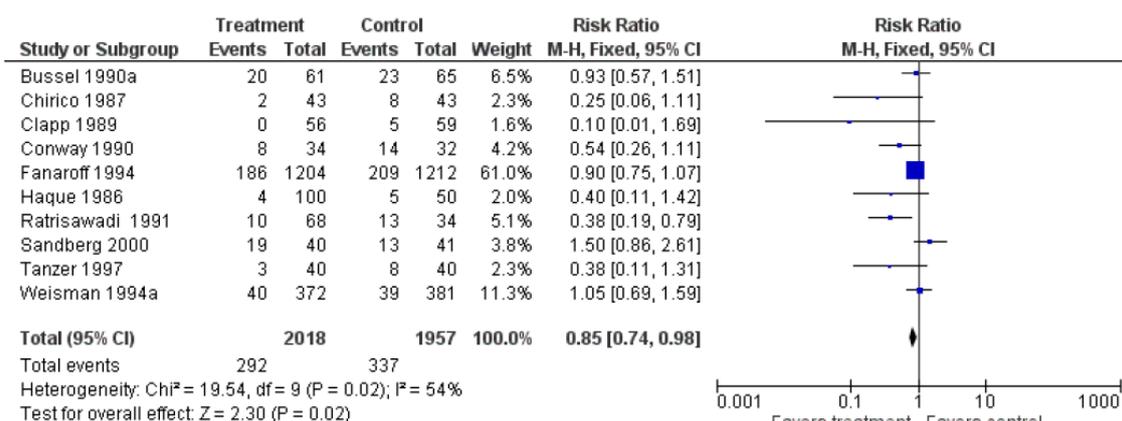
La calidad metodológica de los estudios varió. Cinco estudios eran de alta calidad (Baker 1992, Christensen 1989, Clapp 1989, FanaroJ-I 1994, Weisman 1994a) (es decir, seguimiento competo, cegamiento de aleatorización, intervención y medida de resultado podría ser comprobado a partir de los informes publicados). En los 15 restantes estudios, no se pudieron excluir elementos de sesgo. La falta de un placebo en 10 estudios (Atici 1996, Chirico 1987, Conway 1990, Didato 1988, FanaroJ 1994 (fase II), Haque 1986, Rattrisawadi 1991, Stabile 1988, Tanzer 1997, Van Overmeire 1993) excluyeron el cegamiento de los cuidadores. Un estudio (FanaroJ 1994) incluyó dos fases, con la fase I proporcionando un placebo pero no la fase II. En varios estudios, el cegamiento de la asignación al azar no se describió claramente (Chirico 1987, Magny 1991b, Rattrisawadi 1991, Stabile 1988). En el estudio de Sandberg (Sandberg 2000), un análisis por intención de tratar no fue aplicado. Un estudio (Spady 1994) ha sido publicado en resumen solo forma y, por lo tanto, la calidad no se pudo evaluar completamente. El estudio de Bussel (Bussel 1990a) representa un análisis intermedio, con datos que carecen de una gran proporción de los bebés al azar asignado.

Un elemento aparte requiere el análisis del sesgo de publicación. Los tres estudios principales con gran número de pacientes y eventos con o son Fanaroff y col 1994, Bussel y col 1990 y Weissman y col 1994 concentraron alrededor del 80% del efecto en el análisis de los desenlaces críticos y no mostraron evidencia de efecto significativa. El resto de los estudios pequeños que mostraron evidencia de efecto o resultados "positivos" con respecto a la intervención (Chirico, Clapp, Conway, Rattrisawadi) fueron de muy baja calidad metodológica y con muy alta sospecha de sesgo, mientras que un único estudio pequeño de alta calidad metodológica y baja sospecha de sesgo (Sandberg y col 2000) mostró resultados "negativos" que favorecen al control. Por todo esto, sospechamos existe una alta sospecha de sesgo de publicación con respecto a este tema, que puede tender a sobreestimar el efecto de la intervención.

7-Resultados

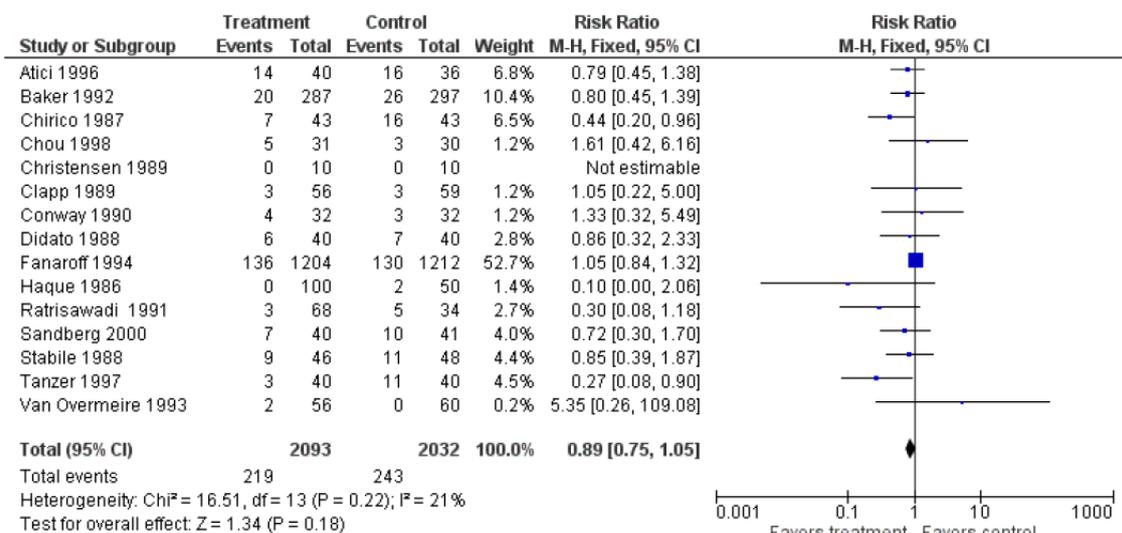
Desenlace: sepsis

Cuando se combinaron todos los estudios, se observó una reducción significativa en la sepsis (cociente de riesgo típico (RR) 0.85, intervalo de confianza (IC) del 95% 0.74 a 0.98; diferencia de riesgo (RD) -0.03, IC 95% 0.00 a -0.05; número necesario para tratar un resultado beneficioso adicional (NNTB) 33, 95% CI 20 a infinito) y se informó una heterogeneidad moderada entre los estudios (I2 54% para RR, 55% para RD).



Desenlace: Mortalidad

No Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por todas las causas (RR típico 0.89, IC 95% 0.75 a 1.05; RD típico -0.01, IC 95% -0.03 a 0.01), y no se documentó heterogeneidad para RR (I2 = 21%) o baja heterogeneidad para RD (I2 = 28%).



Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inmunoglobulina intravenosa	no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Sepsis (seguimiento: media 30 días)

10 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10	ensayos aleatorios	serio a	serio b,c	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación d	292/2018 (14.5%)	337/1957 (17.2%)	RR 0.85 (0.74 a 0.98)	26 menos por 1000 (de 45 menos a 3 menos)	⊕○ ○ ○ MUY BAJA	IMPORTANTE
----------------------------	--------------------	---------	-----------	-------------	-------------	--	---------------------	---------------------	------------------------------------	---	--------------------------	------------

Mortalidad (seguimiento: media 30 días)

15 2,3,4,5,6,7,8,10,11,12,13,14,15,16,17	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	219/2093 (10.5%)	243/2032 (12.0%)	RR 0.89 (0.75 a 1.05)	13 menos por 1000 (de 30 menos a 6 más)	⊕⊕ ⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	---------	-------------	-------------	-------------	---------	---------------------	---------------------	------------------------------------	---	----------------------	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Resumen de los resultados :

Inmunoglobulina intravenosa comparado con no tratamiento para prevenir infecciones en infantes de bajo peso o pretérmino

Paciente o población : prevenir infecciones en infantes de bajo peso o pretérmino

Configuración:

Intervención : Inmunoglobulina intravenosa

Comparación: no tratamiento

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con no tratamiento	Riesgo con Inmunoglobulina intravenosa				
Sepsis seguimiento: 172 por media 30 días	1000	146 por 1000 (127 a 169)	RR 0.85 (0.74 a 0.98)	3975 (10 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10	 MUY BAJA a,b,c,d	El uso de la intervención podría asociarse con reducción del riesgo de sepsis en esta población.
Mortalidad seguimiento: 120 por media 30 días	1000	106 por 1000 (90 a 126)	RR 0.89 (0.75 a 1.05)	4125 (15 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) 2,3,4,5,6,7,8,10,11,12,13,14,15,16,17	 MODERADO a	El uso de la intervención probablemente no tenga efecto sobre la mortalidad en la población estudiada

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

a. 15 de los estudios tuvieron alto riesgo de sesgo debido a fallas en el cegamiento, falta de grupo control, attrition bias, report bias y no usar intención de tratar

b.

c. La heterogeneidad I2 54% y 50%

d. Funnel plot asimétrico. Sólo un estudio pequeño bien diseñado con resultados negativos

Referencias

1. Bussel, J. Intravenous gammaglobulin in the prophylaxis of late sepsis in very-low-birth-weight infants: preliminary results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. . *Reviews of Infectious Diseases* ; 1990.
2. Chirico G, Rondini G, Plebani A, Chiara A, Massa M, Ugazio AG. Intravenous gammaglobulin therapy for prophylaxis of infection in high-risk neonates. *Journal of Pediatrics* . ; 1987.
3. Clapp DW, Kliegman RM, Baley JE, et al.. Use of intravenously administered immune globulin to prevent nosocomial sepsis in low birth weight infants: report of a pilot study. . *Journal of Pediatrics* . ; 1989;.
4. Conway SP, Ng PC, Howel D, Maclain B, Gooi HC. Prophylactic intravenous immunoglobulin in pre-term infants: a controlled trial. . *Vox Sanguinis* . ; 1990;.
5. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al.. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. . *New England Journal of Medicine* ; 1994;.
6. Haque KN, Zaidi MH, Haque SK, Bahakim H, El-Hazmi M, El-Swailam M. Intravenous immunoglobulin for prevention of sepsis in preterm and low birth weight infants. . *Pediatric Infectious Disease* ; 1986;.
7. Ratrisawadi V, Srisuwanporn T, Puapondh Y. Intravenous immunoglobulin prophylaxis for infection in very low birthweight infants. . *Journal of the Medical Association of Thailand* ; 1991;.
8. Sandberg K, Fash A, Berger A, Eibl M, Isacson K, Lisebka A, et al.. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. . *Journal of Pediatrics* ; 2000;.
9. Weisman LE, Stoll BJ, Kueser TJ, et al.. Intravenous immune globulin prophylaxis of late-onset sepsis in premature neonates. . *Journal of Pediatrics* ; 1994;.
10. Tanzer F, Yazar N, Hakgudener Y, Kafali G. Intravenous immunoglobulin for sepsis prevention in preterm infants. . *Turkish Journal of Pediatrics* ; 1997.
11. Van Overmeire B, Bleyaert S, van Reempts PJ, van Acker KJ. The use of intravenously administered immunoglobulins in the prevention of severe infection in very low birth weight neonates. . *Biology of the Neonate* . ; 1993;.
12. Stabile A, Sopo SM, Romanelli V, Pastore M, Pesaresi MA. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of neonatal sepsis in premature infants. . *Archives of Disease in Childhood* ; 1988;.
13. Didato MA, Gioeli R, Priolisi A. The use of intravenous gammaglobulin for prevention of sepsis in pre-term infants. . *Helvetica Paediatrica Acta* ; 1988;.
14. Christensen RD, Hardman T, Thornton J, Hill HR. A randomized, double-blind, placebo-controlled investigation of the safety of intravenous immune globulin administration to preterm neonates. . *Journal of Perinatology* ; 1989;.
15. Chou Y-H, Yau K-I T. The use of prophylactic intravenous immunoglobulin therapy in very low birthweight infants. . *Chang Gung Medical Journal* ; 1998.
16. Baker CJ, Melish ME, Hall RT, et al.. Intravenous immune globulin for the prevention of nosocomial infection in low-birth-weight neonates. . *New England Journal of Medicine* ; 1992.
17. Atici A, Satar M, Karabay A, Yilimaz M. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of nosocomial sepsis. . *Indian Journal of Pediatrics* . ; 1996.

La heterogeneidad podría explicarse en parte por las tasas variables de sepsis y cualquier infección grave por diferencias en la preparación, dosis y / o esquema de dosis, por diferencias en organismos causantes de infección nosocomial y diferencias en otras cointervenciones.. Se observó para estos mismos desenlaces: inconsistencia moderada (12 54% y 50%, respectivamente) .

Se observó cierta asimetría en el funnel plot para sepsis y cualquier infección grave (sesgo de publicación)

8-Recomendaciones y Juicios

La administración de IVIG da como resultado una reducción del 3% en la sepsis y una reducción del 4% en uno o más episodios de cualquier infección grave, basado en una baja certeza de la evidencia, debido a heterogeneidad importante y fuerte sospecha de sesgo de publicación.

No está asociado con reducciones en otros resultados clínicamente importantes, incluida la mortalidad.

El uso profiláctico de IVIG no está asociado con ningún efecto secundarios grave a corto plazo.

La decisión de utilizar IVIG profiláctica dependerá además del costo adicional de su uso en el contexto de un beneficio limítrofe con el mismo, que podría ser mayor en algunos subgrupos con mayor riesgo asociado (pretérmino menor a 1500 gr o con inmunodeficiencia p.e. HIV)

Tipo de decisión	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional a favor de la intervención o de la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
Decisión	Se sugiere utilizar inmunoglobulina intravenosa en casos excepcionales de muy alta probabilidad de infecciones recurrentes y sepsis en la población de neonatos pretérmino con bajo peso y alteraciones de la inmunidad por otras causas				
Justificación	Se tiene en cuenta el beneficio limítrofe en la reducción de los episodios de sepsis grave (3%) y el costo asociado con su implementación, no evidenciándose beneficios en la sobrevida de esta población				
Subgrupos	El subgrupo que podría beneficiarse sería el de muy alto riesgo de infecciones: infantes pretérmino de muy bajo peso (<1500 gr.) y/o con otra inmunodeficiencia asociada				
Implementación					
Prioridades en la investigación					

Grado de recomendación	Resumen
<p>Se sugiere la utilización de gammaglobulinas endovenosa en infantes pretérmino (<1500gr con inmunodeficiencia) para profilaxis de infecciones graves</p>	
<p>Condicional a favor de la intervención propuesta (infantes de bajo peso <1500 gr o presencia de inmunodeficiencia)</p>	<p>Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○ a muy baja ⊕○○○</p>

9-Bibliografía

Ohlsson, A., & Lacy, J. B. (2020). *Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd000361.pub4

Atici A, Satar M, Karabay A, Yilimaz M. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of nosocomial sepsis. *Indian Journal of Pediatrics* 1996;63:517-21.

Baker CJ, Melish ME, Hall RT, et al. Intravenous immune globulin for the prevention of nosocomial infection in low-birth-weight neonates. *New England Journal of Medicine* 1992;327:213-9.

Bussel JB. Intravenous gammaglobulin in the prophylaxis of late sepsis in very-low-birth-weight infants: preliminary results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Reviews of Infectious Diseases* 1990;12:S457-62.

Chirico G, Rondini G, Plebani A, Chiara A, Massa M, Ugazio AG. Intravenous gammaglobulin therapy for prophylaxis of infection in high-risk neonates. *Journal of Pediatrics* 1987;110:437-42.

Chou Y-H, Yau K-I T. The use of prophylactic intravenous immunoglobulin therapy in very low birthweight infants. *Chang Gung Medical Journal* 1998;21:371-6.

Christensen RD, Hardman T, Thornton J, Hill HR. A randomized, double-blind, placebo-controlled investigation of the safety of intravenous immune globulin administration to preterm neonates. *Journal of Perinatology* 1989;9:126-30.

Clapp DW, Kliegman RM, Baley JE, et al. Use of intravenously administered immune globulin to prevent nosocomial sepsis in low birth weight infants: report of a pilot study. *Journal of Pediatrics* 1989;115:973-8.

Conway SP, Ng PC, Howel D, Maclain B, Gooi HC. Prophylactic intravenous immunoglobulin in pre-term infants: a controlled trial. *Vox Sanguinis* 1990;59:6-11.

Didato MA, Gioeli R, Priolisi A. The use of intravenous gammaglobulin for prevention of sepsis in pre-term infants. *Helvetica Paediatrica Acta* 1988;43:283-94.

Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. *New England Journal of Medicine* 1994;330:1107-13.

Fanaroff AA. Phase 1 of FanaroJ 1994. *New England Journal of Medicine* 1994; Vol. 330:1107-13.

Haque KN, Zaidi MH, Haque SK, Bahakim H, El-Hazmi M, ElSwailam M. Intravenous immunoglobulin for prevention of sepsis in preterm and low birth weight infants. *Pediatric Infectious Disease* 1986;5:622-5.

Magny JF, Bremard-Oury C, Brault D, Menguy C, Voyer M, Landais P, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for prevention of infection in high-risk premature infants: report of a multicenter, double-blind study. *Pediatrics* 1991;88:437-43.

Ratrisawadi V, Srisuwanporn T, Puapondh Y. Intravenous immunoglobulin prophylaxis for infection in very low birthweight infants. *Journal of the Medical Association of Thailand* 1991;74:14-8.

Sandberg K, Fasth A, Berger A, Eibl M, Isacson K, Lisebka A, et al. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. *Journal of Pediatrics* 2000;137:623-8.

Spady DW, Pabst HF, Byrnes P. Intravenous immunoglobulin (IVIG) shortens stay for low birth weight infants [abstract]. *Pediatr Research* 1994;35:304A.

Stabile A, Sopo SM, Romanelli V, Pastore M, Pesaresi MA. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of neonatal sepsis in premature infants. *Archives of Disease in Childhood* 1988;63:441-3.

Tanzer F, Yazar N, Hakgudener Y, Kafali G. Intravenous immunoglobulin for sepsis prevention in preterm infants. *Turkish Journal of Pediatrics* 1997;39:341-5.

Van Overmeire B, Bleyaert S, van Reempts PJ, van Acker KJ. The use of intravenously administered immunoglobulins in the prevention of severe infection in very low birth weight neonates. *Biology of the Neonate* 1993;64:110-5.

Weisman LE, Stoll BJ, Kueser TJ, et al. Intravenous immune globulin prophylaxis of late-onset sepsis in premature neonates. *Journal of Pediatrics* 1994;125:922-30.