

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos valorados críticamente

### La gammaglobulina intravenosa no parece modificar el pronóstico de la sepsis neonatal sospechada o confirmada en prematuros

Molina Arias M<sup>1</sup>, Aparicio Sánchez JL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid (España).

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Dr. José Molina Orosa. Lanzarote. Las Palmas (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, [mmolina.hulp@salud.madrid.org](mailto:mmolina.hulp@salud.madrid.org)

**Palabras clave en inglés:** sepsis; mortality; gamma-globulins; morbidity; clinical trial; infant newborn diseases.

**Palabras clave en español:** sepsis; mortalidad; inmunoglobulinas; morbilidad; ensayo clínico; enfermedades del recién nacido.

**Fecha de recepción:** 9 de noviembre de 2011 • **Fecha de aceptación:** 19 de diciembre de 2011

**Fecha de publicación del artículo:** 21 de diciembre de 2011

Evid Pediatr. 2012;8:6.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Molina Arias M, Aparicio Sánchez JL. La gammaglobulina intravenosa no parece modificar el pronóstico de la sepsis neonatal sospechada o confirmada en prematuros. Evid Pediatr. 2012;8:6.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2012;8:6>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

# La gammaglobulina intravenosa no parece modificar el pronóstico de la sepsis neonatal sospechada o confirmada en prematuros

Molina Arias M<sup>1</sup>, Aparicio Sánchez JL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario La Paz Madrid. (España).

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Dr. José Molina Orosa. Lanzarote. Las Palmas (España).

Correspondencia: Manuel Molina Arias, mmolina.hulp@salud.madrid.org

Referencia bibliográfica: INIS Collaborative Group. Treatment of Neonatal Sepsis with Intravenous Immune Globulin. N Engl J Med. 2011;365:1201-11

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** la administración de gammaglobulina intravenosa no modifica la evolución de la sepsis neonatal sospechada o comprobada en prematuros.

**Comentario de los revisores:** los resultados del estudio no justifican el uso de inmunoglobulina en el tratamiento de la sepsis neonatal en prematuros para disminuir la mortalidad o prevenir secuelas graves.

**Palabras clave:** sepsis; mortalidad; inmunoglobulinas; morbilidad; ensayo clínico; enfermedades del recién nacido.

**Therapy with intravenous immune-globulins doesn't seem to have any effect on the outcomes of suspected or proven neonatal sepsis in preterm newborns**

## Abstract

**Authors' conclusions:** therapy with intravenous immune-globulins had no effect on the outcomes of suspected or proven neonatal sepsis in preterm newborns.

**Reviewers' commentary:** the results of this trial don't support the routine administration of immune-globulins to decrease mortality or prevent major disabilities in preterm newborns with suspected or proven neonatal sepsis.

**Keywords:** sepsis; mortality; gamma-globulins; morbidity; clinical trial; infant newborn diseases.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** estudiar el efecto de la administración coadyuvante de gammaglobulina inespecífica intravenosa (IGIV) sobre la mortalidad y complicaciones graves de la sepsis neonatal sospechada o probada en prematuros < 1500 gramos.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego.

**Emplazamiento:** hospitalario multicéntrico (113 hospitales de tercer nivel de nueve países: Reino Unido, Australia, Argentina, Nueva Zelanda, Serbia, Grecia, Dinamarca, Bélgica e Irlanda).

**Población de estudio:** recién nacidos (RN) que estaban recibiendo antibióticos por infección grave sospechada o comprobada y que presentaban al menos uno de los siguientes criterios: peso al nacimiento inferior a 1500 gramos, cultivo posi-

vo de sangre, líquido cefalorraquídeo u otro fluido corporal habitualmente estéril, o necesidad de ventilación mecánica. Fueron excluidos aquellos RN que habían recibido IGIV previamente y aquellos en los que, a juicio de sus médicos, la IGIV tenía una indicación firme o estaba contraindicada. Inicialmente se estimó un tamaño muestral de 5000 niños, aunque un estudio post-hoc realizado al obtener los primeros resultados, la redujo a 3500, suficiente para determinar una reducción relativa del riesgo de mortalidad y complicaciones del 14% con una potencia del estudio del 90%.

**Medición del resultado:** los RN fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos: IGIV y placebo. En el grupo de tratamiento se administraron dos dosis de 500 mg (10 ml/kg) de IGIV, infundidas en 4-6 horas, separadas por 48 horas entre ambas. En el grupo control se administró un volumen idéntico de placebo, que fue repetido a las 48 horas. Los resultados principales fueron la tasa de mortalidad y de discapacidad grave

(motora, auditiva, visual, cognitiva, comunicativa, presencia de convulsiones o cualquier otra secuela física) corregida a los dos años de edad. La discapacidad fue valorada a través de encuestas enviadas a los padres y médicos que atendían a cada niño, utilizando para ello una escala previamente validada. Otros resultados, valorados a corto plazo, fueron: tasa de mortalidad pre-alta, enfermedad crónica pulmonar (definida como dependencia del oxígeno a los 28 días de edad cronológica), anomalías cerebrales importantes, positividad relevante de algún cultivo tras el ensayo, neumonía, enterocolitis necrotizante y estancia hospitalaria.

**Resultados principales:** se incluyeron 3493 RN durante un periodo de seis años, 1759 en el grupo de tratamiento y 1734 en el grupo control. Se comprobó que no existían diferencias demográficas ni clínicas entre ambos grupos. Un 39% de los RN tratados con IGIV murieron o presentaron discapacidad grave a los dos años, el mismo porcentaje que el observado en el grupo control (riesgo relativo [RR]: 1; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,92-1,08). Tampoco se encontraron diferencias en las variables secundarias entre los supervivientes de los dos grupos. El análisis estratificado por subgrupos de riesgo neonatal previamente establecidos no mostró diferencias entre los dos grupos. Un total de 41 RN (1,2%) no recibieron ninguna de las dos intervenciones o recibieron la equivocada, realizándose un análisis por intención de tratar que no modificaba las conclusiones del estudio.

**Conclusión:** la administración coadyuvante de IGIV no se asoció con diferencias significativas de la mortalidad o el riesgo de complicaciones graves en niños con sepsis sospechada o comprobada.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** los fármacos del estudio fueron adquiridos con fondos obtenidos de subvenciones a la investigación.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la sepsis neonatal es responsable aproximadamente de 4 millones de muertes al año y supone el 26% de los éxitos acontecidos durante el periodo neonatal<sup>1</sup>. Es conocido que los RN, especialmente los más prematuros, presentan bajas concentraciones de inmunoglobulina G en plasma<sup>2</sup>, lo que podría contribuir a su elevada sensibilidad a las infecciones. Por ello, es verosímil considerar que la administración de IGIV podría ayudarles a luchar contra tales agresiones y mejorar su pronóstico. En este sentido hay publicados varios trabajos para valorar esta hipótesis y que han arrojado resultados contradictorios.

**Validez o rigor científico:** el ECA analizado es de calidad (escala de Jadad = 5): se describe una adecuada aleatorización y cegamiento, los grupos de estudio son comparables, las variables de resultado están bien definidas, el seguimiento es ade-

cuado y se han tenido en cuenta las pérdidas. Sin embargo, sus propios autores reconocen algunas limitaciones, entre las que cabe destacar la inexactitud a la hora de determinar la inclusión de un paciente en el estudio, ya que en gran parte dependía de que el clínico responsable considerara que el paciente presentaba o no una sepsis neonatal, con las consiguientes variaciones interindividuales; el tamaño muestral adoptado garantiza una potencia del 90% para detectar diferencias de riesgo relativo de mortalidad y secuelas graves de entre 14% y 25% pero no menores, pudiendo ser éstas también clínicamente importantes.

**Importancia clínica:** el RR para la variable principal es 1.00 (IC 95%: 0,98-10,8) y para las variables secundarias el RR oscila entre 0,98 y 1,19 (en todos los supuestos con IC 95% incluyendo la unidad), lo que descarta fehacientemente cualquier relación entre la intervención (IGIV) y las variables de resultado del estudio. Existen varios ECA recogidos y analizados en una revisión sistemática previa de la Colaboración Cochrane<sup>3</sup> que demuestran una reducción de la mortalidad en RN con sepsis sospechada (RR: 0,58; IC 95%: 0,38-0,89) o comprobada (RR: 0,55; IC 95%: 0,31-0,98), aunque los autores de la revisión concluyen que, debido a la baja calidad de los ECA analizados, no existen pruebas suficientes para apoyar la administración rutinaria de IGIV en neonatos con sospecha o certeza de sepsis. En este sentido, la calidad del presente trabajo (ensayo INIS, International Neonatal Immunotherapy Study) apoyaría la conclusión a la que llegaron los autores de la revisión comentada, aunque el diseño del estudio puede dificultar la detección de efectos menores que pudiesen ser clínicamente significativos.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** las características de los centros y de los países en los que se realizó el ensayo permiten extrapolar los resultados a nuestro medio y aplicarlos en nuestra práctica clínica. Aunque las pruebas existentes no permiten recomendar la utilización rutinaria de IGIV en RN prematuros con sepsis, parecen necesarios nuevos estudios cuyo diseño permita detectar pequeñas diferencias, que pudieran ser importantes clínicamente. Al menos, con los resultados de este ECA, la no utilización de IGIV en prematuros < 1500 gramos con sepsis neonatal (sospechada o confirmada) no se podría considerar una práctica clínica inadecuada.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, 4 Million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet*. 2005;365:891-900.
2. Salimonu LS, Ladipo OA, Adeniran SO, Osukoya BO. Serum immunoglobulin levels in normal, premature and postmature newborns and their mothers. *Int J Gynaecol Obstet*. 1978;16:119-23.
3. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;17:CD001239.