

ARTICULO ORIGINAL

Uso de la gammaglobulina intravenosa y sus efectos en la mortalidad por sepsis en niños
Use of Intravenous Gama Globulin and its effects on children mortality for sepsis

Autores: Dra. Izaida Montero López*, Dra. Antonia del Valle Leiva**, Dr. Gilberto Cánovas Sanchen***, Dr. Francisco Varona Rodríguez****.

* Especialista de I Grado en Pediatría. Máster en Atención Integral al Niño. Profesora Instructora. Policlínico de Especialidades Pediátricas. Camagüey, Cuba.

** Especialista de I Grado en Pediatría. Máster en Atención Integral al Niño. Profesora Instructora. Hospital Pediátrico Eduardo Agramante Piña. Camagüey, Cuba.

*** Especialista de I Grado en Pediatría. Profesor Instructor. Hospital pediátrico Eduardo Agramante Piña. Camagüey, Cuba.

**** Especialista de II Grado en Pediatría. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Asistente. Unidad de Cuidados Intermedios Pediátricos. Hospital Pediátrico Eduardo Agramante Piña. Camagüey, Cuba.

Correspondencia a:

Dra. Izaida Montero López

Correo electrónico: imontero@finlay.cmw.sld.cu

RESUMEN

Se realizó una revisión sistemática sobre el uso de inmunoglobulina intravenosa y su efecto sobre la mortalidad en el niño menor de un año. Se analizaron artículos originales y revisiones sistemáticas realizadas en los últimos años acerca del tema; se incluyeron artículos originales publicados en los años 2002 al 2011 y las revisiones sistemáticas publicadas en los años 2007 al 2011, que resultaron en total siete. Se concluye que no existe un consenso en la prescripción de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de la sepsis y aunque no existe reducción significativa de la mortalidad, se evidencia un mayor número de vidas salvadas en el grupo de pacientes con este tratamiento.

Palabras clave: INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA; MORTALIDAD EN NIÑOS MENORES DE UN AÑO.

Descriptor: MORTALIDAD INFANTIL; INMUNOGLOBULINAS/uso terapéutico.

ABSTRACT

A systematic revision about the use of intravenous gamma globulin, and its effect on mortality of children under one year old, was carried out. Diverse original articles and systematic revisions developed in the last years were analyzed; the original articles published from 2002 to 2011 and the seven systematic revisions published from 2007 to 2011 were included. It is concluded that there is no consensus regarding the prescription of intravenous immune globulin to treat sepsis, and although there is no significant reduction of mortality, it is evident that a greater amount of patients saved their lives with this treatment.

Key words: INTRAVENOUS IMMUNE GLOBULIN; MORTALITY OF CHILDREN UNDER ONE YEAR OLD.

Descriptor: INFANT MORTALITY; IMMUNOGLOBULINS/therapeutic use.

INTRODUCCIÓN

El término de sepsis generalizada para denominar el conjunto de síntomas y signos presentes en el ser humano, secundarios a una agresión de causa

infecciosa proveniente del medio exterior, fue introducido por primera vez en 1935 por un médico alemán. A finales de la década de los 50 del Siglo XX se describe el estado de shock tóxico, mientras que



en los años 80 surgen nuevas investigaciones en la inmunología, la biología molecular, la ingeniería genética y la biotecnología que permiten un mejor entendimiento sobre la activación de la cascada inflamatoria a punto de partida inicial de los gérmenes gram negativos. Los mismos investigadores asumen en los años 90 otros gérmenes; así se describen los criterios de Bone para la sepsis, al quedar definidos por estadios como expresión de grados de lesión hística. (1)

El síndrome séptico es una causa importante de morbilidad y mortalidad, con una letalidad promedio entre el 10 y el 40% en edades pediátricas, que llega a incrementarse más allá del 60% en pacientes con shock. (2,3)

El éxito del tratamiento de esta enfermedad se basa en la identificación precoz de la infección, la instauración de una terapia antimicrobiana apropiada y un soporte respiratorio y cardiovascular agresivo. Unido a lo anterior, se han descrito varias terapias coadyuvantes que incluyen el uso de la Inmunoglobulina Inmune Endovenosa (IGIV). (4)

La revolución del conocimiento llevada a cabo en la década de los años 90 acerca de la sepsis y sus estadios, permitió la formulación de múltiples teorías e hipótesis de trabajo que incluyeron desde la tradicional reposición de volumen hasta el uso de antiproteásicos y las IGIV, generando múltiples controversias. Los antiproteásicos no soportaron la crítica de los profesionales de la salud vinculados directamente a la atención del paciente grave; sin embargo las inmunoglobulinas siguen generando polémicas en su uso.

Estos análisis se complementan con el criterio médico de que en el paciente séptico, mantener unas cifras de inmunoglobulinas plasmáticas correctas, como parte de su manejo, se asocia a un mejor pronóstico. (5) Hoy, existen reportes significativos sobre los beneficios en el uso de la IGIV para más de 35 enfermedades cuya etiología es presumiblemente inmunológica. (6)

Se ha recorrido un largo camino en la comprensión de los mecanismos de acción relativos a la infusión de preparados de inmunoglobulinas intravenosas desde los días en que un crudo de fracción II de Cohn, obtenido de plasma humano, fue administrado intramuscularmente a pacientes aquejados de Agammaglobulinemia de Brutton hasta la actualidad. Existe un grupo de investigadores que en los últimos años han desarrollado estudios con estos preparados en pacientes con sepsis, entre los que pudieran ser citados: Haque (1995), Chen (1996), Sheno (1999) y en la primera década del Siglo XXI, otros como Ahmed y Gunes (2006) e INIS (2010) obteniendo resultados discordantes que hacen necesario revisar las virtudes reales de estas intervenciones. (7-9)

Hoy es bien conocido que los lactantes y recién nacidos, especialmente los prematuros, presentan bajas concentraciones de inmunoglobulina G en

plasma, lo que podría contribuir a su elevada sensibilidad a las infecciones. (4) Por ello, es válido considerar que la administración de IGIV podría ayudarles en la defensa contra tales agresiones y mejorar su pronóstico. En este sentido, varios trabajos evaluadores de esta hipótesis han arrojado resultados contradictorios. (7-10,11)

Es por ello que se hizo necesario revisar los antecedentes en investigaciones pediátricas que permitan adecuar los protocolos actuales del uso de gammaglobulina intravenosa y su efecto sobre la mortalidad por sepsis, en niños menores de un año.

MATERIALES Y MÉTODOS

Con el objetivo explicado encima, se realizó una revisión sistemática de artículos originales y revisiones sistemáticas realizadas sin limitación de ámbito geográfico, en los idiomas: español, inglés y portugués. Las bases de datos consultadas en MEDLINE, The Cochrane Library, Hinari, Ebsco y las listas de referencias de los estudios identificados. Se utilizaron variables de interés como: tipo de estudio, tamaño de la muestra, tipo de gammaglobulina empleada, dosis utilizada y efecto sobre la mortalidad. Se emplearon los descriptores del MeSH y DeCS, la estrategia de búsqueda combinó diferentes palabras clave: sepsis, intravenous immunoglobulin, intravenous gammaglobulin, inmunodeficiencia, newborn sepsis. Para la selección de las investigaciones se buscaron estudios originales y revisiones sistemáticas realizadas hasta el año 2011, que incluyen infantes desde cero hasta 11 meses y 29 días de edad, con criterio clínico de sepsis, donde se compara el uso de IGIV con placebo y se reporta la mortalidad por esta causa. Se obtuvieron quince estudios originales y ocho revisiones sistemáticas, de los cuales se excluyeron los estudios originales realizadas antes del año 2002 (últimos diez años) y las revisiones sistemáticas realizadas antes del año 2007 (últimos cinco años).

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La sepsis es una entidad que se define como la respuesta del organismo frente a agentes infecciosos, que origina como respuesta la activación de mecanismos inmunológicos defensores, cuyas manifestaciones clínicas están en relación con la intensidad de la respuesta que el organismo desarrolla frente a los mismos; se ha llegado a la conclusión de que los determinantes antigénicos de los agentes invasores actúan como detonantes de la activación de las células inmunes, las que producen sustancias (mediadores o citoquinas) que median la ejecución y amplificación de la respuesta inmune, responsable directa de los efectos deletéreos en las enfermedades infecciosas.

La respuesta inflamatoria sistémica es iniciada por la liberación de componentes microbianos, incluyendo

endotoxinas, peptidoglicanos, ácido teicoico y varias exotoxinas que estimulan una respuesta concertada y en cascada, mediada por citoquinas que incluyen al factor de necrosis tumoral alfa (FNT), interleuquina -1(IL-1) e interleuquina-6 (IL-6). Los dos primeros inducen hipotensión arterial, siendo la combinación de ellos más potente que su acción aislada. Las tres citoquinas mencionadas se encuentran en concentraciones aumentadas en el suero de pacientes con shock séptico. (1)

En el niño menor de un año esta enfermedad adquiere especial connotación, dentro de este grupo, los recién nacidos y fundamentalmente los nacidos antes del término, si se tiene en cuenta que el transporte de inmunoglobulinas de la madre al feto tiene lugar principalmente después de las 32 semanas de gestación y la síntesis endógena no comienza hasta 24 semanas después del nacimiento, teniendo un alto riesgo de morbilidad y mortalidad. (4)

En las últimas décadas se han empleado las IGIV para tratar las infecciones, lo que se fundamenta en las pruebas de que la administración de éstas proporciona Inmunoglobulina G (IgG), predominante en el plasma, constituida por una porción Fc o constante, responsable de las funciones biológicas (fijación del complemento, opsonización y citotoxicidad mediada por Ac), que también puede unirse a los receptores de la superficie celular, y una porción Fab o variable, que tiene como acción fundamental la interacción con el Ag. (6, 12)

Las Inmunoglobulinas policlonales de uso intravenoso son productos de naturaleza heterogénea, preparados a partir de un pool de 10 000 a 20 000 donantes humanos. Contienen más de 90 % de (IgG), cantidades mínimas de las otras inmunoglobulinas y están libres de agentes infecciosos. (8)

En la literatura consultada se reconoce que la vida media de esta inmunoglobulina es aproximadamente entre 20 y 30 días, después de una administración intravenosa las concentraciones séricas de la IGIV exhiben una rápida declinación inicial en los primeros siete días, seguido por un ritmo más lento de declinación. La interacción de la porción Fab de las IGIV con la porción Fab de una Ig de membrana del linfocito B (según el modelo de la red idiotipio-antidotipo), más la interacción de la región Fc de la IGIV con el receptor Fc de la célula B (específicamente el FcRIIB) traducen señales negativas que inhiben la activación y progresión hacia la maduración a célula plasmática generadora de Ac, por lo que se deduce que altas dosis de IGIV producen bloqueo temporal de receptores Fc en el sistema retículo endotelial y causa supresión intrínseca en su producción. (6, 13, 14)

En la actualidad existen resultados científicos controversiales respecto al tema, la mayoría asevera que aunque con la administración de la IGIV como terapia adjunta en el tratamiento de la sepsis se logra disminución de la mortalidad, ésta no es significativa estadísticamente.

TABLA 1. Características de los estudios originales incluidos

Autor, Año	Tipo de estudio	Muestra	Tipo de IGIV/Placebo	Dosis IGIV	Efecto* n/%	Magnitud
Nawawy 2005	Prospectivo aleatorio controlado	50	Pentaglobin	500mg/kg x3	14 28%	RR:0,50 (0,30-0,83)
		50	Placebo		28 56%	
Ahmed, 2006	Prospectivo aleatorio controlado	30	Octagam	500mg/kg x3	5 3,3%	RR: 0,40 (0,14-1,14)
		30	Placebo		10 33,3%	
Gunes. 2006	Piloto	33	IGvena NIV	500mg/kg SD	9 27%	RR: 0,67 (0,31-1,41)
		22	Placebo		9 41%	
INIS*, 2010	Ensayo clínico aleatorizado (doble ciego)	1759	IVinmunoglobulin /Intragam	500mg/Kg x2	686 39%	RR:1,00 (0,92-1,08)
		1734	Placebo		677 39%	

*INIS: por las siglas en inglés de Internacional Neonatal Immunotherapy Study

Las características de revisiones sistemáticas incluidas se exponen en la **tabla 2**. Todos los estudios consultados, ya sean originales o revisiones, incluyeron sólo niños de cero a 28 días,

correspondientes a la edad neonatal. Los artículos originales revisados incluyen dos estudios aleatorios controlados, realizados por El Nawawy, 2005 y Ahmed, 2006; un estudio piloto realizado por Gunes,

2006 y un ensayo clínico aleatorizado de INIS, 2010; ninguno, excepto este último, fue cegado. El tamaño de la muestra resultó variable siendo representativa

en la investigación de INIS, donde se estudiaron 3493 recién nacidos.

TABLA 2. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor, año	Hospital	IGIV/Efecto	Placebo/Efecto	Magnitud
Haque, 2010	San Carlos, California	454/68	441/127	RR:0,52 (0,40, 0,67)
Alejandría, 2010	Hospital General Philipina	166/25	172/38	RR: 0,70 (0,45, 1,09)
Ohlsson, 2010	Paediatrics Scarborough, Canadá	Inf susp 187/27	Inf susp 191/48	RR:0,58 (0,38, 0,89)
		Inf prob 129/14	Inf prob 133/27	RR:0,55 (0,31, 0,98)

Todos los autores conformaron un grupo de estudio y un grupo control, en el primero se empleó algún tipo de IGIV policlonal y en el segundo algún placebo, utilizando todas dosis de 500 mg/kg de peso corporal que variaron entre una y tres administraciones. Se opina, según la bibliografía consultada que el uso de dosis elevadas se limita a un grupo de enfermedades con base autoinmune. Independientemente del efecto bloqueante transitorio que causan las altas dosis de IGIV, en todos los estudios, excepto en INIS se evidenció reducción de la mortalidad, pero ésta no fue estadísticamente significativa.

Aunque esta investigación estuvo metodológicamente bien concebida, las características clínicas muy similares de los pacientes del grupo estudio y control, hacen plantear que la mortalidad en estos pacientes pudo deberse a diferentes situaciones clínicas (hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante) y no al estado séptico; se considera que debió realizarse el cálculo de la mortalidad atribuible a la sepsis. Sin embargo, la tasa bruta de mortalidad por esta causa en los pacientes del grupo que uso IGIV fue inferior al que utilizó placebo, representando 19 vidas salvadas por concepto de reducción de la mortalidad.

Durante el año 2010 tres investigadores, Haque, Alejandría y Ohlsson, realizaron revisiones acerca del uso de IGIV en la sepsis neonatal, un solo estudio, Alejandría, 2010, evalúa también el uso en adultos. Dos de los estudios fueron realizados en países de

Ámerica del Norte, Haque, Estados Unidos de América y Ohlsson, Canadá; región ésta en la que solo existía una investigación realizada acerca del tema, Weissmann, 1992, en la década del 90. Un estudio de revisión fue realizado en Philipinas, Alejandría, 2010, justificado por el uso inadecuado de estos preparados. (4,15-17)

Todos compararon el uso de IGIV con algún placebo; un solo estudio, Ohlsson, 2010, evalúa la mortalidad diferenciando la sepsis sospechada de la probada y aunque se describe disminución de la mortalidad con la terapia adjunta con gammaglobulina, esta tampoco resultó ser estadísticamente significativa. Estos estudios utilizaron diferentes preparados de IGIV (Octagam, Intraglobin, Pentaaglobin, Gamimune-N, Sandoglobin, IGIV enriquecida con IgM) y en dosis que variaron desde 500 mg/kg en una sola administración hasta 1g/kg por tres días, lo que nos hace dudar de la confiabilidad de los mismos.

CONCLUSIONES

Los estudios revisados no evidencian un consenso en la prescripción de la IGIV en la sepsis pediátrica. Aunque no existe reducción significativa de la mortalidad desde el punto de vista estadístico, existe por concepto de reducción de la mortalidad un mayor número de vidas salvadas con el uso de la IGIV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Guzmán E, Mena VR, Guzmán R, E, Fernández F. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y/o sepsis. En: *Pediatría*. La Habana: ECIMED; 2006; t.2 p.754-772.
- Salinas J, Fica A. Inmunoglobulinas en sepsis y shock séptico. *Rev Chil Infect* 2005; 22(1): 21-31.

3. Orfali J. Sepsis neonatal, nuevas estrategias. *Pediatría* (Santiago de Chile); 1(1), oct. 2004 Disponible en: <http://www.revistapediatria.cl/vol1num1/pdf/sepsis.pdf>.
4. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 17: CD001239. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20238315>.
5. Martínez Grau I. Inmunoglobulina intravenosa: sus aplicaciones. *Rev Cubana Invest Bioméd* [revista en la Internet]. 2003 Dic [citado 2014 Mar 14]; 22(4): 259-266. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002003000400007&lng=es.
6. Noda A, Rodríguez B, Vidal A, Cádiz A. Acciones inmunofarmacológicas de las inmunoglobulinas intravenosas. *Vaccimonitor* [revista en la Internet]. 2001 Mar [citado 2014 Mar 14]; 10(1): 8-12. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2001000100002&lng=es.
7. Ahmed SS, Chowdhury MAKA, Hoque MM, Begum D, Ahmed ASMNU. Role of intravenous immunoglobulin as an adjuvant in the treatment of neonatal sepsis in preterm babies. *J Bangladesh Coll Phys Surg* 2006; 24: 97-104.
8. Gunes T, Koklue E, Buyukakayhan D, Kuurtoglu S, Karakukou M, Patitogh T. Exchange transfusión or intravenous immunoglobulin therapy as and adjunct to antibiotics for neonatal sepsis in developing countries: a pilot study. *Ann Trop Paediatr.* 2006 Mar; 26(1): 39-42.
9. The INIS Collaborative Group. Treatment of Neonatal Sepsis with Intravenous Immune Globuli. *N Engl J Med.* 2011 Sep 29; 365(13): 1201-11.
10. El Nawawy A, El- Kinany H, Handy El Sabed, Boshra N. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis síndrome patients: a prospectiv study in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr.* 2005 Oct; 51(5): 271-8.
11. 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.
12. Martín A, Palacín P, Pujol M, et al.: Indicaciones sobre el uso de Gammaglobulina eendovenosa en el paciente pediátrico crítico, 2011. Unidad de Patología infecciosa e inmunodeficienicas en Pediatría. Hospital Universitario Vall d´Hebron. Barcelona.
13. Panader M.I, Carcelen J, Urbietta E, Visuales M.C. Inmunoglobulinas intravenosas en pediatría. *Farm Hosp. Madrid* 2003, 27(3): 179-187.
14. Taccone FS, Stordeur P, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Gamma-globulin levels in patients with community acquired septic shock. *Shock.* 2009 Oct; 32(4): 379-85.
15. Koleba T, Pharm. D, and Mary HH, Ensom D. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin: A Systematic Review. *Pharmacotherapy.* 2006 Jun; 26(6): 813-27.
16. Alejandría MM, Lansang MAD, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for trating sepsis, sevre sepsis and septic Shock (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (1): CD001090.
17. Haque K. Use of Intravenous Inmunoglobulin in the treatment of de neonatal sepsis: A Pragmatic Reviews and Analysis. *Journal of Medical Sciences* 2010; 3(3). Disponible en: <http://hamdanjournal.org/journal/index.php?journal=HAMDAN&page=article&op=view&path%5B%5D=83>