

Uso de inmunoglobulina humana intravenosa en recién nacidos con isoimmunización por incompatibilidad a Rh para evitar la exanguinotransfusión: un metaanálisis

GUADALUPE CORDERO-GONZÁLEZ,^A MARÍA G. GARCÍA-GRAULLERA,^A
LIDIO A. GUZMÁN-REYES,^A VICENTE SALINAS-RAMÍREZ,^A LUIS A. FERNÁNDEZ-CARROCERA^A

RESUMEN

Introducción: En la última década algunos estudios han postulado la eficacia del uso de la inmunoglobulina humana intravenosa para disminuir la necesidad de exanguinotransfusión en recién nacidos con hiperbilirrubinemia hemolítica por incompatibilidad a Rh y al sistema ABO. Esta revisión sistemática se realizó con el objetivo de determinar si los estudios existentes sustentan el uso de esta terapia.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura en Medline. Los artículos se recuperaron usando los criterios predefinidos. Se incluyeron en el metaanálisis estudios aleatorizados, con grupo control, que únicamente utilizaran pacientes con incompatibilidad a Rh.

Resultados: La terapia con inmunoglobulina humana intravenosa se asocia con una disminución en la necesidad de exanguinotransfusión en los recién nacidos con hiperbilirrubinemia hemolítica secundaria a incompatibilidad a Rh, con 58% de disminución en la necesidad de exanguinotransfusión, con un RR 0.42, IC 95% 0.23 a 0.74 ($p = 0.0004$).

Conclusiones: Los resultados de este metaanálisis no permiten fundamentar la recomendación de administrar de manera rutinaria la inmunoglobulina intravenosa, ya que si bien los estudios muestran una disminución significativa, sólo son dos estudios, y el tamaño de su muestra es pequeño; por lo tanto, se necesitan más ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y con series de pacientes más numerosas que permitan sustentar su uso.

PALABRAS GUÍA: *Inmunoglobulina humana, enfermedad hemolítica, hiperbilirrubinemia hemolítica, metaanálisis.*

INTRODUCCIÓN

Los avances en los cuidados obstétricos han tenido un profundo efecto en la presentación de la enfermedad hemolítica por fac-

tor Rh, sin embargo, todavía se encuentran varias mujeres sensibilizadas y sus fetos nacen con hemólisis severa, anemia o hidrops fetal, con un gran riesgo de muerte a corto plazo o de tener secuelas graves secundarias a la hiperbilirrubinemia. La terapia neonatal debe encaminarse a disminuir tanto el riesgo de la enfermedad como sus complicaciones y, aunque la fototerapia y la exanguinotransfusión (ET) siguen siendo las directrices en el tratamiento, se están investigando nuevas terapias tendientes a mejorar el

^A Subdirección de Neonatología, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México.

Correspondencia:

Guadalupe Cordero González.

Terapia Intensiva neonatal. Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800 Col. Lomas Virreyes. C.P.11000 México, D.F.

Recibido: 16 de julio de 2003.

Aceptado: 15 de diciembre de 2003.

pronóstico y disminuir los riesgos de este problema.¹

Desde 1990 se han publicado algunos artículos que postulan el uso de la inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) como tratamiento coadyuvante en el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal secundaria a isoinmunización por Rh y AB0;²⁻⁹ tomando en cuenta lo anterior se decidió evaluar la utilidad de los estudios mencionados siguiendo la técnica de metaanálisis.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la eficacia de la IGIV para disminuir la necesidad de ET en recién nacidos con enfermedad hemolítica secundaria a isoinmunización por Rh.

MATERIAL Y MÉTODOS

Siguiendo las guías publicadas por el Cochrane Collaborative Group, para metaanálisis,¹⁰ se realizó una revisión sistemática de la literatura en Medline (enero 1985 a octubre 2001). La búsqueda computarizada se hizo utilizando como palabras guía en el título o en el texto: recién nacido, isoinmunización por Rh, ensayo clínico, gammaglobulina humana hiperinmune, exanguinotransfusión, tratamiento. Los estudios potencialmente útiles así como los resúmenes que se obtuvieron se analizaron de acuerdo con los criterios que se definen a continuación.

Criterios de selección

Estudios aleatorizados, con grupo control, en los que se administrara IGIV a recién nacidos prematuros o de término como tratamiento

coadyuvante de la hiperbilirrubinemia neonatal por isoinmunización a Rh, en los que se hubiese obtenido como variables de desenlace disminución en la necesidad y número de exanguinotransfusiones y/o en los niveles séricos de bilirrubinas limitando la búsqueda a artículos o resúmenes en español e inglés.

Los artículos obtenidos fueron revisados por dos investigadores analizando tanto la estructura metodológica de cada estudio como la validez de sus resultados y los desacuerdos se sometieron a discusión entre los dos investigadores.

Consideraciones estadísticas

Se utilizó el programa de Excell, Windows Office 2000®, para realizar riesgo relativo y χ^2 de los estudios individuales para el metaanálisis considerando la variabilidad intra e intersujeto con base en la media ponderada y el error estándar ponderado. Se utilizó un modelo de efectos fijos utilizando el método de Mantel y Haenzel. Este análisis se realizó con apoyo del programa STATA® versión 7.0 de acuerdo con la propuesta de Dersimonian y Laird.

RESULTADOS

Se encontraron un total de nueve manuscritos, de los cuales sólo dos cumplieron con los criterios de búsqueda. Las características generales de los estudios analizados para este metaanálisis se incluyen en la tabla 1 y de los excluidos en la tabla 2.

Ambos tienen un total de 69 pacientes, 35 en el grupo con IGIV y 34 en el grupo control. En el estudio de Rübo et al.,³ los 32 pacientes

Tabla 1
Características generales de los estudios incluidos en el metaanálisis

Autor	Año	País	N	Edad gestacional	Peso al nacer (gramos)	Dosis (mg/kg/dosis)	Diagnóstico AB0	Rh	Núm. dosis	Edad al inicio del tratamiento
Rübo	1992	Alemania*	32	ND**	ND**	500	No	Sí	Única	< 24 horas
Voto	1995	Argentina	37	37.2	2,834	800	No	Sí	3	ND**

* Multicéntrico.

** ND: no disponible.



Tabla 2
Características de los estudios excluidos

Estudio	Método	Participantes	Intervención	Resultados	Adendum	Razón exclusión
Ergaz 1993	Estudio no aleatorio Serie de casos N = 9	RN 34 a 40 SDG, peso al nacer > de 2,300 g, Coombs directo positivo por incompatibilidad a grupo (3) o Rh (6).	Administración de IGIV 1 g por kg de peso por dosis en las primeras 24 horas de vida extrauterina aunado al tratamiento convencional con fototerapia y exanguinotransfusión dependiendo de los niveles de bilirrubinas.	7/9 pacientes no requirieron exanguinotransfusión, uno se exsanguinó inmediatamente después de la administración de IVIG y otro requirió de 4 exanguinotransfusiones por incompatibilidad a Rh.	Los niveles de bilirrubinas se elevaron de manera más lenta en lo pacientes que recibieron IVIG y el número de exanguinotransfusiones por paciente disminuyó de 2.6 a 1.2.	Estudio no aleatorio. Incluye pacientes con incompatibilidad a grupo.
Hammerman 1996	Estudio no aleatorio N = 26, 19 respondieron al tratamiento con IVIG y 7 no	RN 34 a 42 SDG, peso al nacer 2,900 a 3,860 g, con incompatibilidad a grupo (17) o Rh (2).	Administración de IGIV 500 mg por kilo de peso por dosis aunada al tratamiento con fototerapia y exanguinotransfusión en los casos necesarios de acuerdo con los niveles de bilirrubinas.	Ninguno de estos pacientes requirió de exanguinotransfusión y los niveles de bilirrubinas disminuyeron significativamente en relación con los que no respondieron ($p < 0.05$).	Sólo se analizó a los pacientes en los que los niveles de bilirrubinas bajaron o ya no incrementaron después de la administración de IVIG.	Estudio no aleatorio. Incluye pacientes con incompatibilidad a grupo.
Hammerman 1996	Estudio no aleatorio N = 36	RN 37 a 41 SDG, peso al nacer 2,800 a 3,800 g con incompatibilidad a grupo.	Administración de IGIV 500 mg/kg 1 dosis si la BT > 13 mg/dL en las primeras 24 h o > 16 mg/dL después de las 24 h a pesar del tratamiento con fototerapia. Se exanguinaron si los niveles de BT eran > de 20 mg/dL.	13 pacientes no reunieron criterios para IGIV. 18 de los que recibieron tratamiento respondieron favorablemente y ninguno se exanguinó y 5 no respondieron de los que 4 se exanguinaron. Los incrementos de bilirrubinas fueron mayores y más rápidos en el grupo de los que no respondieron.	Se incluyó en el análisis incluso a los pacientes que no cumplieron criterios para recibir tratamiento y por ello los resultados pueden estar sesgados al incluir pacientes sin hemólisis.	Estudio no aleatorio. No grupo control. Incluye pacientes sin hemólisis. Sólo se analizaron pacientes con incompatibilidad a grupo.
Tanyer 2001	Estudio no aleatorio N = 61	RN de término, peso al nacer 2,500-3,000 g, con incompatibilidad a grupo (34) a Rh (29) y 7 ambas.	Administración de IGIV 500 mg por kilo de peso divididos en 2 grupo I) una sola dosis II) 3 dosis, III) no recibieron IGIV todos estuvieron bajo fototerapia y se les exsanguinó en caso necesario de acuerdo con las normas del hospital.	En el grupo I ningún bebé se exanguinó, en el grupo II se exanguinaron 3 (12%) y en el grupo III todos se exanguinaron. Los días de fototerapia fueron significativamente menores en los grupos I y II (recibieron IGIV) vs. el grupo control ($p < 0.01$ y < 0.05 , respectivamente). No hubo diferencias entre los grupos I y II.	No hubo diferencias entre los niveles de hemoglobina de los pacientes en los 3 grupos.	El estudio fue en recién nacidos de término y se incluyeron tanto casos de incompatibilidad a Rh como a grupo, el análisis de los resultados no se hizo por separado.
Pishva 2000						Sólo contamos con el resumen.
Rübo 1990						Sólo contamos con el resumen.

Tabla 3
Riesgo relativo e intervalo de confianza de los dos estudios clínicos analizados.

Autor	Exanguinotransfusión		RR (IC 95%)	p
	IGIV	Control		
Rübo n = 32	2/16	11/16	0.18 (0.04-0.69)	0.0003
Voto n = 37	8/19	12/18	0.63 (0.33-1.17)	0.06
Total n = 69	10/35	23/34	0.42 (0.23-0.74)	0.0004

recibieron fototerapia (100%); dos pacientes del grupo con IGIV ameritaron ET (12%), mientras que en el grupo control 11 pacientes ($p = 0.003$). En el estudio de Voto y cols.,⁵ observamos que al 100% de los pacientes (37) se les inició fototerapia; en cuanto al uso de ET, en el grupo con IGIV sólo ocho pacientes la necesitaron (44%), y 12 en el grupo control ($p = 0.05$) (Tabla 3).

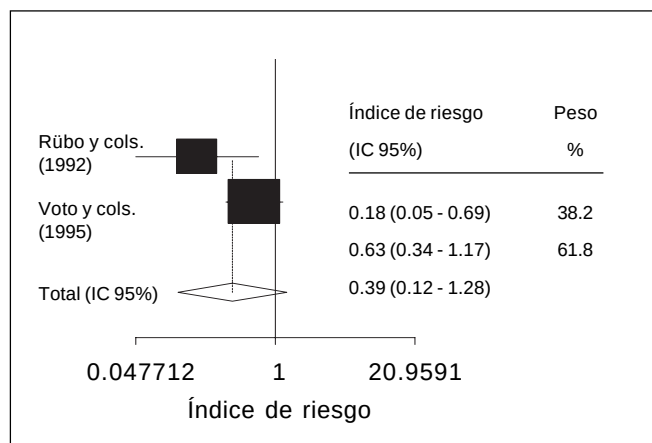
El análisis agregado de ambos estudios muestra una reducción de 58% en la necesidad de ET, con un RR de 0.42, IC 95% 0.23-0.74 (Figura 1).

DISCUSIÓN

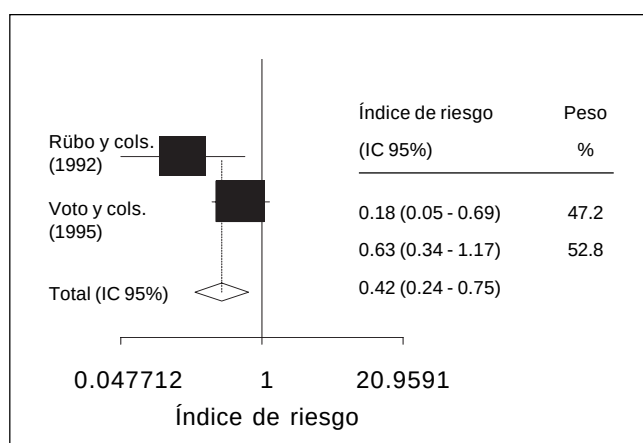
Hoy en día, el uso de la IGIV como tratamiento coadyuvante para el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal secundaria a isoimmunización por incompatibilidad a Rh, continúa siendo controversial, ya que los informes que existen en la literatura médica son escasos y el diseño de los mismos hace difícil la interpretación de los resultados, lo que limita su utilidad en la práctica clínica.

De los estudios excluidos del análisis, el primer estudio de Rübo y cols.,² analizan únicamente a tres recién nacidos con enferme-

Figura 1
Uso de IGIV en recién nacidos con isoimmunización por incompatibilidad a Rh para evitar la exanguinotransfusión



Modelo de efectos aleatorios



Modelo de efectos fijos

dad hemolítica por incompatibilidad a Rh, a los cuales además de la fototerapia se les administró IGIV. Los tres casos mostraron una disminución marcada de las concentraciones de bilirrubina después del tratamiento, y en dos pacientes se evitó la ET, mientras que el tercer paciente ameritó ET en una ocasión.

En el estudio realizado por Ergaz y cols.,⁴ se analizaron un total de nueve pacientes que desarrollaron hiperbilirrubinemia debido a incompatibilidad AB0, cuatro de los cuales ameritaron una o más ET a doble volumen antes del tratamiento con IGIV y dos pacientes la requirieron a pesar de la IGIV, a uno de ellos le fue realizada inmediatamente después de la administración de la IGIV lo que no permitió observar un efecto adecuado; el segundo paciente requirió de cuatro ET y la IGIV que se le administró posterior a la primera no tuvo un efecto en disminuir los incrementos de bilirrubinas, por lo que debe considerarse como falla del tratamiento.

Hammerman y cols.⁶ analizaron 26 pacientes con incompatibilidad a grupo o Rh que recibieron IGIV, de éstos 19 respondieron con disminución de las concentraciones séricas de bilirrubinas y no ameritaron ET. De los siete pacientes restantes, cinco tenían incompatibilidad AB0 y dos a Rh y todos ameritaron ET. No hubo grupo control ni aleatorización de los pacientes. Los autores crearon un sesgo al excluir del estudio a los pacientes que no respondieron al tratamiento y que ameritaron ET.

En un segundo estudio de Hammerman y cols.,⁷ se incluyeron 36 pacientes con incompatibilidad AB0 y a Rh, de los cuales 23 calificaron para recibir IGIV. Los pacientes fueron divididos en tres grupos: los que respondieron a IGIV, los que no respondieron a IGIV y aquellos que no cumplieron los criterios de inclusión para el tratamiento; no hubo aleatorización ni grupo

control; los tres grupos fueron incluidos en el análisis de los resultados, de manera que los autores terminan comparando dos grupos diferentes: pacientes con hemólisis y pacientes sin hemólisis, en los que el incremento de los niveles séricos de bilirrubinas se autolimitó.

Pishva y col.⁸ realizaron un estudio de casos y controles, prospectivo y aleatorizado, con un total de 40 pacientes; 37 recién nacidos tenían incompatibilidad a Rh y tres a AB0. Este reporte fue excluido de nuestro análisis debido a que se trata de un estudio no informativo, ya que virtualmente ningún paciente necesitó fototerapia y ninguno de los 40 ameritó ET.

CONCLUSIONES

Implicaciones para la práctica

De acuerdo con los estudios obtenidos se concluye que la administración de IGIV a los pacientes con hiperbilirrubinemia secundaria a isoinmunización por incompatibilidad a Rh, parece disminuir la necesidad de ET en los neonatos; sin embargo, los resultados de este metaanálisis no permiten fundamentar la recomendación de administrar de manera rutinaria la IGIV. La variabilidad en el curso clínico de los pacientes con incompatibilidad AB0 debe tomarse con reserva en el momento de alcanzar conclusiones definitivas, diferenciándolos de los pacientes que presentan hemólisis por incompatibilidad a Rh, quienes generalmente presentan un curso clínico más agresivo.

Implicaciones para la investigación

La validación de la eficacia del tratamiento puede ser alcanzada ya sea por comparación de grandes series de pacientes o por evaluación directa; se necesitan más ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que permitan sustentar su uso.

ABSTRACT

Introduction: In many parts of the world, Rh hemolytic disease remains a significant cause of neonatal hyperbilirrubinemia and kernicterus. Exchange transfusion, aimed at preventing kernicterus, are useful but they are expensive and carry significant risks. Intravenous Immune Globulin (IVIG) administration to neonates with Rh hemolytic disease has been reported to decelerate hemolysis sufficiently to reduce exchange transfusions. However, we can find no general consensus regarding the use of IVIG for this conditions, and we can find no systematic reviews on which to base a consensus. We completed a meta-analyses of studies that were performed to determine whether administration of IVIG to neonates with Rh hemolytic disease reduces exchange transfusions.

Material and methods: Guidelines set forth by the Cochrane Neonatal Collaborative Group were used. No language restrictions were applied. Only two relevant randomized, placebo-controlled, double-masked studies were identified. Exact methods were used for hypothesis testing. The relative risk (RR) and the 95% confidence interval (CI) were used to describe the magnitude of association between IVIG administration and exchange transfusions.

Results: The studies involved an aggregate of 69 neonates; 35 IVIG and 34 placebo recipients. The analysis indicated that IVIG recipients had a lower risk of receiving an exchange transfusion; the exact estimation of RR was 0.42; 95% CI 0.23- 0.74; $p = 0.0004$.

Conclusions: Administration of IVIG to neonates who have Rh hemolytic disease reduces exchange transfusions. We speculate that the benefit/risk ratio of IVIG administration to these patients is higher than the ratio for no IVIG administration. Therefore, we conclude that administering IVIG to neonates with Rh hemolytic disease is a rational consensus position.

KEY WORDS: Human immune globulin, Rh hemolytic disease, neonatal hyperbilirrubinemia, meta-analysis.

REFERENCIAS

1. Peterec SM. Management of neonatal Rh disease. *Clin Perinatol* 1995; 22: 561-92.
2. Rübo J, Wahn V. A trial with high dose gammaglobulin therapy en three children with hyperbilirrubinemia in rhesus incompatibility. *Monatsschr Kinderheilkd* 1990; 138: 261 (Abstract).
3. Rübo J, Albrecht K, Lasch P, Laufkötter E, Leitis J, Marsan D, et al. High dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirrubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 1992; 121: 93-7.
4. Ergaz Z, Arat I. Intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune hemolytic jaundice. *J Perinat Med* 1993; 21: 183-7.
5. Voto L, Sexer H, Ferreiro G, Tavošnanska J, Orti J, Mathet E, et al. Neonatal administration of high-dose intravenous immunoglobulin en rhesus hemolytic disease. *J Perinat Med* 1995; 23: 443-51.
6. Hammerman C, Vreman HJ, Kaplan M, Stevenson VK. Intravenous immune globulin in neonatal immune hemolytic disease: does it reduce hemolysis? *Acta Paediatr* 1996; 85: 1351-3.
7. Hammerman C, Kaplan M, Vreman HJ, Stevenson VK. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunisation: factors associated with clinical efficacy. *Biol Neonate* 1996; 70: 69-74.
8. Pishva N, Madani A, Homayoon K. Prophylactic intravenous immunoglobulin in neonatal immune hemolytic jaundice. *Iran J Med Sci* 2000; 25: 129-33.



9. Tanyer G, Siklar Z, Dallar Y, Yildirmark Y, Tiras U. Multiple dose IVIG treatment in neonatal immune hemolytic jaundice. *J Trop Pediatr* 2001; 47: 50-3.
10. Mulrow CD, Oxman AD (eds.) 1996 *Cochrane Collaborative Handbook* (updated 21 oct 1996). Disponible en Cochrane Library (database on disk and CD-ROM). The Cochrane Collaboration; issue 3. Oxford Updated software; Updated quarterly. Disponible de: BMJ Publishing Group, London.