FRECUENCIA DE USO Y EFICACIA DE LA INMUNOGLOBULINA G EN ICTERICIA NEONATAL POR INCOMPATIBILIDAD ABO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER ENTRE 2009 Y 2013

YULI ANDREA ARENAS RUEDA

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2015

FRECUENCIA DE USO Y EFICACIA DE LA INMUNOGLOBULINA G EN ICTERICIA NEONATAL POR INCOMPATIBILIDAD ABO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER ENTRE 2009 Y 2013

YULI ANDREA ARENAS RUEDA

Proyecto de investigación para optar al título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

Director:
GERMÁN LAURO PRADILLA ARENAS
Médico Pediatra

Asesor epidemiológico
LUIS ALFONSO DÍAZ MARTÍNEZ
Pediatra- Magister en Epidemiología

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2015

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. JUSTIFICACIÓN	13
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
3. OBJETIVOS	16
3.1 OBJETIVO GENERAL	16
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
4. ESTADO DEL ARTE	17
4.1 DEFINICIÓN DE ICTERICIA	17
4.2 FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN	17
4.3 FISIOPATOLOGÍA	18
4.4 ETIOLOGÍA	20
4.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	22
4.6 DIAGNÓSTICO	24
4.7 FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ICTERICIA GRAVE	25
4.8 TRATAMIENTO	27
4.9 PREVENCIÓN	29
4.10 ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO	29
4.11 INCOMPATIBILIDAD ABO	30
4.11.1 Definición	30
4.11.2 Frecuencia	30
4.11.3 Diagnóstico	31
4.11.4 Tratamiento	32

5. METODOLOGÍA 38
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO 38
5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES 38
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN 38
5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 39

6. DESENLACES 40

7. DEFINICIÓN DE VARIABLES 42

8. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS 50

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO 51

10. ANÁLISIS DE LAS LIMITACIONES DEL ESTUDIO 52

11. ASPECTOS ÉTICOS 53

12. RESULTADOS 54

13. DISCUSIÓN 63

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 66

15. BIBLIOGRAFÍA 69

ANEXOS 72

LISTA DE FIGURAS

Pág.

Figura 1. Flujograma de pacientes. 54
Figura 2. Edad de detección de ictericia. 56
Figura 3. Tratamiento indicado en los pacientes con incompatibilidad ABO que cursaron con ictericia. 57

LISTA DE TABLAS

Pág.

Tabla 1. Distribución del tipo de sangre del recién nacido respecto al tipo de sangre de la madre. 55

Tabla 2. Parámetros de laboratorio tomados en cuenta en pacientes a quienes se les indicó inmunoglobulina. 58

Tabla 3. Parámetros de laboratorio tomados en cuenta en pacientes a quienes se les indicó exanguinotransfusión. 59

Tabla 4. Parámetros de laboratorios tomados en cuenta de acuerdo a tratamiento. 60

Tabla 5. Parámetros de laboratorio de acuerdo a si recibió inmunoglobulina o no. 61

Tabla 6. Estancia hospitalaria posterior a exanguinotransfusión o inmunoglobulina. 62

LISTA DE ANEXOS

Pág.

Anexo A. Instrumento Evaluación de Ictericia 72

RESUMEN

TÍTULO: FRECUENCIA DE USO Y EFICACIA DE LA INMUNOGLOBULINA G EN ICTERICIA POR INCOMPATIBILIDAD ABO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER ENTRE 2009 Y 2013*

AUTOR: YULI ANDREA ARENAS RUEDA**

PALABRAS CLAVE: Hiperbilirrubinemia indirecta. Ictericia neonatal. Inmunoglobulina G. Hiperbilirrubinemia neonatal. Incompabilidad ABO.

DESCRIPCIÓN:

INTRODUCCIÓN: La Ictericia neonatal cuenta con múltiples posibilidades diagnósticas según el tipo de bilirrubina predominante; la enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO es una de las causas más frecuentes de hiperbilirrubinemia indirecta. El manejo en esta entidad se establece de acuerdo al nivel de bilirrubinas séricas totales.

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de uso y los desenlaces a corto plazo posterior a la utilización de la inmunoglobulina G en los pacientes recién nacidos con diagnóstico de ictericia por incompatibilidad ABO atendidos en el Hospital Universitario de Santander desde enero de 2009 hasta junio del 2013.

METODOLOGÍA: Estudio de cohorte retrolectivo, de carácter exploratorio.

RESULTADOS: Se analizaron 120 pacientes con ictericia por incompatibilidad ABO como única causa, de los cuales 11 recibieron manejo con Inmunoglobulina, ninguno de ellos requirió exanguinotransfusión posterior a la administración del medicamento y no se reportaron eventos adversos relacionados con la misma. El promedio de estancia hospitalaria en los niños que recibieron Inmunoglobulina G fue 3.66 días respecto a 8.95 días en el grupo que requirió exanguinotransfusión.

DISCUSIÓN: se requiere la realización de más estudios, que permitan evaluar el comportamiento de los pacientes con ictericia por incompatibilidad de grupo a quienes se les propone como parte del manejo la administración de inmunoglobulina, ya que siendo ésta, una terapéutica disponible se deberían establecer criterios claros para su uso, dando la posibilidad al paciente de ofrecérsele una opción terapéutica que posiblemente implica menor riesgo de morbimortalidad y menor tiempo de hospitalización.

---

* Proyecto de Grado

** Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud, Escuela de Medicina. Director: Dr. Germán Lauro Pradilla Arenas.

ABSTRACT

TITLE: FREQUENCY OF USE AND EFFICACY OF IMMUNOGLOBULIN G IN JAUNDICE FOR ABO INCOMPATIBILITY AT HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER FROM 2009 TO 2013*

AUTHOR: YULI ANDREA ARENAS RUEDA**

KEY WORDS: Unconjugated hyperbilirubinemia, Neonatal jaundice, Immunoglobulin G, Neonatal hyperbilirubinemia, ABO incompatibility

SUMMARY:

BACKGROUND: Neonatal jaundice has many etiologies according to the type of bilirubin elevated; hemolytic disease for ABO incompatibility is one of the most frequent causes of unconjugated hyperbilirubinemia. The treatment is established by the level of total serum bilirubin.

OBJECTIVE: To determine the frequency of use and short term outcomes after using G immunoglobulin in newborns with ABO incompatibility jaundice at Hospital Universitario de Santander from january 2009 to june 2013.

METHODS: Exploratory, retrolective cohort study.

RESULTS: We analized 120 patients with ABO incompatibility as only cause of jaundice, of whom 11 received treatment with immunoglobulin G, none of them needed exchange transfusion after receiving the treatment and there were not adverse reactions associated. The average of hospital stay in children receiving immunoglobulin G was 3.66 days vs 8.95 days in the group that needed exchange transfusion.

CONCLUSION: The group of respiratory viruses tested are responsible for 47.8% of ARI en children younger than 5 years old at Santander, occur more in patients living in overcrowding and low socioeconomic status, and are not associated with higher frequence of other ARI, need of nebulization with beta-2 adrenergic or atopy after the inicial event.
Discusion: More studies are needed to evaluate evolution of patients with ABO incompatibility jaundice who are proposed to be treated with immunoglobulin G, because this is available and there should be clear criteria to using it, giving patients this therapeutic option that probably has less morbimortality risks and less hospital stay.

* Graduate Project

** Faculty of Health. School of Medicine. Director: Dr. Germán Lauro Pradilla Arenas

FRECUENCIA DE USO Y EFICACIA DE LA INMUNOGLOBULINA G EN ICTERICIA NEONATAL POR INCOMPATIBILIDAD ABO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER ENTRE 2009 Y 2013

1. JUSTIFICACIÓN

La ictericia es una entidad frecuente en la época neonatal, se presenta en más del 60% de los neonatos a término [1, 2], y 80% de los neonatos pretérmino durante la primera semana de vida. La etiología es variada, siendo en la mayor parte de los recién nacidos un fenómeno de transición posnatal benigno sin importancia clínica [3], dado por inmadurez de la glucuronil transferasa y constituyendo lo que se conoce como ictericia fisiológica [4].

Sin embargo, existe otro grupo de pacientes que desarrollan una ictericia patológica, en la cual se tiene como principales posibilidades diagnósticas aquellas que generan una enfermedad hemolítica, entre estas, la incompatibilidad ABO que se presenta cuando el grupo sanguíneo de la madre es O y el del recién nacido es A, B o AB, haciendo que se desencadene una reacción inmunológica como respuesta, teniendo como resultado la destrucción de las células sanguíneas del neonato y, por tanto, un cuadro de hemólisis, que lleva directamente a la presencia de hiperbilirrubinemia indirecta.

El 15% de los embarazos presentan la asociación madre O y recién nacido A o B; afortunadamente solo una pequeña fracción de tales neonatos desarrollan una hiperbilirrubinemia significativa [3], la cual si no se reconoce y trata temprano puede llegar a implicar morbilidad tanto a corto como a largo plazo.

Dentro de las posibilidades terapéuticas cada vez más se busca la posibilidad de realizar tratamientos menos invasivos en los pacientes, siendo la pauta de manejo directamente proporcional a los niveles séricos de bilirrubina total, encontrándose

como manejo de primera línea en la gran mayoría de los casos la realización de fototerapia, la cual busca reducir aproximadamente entre 25% y 50% los niveles de bilirrubinas durante la fase inicial del tratamiento [5]; sin embargo, no en todas las ocasiones es posible lograr disminuir la hiperbilirrubinemia de esta forma y es cuando se tiene entre las opciones de manejo procedimientos invasivos como la exanguinotransfusión, que si bien es cierto disminuyen en forma rápida e importante los niveles séricos de bilirrubinas, también se han visto relacionados con aumento en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

En busca de disminuir al máximo la necesidad de realizar procedimientos invasivos tipo exanguinotransfusión en estos pacientes, se ha implementado la utilización de Inmunoglobulina G, la cual ha mostrado que reduce la necesidad de Exanguinotransfusión, la duración de la fototerapia y el tiempo de estancia hospitalaria [5].

Por tanto, teniendo en cuenta que la literatura mundial reporta los beneficios en cuanto a disminución de exanguinotransfusión al utilizar la inmunoglobulina G como tratamiento para la ictericia por enfermedad hemolítica, y dado que en esta institución se ha utilizado dicho medicamento para el manejo de los pacientes, se hace necesario la descripción de la experiencia que se ha tenido respecto al uso del mismo teniendo en cuenta los desenlaces tanto positivos como negativos que se han dado por su uso a fin de crear una visión general respecto al beneficio de usarlo.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de uso y la eficacia de la Inmunoglobulina G en ictericia neonatal por incompatibilidad ABO en el Hospital Universitario de Santander entre enero de 2009 y junio del 2013?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de uso y los desenlaces a corto plazo posterior a la utilización de la inmunoglobulina G en los pacientes recién nacidos con diagnóstico de ictericia por incompatibilidad ABO atendidos en el Hospital Universitario de Santander desde enero de 2009 hasta junio del 2013.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la prevalencia de ictericia neonatal por enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO en el Hospital Universitario de Santander entre enero de 2009 hasta junio de 2013.
- Determinar el porcentaje de exanguinotransfusión posterior al uso de la inmunoglobulina G como tratamiento para enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO.
- Describir los eventos adversos que se presentaron secundarios al uso de Inmunoglobulina G en los pacientes con diagnóstico de enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO.
- Describir la estancia hospitalaria de los pacientes que recibieron como parte del tratamiento la Inmunoglobulina G y de los pacientes que no la recibieron.

4. ESTADO DEL ARTE

4.1 DEFINICIÓN DE ICTERICIA

La ictericia consiste en una coloración amarilla de la esclerótica, la piel y las mucosas, que aparece como consecuencia de la acumulación de bilirrubina en dichos tejidos, dado por el aumento en la concentración de la misma en sangre [6]. Su presentación es posible en cualquier momento de la vida, sin embargo, el periodo neonatal es el momento donde con mayor frecuencia y mayores posibilidades etiológicas se puede presentar.

4.2 FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN

La hiperbilirrubinemia es una entidad frecuente en el periodo neonatal [1, 3, 7], se presenta en más del 60% de los neonatos a término [1, 2], y 80% de los neonatos pretérmino durante la primera semana de vida [2, 8], siendo la primera causa de reingreso al hospital en esta etapa [8]. Sin embargo, en la mayor parte de los recién nacidos se trata de un fenómeno de transición posnatal benigno sin importancia clínica [3], dado por inmadurez de la glucuronil transferasa llevando a lo que se conoce como ictericia fisiológica del recién nacido [4].

La incidencia en Estados Unidos es de 8,1 – 10% de niños en las primeras 72 horas de vida, quienes evidencian niveles de bilirrubina mayores a 17 mg/dl y de 1 – 2% niveles mayores de 20 mg/dl a esta misma edad posnatal [9], siendo estos rangos constantes en las descripciones que se hacen en otros países.

En EEUU el llamativo y sostenido incremento de la prevalencia de la lactancia materna unido a una concurrente disminución progresiva de la hospitalización neonatal en las primeras horas de vida, parece que han desenmascarado el potencial previamente subestimado en algunos neonatos de desarrollar niveles

extremos de hiperbilirrubinemia, cuyas bases biológicas son frecuentemente multifactoriales [3].

Existen diferentes factores relacionados con el incremento del riesgo de presentar hiperbilirrubinemia en el periodo neonatal, por ejemplo la edad gestacional al nacimiento, encontradose que la tasa de riesgo de desarrollar niveles de bilirrubina sérica total de 20 mg/dl o más en niños nacidos con edad gestacional de 36 semanas es 8 veces mayor comparada con la de los nacidos con 41 semanas o más [3]; no siendo este el único factor relacionado ya que se han descrito múltiples factores que pueden contribuir de una u otra forma al desarrollo de esta entidad, y que por tanto es necesario estar alerta ante la probabilidad de aparición de la misma.

4.3 FISIOPATOLOGÍA

La ictericia neonatal se presenta por una elevación de los niveles de bilirrubina en sangre, encontrándose tanto elevación de bilirrubina conjugada como de la no conjugada [9], siendo el predominio de una u otra, directamente relacionado con la etiología subyacente.

La bilirrubina inicia su formación a partir de la degradación de las células rojas sanguíneas para después metabolizarse en el hígado. En el suero existe en dos formas: bilirrubina indirecta o no conjugada y bilirrubina directa o conjugada que, tras ser conjugada con el ácido glucurónico, se excreta rápidamente [7].

El 80% de la bilirrubina circulante procede de la destrucción de los eritrocitos senescentes por parte del sistema retículo-endotelial (SRE), mientras que el 20% restante se origina a partir de otras fuentes como la eritropoyesis ineficaz, consecuencia de la destrucción de células eritroides en fase de maduración en la

medula ósea y del metabolismo de otras proteínas que contienen el grupo HEM, como citocromos y mioglobina muscular [4].

Los recién nacidos en general tienen una predisposición a la producción excesiva de bilirrubina debido a que poseen un número mayor de glóbulos rojos cuyo tiempo de vida promedio es menor que en otras edades y muchos de ellos ya están envejecidos y en proceso de destrucción, además que el sistema enzimático del hígado es insuficiente para la captación y conjugación adecuada [10].

El factor HEM por medio de la enzima hemo-oxigenasa se transforma en biliverdina y monóxido de carbono y a su vez la biliverdina se convierte en bilirrubina por acción de la biliverdina reductasa; esta bilirrubina es la denominada indirecta la cual se une a la albúmina y se dirige posteriormente al hígado donde la bilirrubina indirecta es captada en sitios específicos por las proteínas Y-Z (ligandinas), las cuales transportan la bilirrubina indirecta al interior del hepatocito hacia el retículo endoplásmico liso donde se lleva a cabo la conjugación formándose finalmente la bilirrubina directa la cual es excretada activamente hacia los canalículos biliares, la vesícula biliar y luego al intestino donde es transformada en urobilinógeno por acción de las bacterias. Factores como la ausencia o escasa flora bacteriana, el inadecuado tránsito intestinal y la enzima beta-glucuronidasa produce desconjugación de la bilirrubina que es reabsorbida por el intestino, incrementando la circulación entero-hepática [10].

Aunque el 99.9% de la bilirrubina no conjugada en la circulación se encuentra unida a la albúmina, en una relación de 8:1 [4, 9], una fracción relativamente pequeña se encuentra libre, siendo la concentración de esta según estudios experimentales la que se ha relacionado más con los efectos en recién nacidos incluyendo la neurotoxicidad[1, 9].

4.4 ETIOLOGÍA

De acuerdo a la forma de presentación de la ictericia, es posible realizar un enfoque y clasificar al paciente en dos grandes grupos: ictericia fisiológica e ictericia patológica.

Las características que orientan hacia la posibilidad de una ictericia patológica independientemente de su causa son:

- Ictericia que aparece en las primeras 24 horas de vida
- Ictericia en un neonato enfermo
- Rápido aumento de la bilirrubina sérica
- Ictericia prolongada por más de 14 días en un neonato a término o más de 21 días en un neonato pretérmino
- Bilirrubina sérica conjugada mayor a 25 µmol/litro
- Heces pálidas y orina oscura [5]

Las causas más comunes de hiperbilirrubinemia no conjugada son: hemólisis por isoinmunización Rh o incompatibilidad de grupo ABO, deficiencia de G6PD, CID, policitemia, presencia de cefalohematoma u otros hematomas significativos, hemorragia cerebral o abdominal, incremento de la circulación enterohepática por estenosis pilórica, obstrucción intestinal o entidades endocrino/metabólicas como hipotiroidismo, hipopituitarismo o hipoadrenalismo [5].

Las causas más comunes de hiperbilirrubinemia conjugada son: infecciones intrauterinas, asfixia perinatal, sepsis bacteriana, hemólisis severa, nutrición parenteral prolongada, deficiencia de alfa 1 antitripsina, fibrosis quística, atresia de vías biliares, quiste del colédoco, perforación espontanea del conducto biliar, colestasis neonatal espontánea, hipoplasia biliar intrahepática (síndrome de Alagille), galactosemia y tirosemia [5].

Además de estas causas definidas, a medida que avanzan los estudios respecto al tema, se van encontrando múltiples factores en los que se ha evidenciado relación con el aumento de la incidencia de la ictericia neonatal, sin embargo, sin factores que requieren de mayor investigación y especificación ya que en ocasiones los resultados en diferentes estudios pueden ser contradictorios.

Un ejemplo claro de lo anteriormente mencionado es la relación de la ictericia neonatal con la lactancia materna, algunos estudios han notado la relación entre el desarrollo de hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos cercanos al término y la lactancia materna, reportándose un análisis de 12 estudios que incluyeron alrededor de 8.000 neonatos, en los que se evidenció una incidencia tres veces mayor de niveles de bilirrubina sérica total de 12,0 mg/dl (257 mmol/l) o mayores en los niños alimentados al pecho comparados con los que son alimentados con fórmula láctea. Sin embargo, otros investigadores, reportaron que cuando la lactancia materna se establece adecuadamente y existe suficiente apoyo a la lactación, los niños alimentados al pecho no presentan riesgos de hiperbilirrubinemia mayores que los alimentados con fórmula láctea. Los últimos estudios sugieren que muchos niños alimentados al pecho que desarrollan ictericia neonatal marcada lo hacen en el contexto de un retraso de la lactación o de diversos grados de fracaso de la misma [3].

Un reciente informe demostró que el riesgo de desarrollar niveles de bilirrubina sérica total (BST) de 20mg/dl (342 mmol/l) o mayores asociados con lactancia materna se incrementó 22 veces cuando se combinó con la expresión del codón de un polimorfismo genético de: 1) de la enzima conjugadora de la bilirrubina UGT1A1 (la mutación de aminoácido G211A, UGT1A1*6) o 2) del transportador aniónico orgánico portador de solutos 1B1 (SLCO1B1, también conocido como transportador aniónico orgánico polipeptídico 2 --OATP-2-- [3]).

Es evidente entonces, que las posibilidades etiológicas ante un recién nacido ictérico son muchas, sin embargo, depende del cuidado y el completo análisis que se haga de la historia clínica, antecedentes y hallazgos tanto al examen físico como de laboratorio lo que permite orientar la etiología de esta manifestación en los diferentes pacientes.

4.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ictericia neonatal siendo una entidad tan frecuente muchas de las veces cursa en forma asintomática, sin causar ningún deterioro ni agudo ni crónico en el niño, sin embargo, cuando los niveles de bilirrubina sérica llegan a niveles muy altos se incrementa en forma exponencial las posibilidades de daño al paciente y por tanto, empezarán a ser evidentes las manifestaciones clínicas asociadas a esta patología.

Manifestaciones neurológicas

La importancia de la hiperbilirrubinemia en los recién nacidos radica en que la bilirrubina a alta dosis es una potente neurotoxina [7], la cual puede llevar a severo compromiso neurológico y graves secuelas a largo plazo. El daño neurológico es valorado por resonancia nuclear magnética evidenciado en los ganglios basales (globus pálido y núcleo subtalámico) núcleos del tronco cerebral, cerebelo e hipocampo [9].

Las manifestaciones clínicas agudas de la neurotoxicidad por bilirrubina son cambios progresivos en el patrón del llanto del paciente, tono muscular, apnea, convulsiones y cambios del comportamiento. En caso de que la hiperbilirrubinemia no sea controlada o exista retardo en el tratamiento las secuelas son irreversibles y se pueden manifestar desde la infancia, constituyendo lo que se conoce como kernicterus [9]. Estas secuelas se caracterizan por distonía, atetosis, corioatetosis,

pérdida de la audición neurosensorial, anormalidades oculomotoras como estrabismo, y parálisis de la mirada además de hipoplasia del esmalte dental [3, 9].

Existe una serie de factores de riesgo clínicos claramente establecidos que aumentan la probabilidad de neurotoxicidad como lo son la prematuridad, asfixia, sepsis, hipoalbuminemia, letargia e inestabilidad térmica [9].

Los niños pretérmino tardíos evidencian signos de neurotoxicidad bilirrubínica a una más baja edad posnatal que los neonatos a término, sugiriendo indirectamente una mayor vulnerabilidad a la lesión cerebral inducida por bilirrubina [3].

La neurotoxicidad depende principalmente de los niveles de bilirrubina libre y no conjugada, sin embargo, otros factores como niveles de albumina y su afinidad con la bilirrubina libre, la presencia de competidores endógenos o exógenos por los sitios de unión de la bilirrubina en la albúmina, el estado y permeabilidad de la barrera hemato-encefálica y el metabolismo de la bilirrubina en el sistema nervioso central, afectan también la neurotoxicidad [11].

En los últimos años se ha visto una reemergencia del kernicterus en países donde virtualmente había desaparecido, fenómeno que se ha atribuido a diferentes factores como la confianza exagerada en la evaluación visual, apoyo insuficiente e incorrecto a la lactancia materna, falta de seguimiento y evaluación apropiada, desinterés del personal de salud, información inadecuada a los padres y no respuesta a sus preguntas, restar importancia a la ictericia presente en las primeras 24 horas, no reconocer la ictericia clínica y no documentar su severidad antes del alta, no evaluar los factores de riesgo, no aplicar estrategias preventivas [10] y, en general, todas aquellas conductas que llevan al no reconocimiento temprano y por tanto al inadecuado manejo de esta patología.

Hipoacusia neurosensorial

El daño a las vías auditivas consiste en una neuropatía o disincronía auditiva y otros problemas de procesamiento audiológico que pueden presentarse en niños con o sin otros signos asociados del clásico kernicterus. Los efectos tóxicos de concentraciones moderadas de bilirrubina en el sistema nervioso de los neonatos pretérmino o con bajo peso pueden relacionarse con la aparición de casos de neuropatía auditiva. La fisiopatología de la hipoacusia causada por una hiperbilirrubinemia no está perfectamente definida, lo que se conoce es que su toxicidad puede afectar a la cóclea, el nervio auditivo y el tronco del encéfalo. La bilirrubina daña selectivamente los núcleos auditivos del troncoencéfalo y el ganglio espiral que contiene los cuerpos de las primeras neuronas de la vía auditiva. El oído interno parece estar respetado. La reversibilidad de la neurotoxicidad se ha observado tanto en modelos experimentales como en la clínica, pero se desconoce cuáles son los mecanismos de protección celular frente a la toxicidad de la bilirrubina y si la exposición prolongada causa una alteración neural permanente [7].

4.6 DIAGNÓSTICO

La posibilidad de hacer diagnóstico de ictericia neonatal, va directamente relacionado con un adecuado examen físico del paciente, que permita realizar una inspección y detección de los neonatos ictéricos y de esta forma sea posible realizar el correspondiente análisis y estudio que permita aclarar las posibilidades etiológicas de esta entidad.

Inspección visual. La ictericia se convierte en visualmente evidente cuando hay niveles de bilirrubina sérica sobre 80 – 90 mmol/litro, lo cual es más difícil de detectar en los recién nacidos pretérmino y en los niños con tono de piel oscuro. La literatura muestra que a pesar que los profesionales de la salud y los padres

pueden reconocer visualmente la ictericia, no es siempre detectada la gravedad de la misma, por tanto, la recomendación que se hace es que ante cualquier niño con ictericia clínicamente evidente se le debe realizar medición de sus niveles de bilirrubina sérica.

Bilirrubinometría transcutanea. Existen dispositivos cuyo objetivo es la utilización de un método no invasivo para la medición de los niveles de bilirrubina, se realiza mediante la determinación de la bilirrubina en zonas de piel como la frente y el esternón, reduciéndose los requerimientos de muestras de sangre, sin embargo, es un método que pierde exactitud con niveles superiores a 250 mmol/lit; por tanto, la recomendación indica que ante niveles superiores a este valor, se debe realizar comprobación con niveles séricos [5].

La utilidad de la medición de bilirrubina transcutanea, no radica en que proporcione estimaciones precisas de la bilirrubina sérica total sino en que permita identificar neonatos con concentraciones de bilirrubina elevadas [8].

Cuando se obtienen las concentraciones de bilirrubina transcutanea menores de 7 mg/dl o menores de 10 mg/dl la posibilidad de bilirrubina sérica total mayor de 10 mg/dl o mayor de 15 mg/dl es poco probable[8], por tanto, a pesar de que niveles superiores deben ser confirmados mediante determinación sérica, es de gran ayuda para determinar que pacientes cuentan con niveles bajos de bilirrubina total, que de acuerdo al contexto requerirán o no un manejo específico.

4.7 FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ICTERICIA GRAVE

Dentro del contexto de la ictericia neonatal, existen una serie de factores que en un momento dado hacen pensar en la posibilidad del desarrollo de ictericia grave, y que por tanto permite que se esté alerta con algunos pacientes ante el inicio de manifestaciones de ictericia.

Los factores mencionados son:

- valores de bilirrubina en la zona de alto riesgo
- Aparición de ictericia en las primeras 24 horas de vida
- Incompatibilidad de grupo u otras causas de hemólisis
- Edad gestacional menor de 37 semanas
- Antecedente de hermano con ictericia que requirió fototerapia
- Cefalohematoma y otros hematomas significativos clínicamente
- Raza asiática
- Alta precoz con escaso seguimiento posterior
- Hijo de madre diabética
- Policitemia en las primeras horas de vida
- Sexo masculino.[3, 5, 12].

Los neonatos pretérmino tardíos evidencian signos de neurotoxicidad bilirrubínica a una más baja edad posnatal que los neonatos a término, sugiriendo indirectamente una mayor vulnerabilidad a la lesión cerebral inducida por bilirrubina [3].

Otros estudios han demostrado que factores como el conteo de reticulocitos, test de Coombs directo positivo y la presencia de un hermano con historia de ictericia neonatal fueron determinados como buenos predictores para el desarrollo de hiperbilirrubinemia significativa y enfermedad hemolítica severa en recién nacidos a término [13].

Una medición de bilirrubina sérica total o Bilirrubinometría transcutánea previa al alta hospitalaria, cuyo valor se encuentre en la zona de alto riesgo (495) de los percentiles del nomograma horario descrito por Bhutani et al [21], es en sí misma un factor de riesgo mayor de hiperbilirrubinemia grave [3].

4.8 TRATAMIENTO

Uno de los pilares importantes en el manejo de la ictericia neonatal es la prevención, siempre proporcionando a las madres una educación completa y clara al respecto incluyendo medidas específicas de una adecuada lactancia materna temprana.

Los tratamientos actualmente aceptados para la hiperbilirrubinemia no conjugada son la fototerapia, la exanguinotransfusión y la administración de altas dosis de inmunoglobulina G para suprimir la hemólisis [5].

Fototerapia. La fototerapia es el método más conveniente y seguro para disminuir los niveles de bilirrubina sérica, disminuyendo la necesidad de utilizar métodos más riesgosos como la exanguinotransfusión [5].

El efecto de la fototerapia depende de la longitud de onda, de la irradiación y de la cantidad de moléculas que simultáneamente estén aportando irradiación. La cantidad de moléculas expuestas depende directamente de la concentración de bilirrubina sérica total, por tanto, a mayores niveles de bilirrubina sérica total, mayor cantidad de moléculas de bilirrubinas podrán estar expuestas en la piel y en la circulación. Igualmente, también se sabe que el número de moléculas expuestas a la luz depende del tamaño o área de piel irradiada [14].

El efecto máximo de la fototerapia es durante las primeras 24 – 48 horas de uso; por tanto, es de esperarse que en ausencia de hemólisis la fototerapia reduzca los niveles séricos de bilirrubina en un 25 a 50% durante esta fase inicial del tratamiento.

Los efectos secundarios posiblemente encontrados con la fototerapia son: diarrea, incremento de la pérdida de fluidos por la piel, inestabilidad térmica, rash

eritematoso y síndrome del niño bronceado. Los ojos de los niños que están recibiendo fototerapia deben ser cubiertos, para evitar potenciales daños en la retina [5].

La eficacia del tratamiento se puede mejorar usando más de una lámpara de fototerapia, o combinando lámparas de fototerapia convencionales con lámparas con un sistema de fibra óptica [5], teniendo presente siempre, que a más lámparas, mayor probabilidad de efectos secundarios, por tanto, se deben adoptar las medidas necesarios para poder controlar los efectos que sean susceptibles de prevención o corrección como el incremento de las pérdidas insensibles.

Exanguinotransfusión. La exanguinotransfusión es una modalidad de tratamiento que se debe utilizar sólo si las otras medidas fallan y la bilirrubina sérica continúa un aumento de 8,5 umol/litro/hora. La exanguinotransfusión lleva a un riesgo significativo de morbimortalidad que incluyen accidentes vasculares, complicaciones cardiacas, bioquímicas y disturbios hematológicos. La letalidad global reportada es del 0,3% y la morbilidad del 5% [5].

Existen otras indicaciones claras sobre la exanguinotransfusión independientemente de los niveles de bilirrubina sérica total como la presencia de signos y síntomas de encefalopatía aguda por bilirrubina [5]. Se conocen diferentes indicaciones para la realización de la exanguinotransfusión, entre las conocidas secundarias a enfermedad hemolítica están la hiperbilirrubinemia a niveles tóxicos para el SNC de cualquier etiología no controlable con fototerapia, corrección de la anemia y mejoría de la insuficiencia cardiaca en recién nacidos con hidrops secundario a enfermedad hemolítica, por otro lado, dentro de las indicaciones por enfermedades diferentes a la hemolítica se encuentra la hiperbilirrubinemia no inmunitaria como la secundaria a esferocitosis, alfa y beta talasemia, déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, cuadros sépticos

neonatales con coagulopatía de consumo, anemia por crisis drepanocítica severa y la policitemia[15].

4.9 PREVENCIÓN

La Academia Americana de Pediatría en el año 2004 emitió algunas recomendaciones con el fin de realizar un diagnóstico y tratamiento temprano de la ictericia y de esta forma disminuir las posibilidades de desarrollar secuelas irreversibles.

Las recomendaciones incluyen fomentar la lactancia materna exclusiva, establecer protocolos para identificar y evaluar la hiperbilirrubinemia, determinar el nivel de bilirrubina sérica total en neonatos con ictericia en las primeras 24 horas de vida, reconocer la limitación de la evaluación visual, interpretar los niveles de bilirrubina de acuerdo a la edad del paciente en horas, evaluar en forma sistemática todo neonato al alta con riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa, asegurar el seguimiento apropiado de acuerdo al tiempo del alta y de la evaluación del riesgo, educar en forma apropiada a los padres acerca de la ictericia neonatal y tratar cuando sea indicado con fototerapia, exanguinotransfusión u otras modalidades de tratamiento aceptadas [10].

4.10 ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO

Dentro de las posibilidades diagnósticas de un neonato con hiperbilirrubinemia indirecta, se encuentra la enfermedad hemolítica del recién nacido, entidad que se presenta por la presencia de anticuerpos IgG maternos que atraviesan la placenta y se unen a los antígenos de los glóbulos rojos fetales llevando a hemólisis; en el caso de la incompatibilidad ABO los anticuerpos maternos son de origen natural, en cambio en la incompatibilidad Rh los anticuerpos se han desarrollado después de la exposición a eritrocitos humanos que llevan el antígeno correspondiente [16].

4.11 INCOMPATIBILIDAD ABO

4.11.1 Definición. La incompatibilidad ABO ocurre cuando el niño posee grupo sanguíneo A, B o AB, y la madre es de grupo O[5,13], generando entonces la posibilidad de una respuesta mediada por anticuerpos contra los eritrocitos del neonato.

A pesar de la frecuencia con que se presenta la incompatibilidad de grupo respecto a todos los embarazos, es pequeña la proporción de pacientes que cursan con hemólisis significativa [5].

4.11.2 Frecuencia. El 15% de los embarazos presentan la asociación entre madre O y recién nacido A o B; sin embargo, solo una pequeña fracción de estos niños desarrollan una hiperbilirrubinemia significativa [3, 17].

La enfermedad hemolítica relacionada con incompatibilidad ABO es un factor de riesgo mayor de hiperbilirrubinemia grave [3] y es la causa más común de enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido [18]; sin embargo, generalmente tiene un comportamiento menos severo que la enfermedad hemolítica por inmunización Rh [18].

La incidencia de enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO en neonatos es 1:150 a 1:3000 dependiente de los criterios de definición aplicados (niveles de bilirrubinas séricas y grado de anemia).

La enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO es una de las principales causas de exanguinotransfusión en la época neonatal [18]. De los lactantes con grupos sanguíneos A o B nacidos de madres del grupo O, sólo aproximadamente un tercio tienen una prueba de Coombs directa positiva, y de los que tienen la

prueba positiva, sólo aproximadamente 15% evidenciarán un nivel máximo de bilirrubina sérica de 12,8 mg/dl (219 mmol/l) o mayor [3].

La positividad de la prueba de Coombs depende de los reactivos usados en cada laboratorio[17]. Sin embargo, no siempre los neonatos con incompatibilidad ABO que desarrollan ictericia tiene la prueba de Coombs directa positiva [17].

Se encuentra evidencia de enfermedad hemolítica ABO en sólo alrededor del 5% de los pares madre-hijo incompatibles ABO y, la mayor parte de las veces, la presencia de una prueba de Coombs directa positiva parece ser condición necesaria pero no suficiente. La tasa de recurrencia en la enfermedad hemolítica ABO es alta, 88% de los neonatos del mismo grupo sanguíneo que sus hermanos índice la presentan, necesitando tratamiento en casi dos tercios de los neonatos afectados [3].

4.11.3 Diagnóstico. Debe tenerse en cuenta el diagnóstico de enfermedad hemolítica ABO sintomática en lactantes que desarrollan una ictericia marcada en el contexto de una incompatibilidad ABO con una prueba de Coombs directa positiva. Pese a la dificultad para predecir su desarrollo, la enfermedad hemolítica ABO sintomática aparece, frecuentemente con ictericia clínicamente detectable dentro de las primeras 12 a 24 horas de vida[3]. El rápido y precoz incremento en los niveles de bilirrubina sérica total durante las primeras 24 horas de vida hasta un rango de 10–15mg/dl o ligeramente mayor, se sigue característicamente de una meseta entre los 15–20mg/dl durante el segundo día de vida [3].

La evidencia hematológica de hemólisis intravascular incluye disminución del conteo de células rojas apropiadas para la edad, disminución de los niveles de hemoglobina y hematocrito, reticulocitosis y hallazgos morfológicos en el extendido de sangre periférica. El extendido de sangre periférica de un neonato

con hemolisis por incompatibilidad ABO mostrará anemia, células sanguíneas rojas nucleadas circulantes, esferocitosis y policromasia [18].

Clásicamente se han descrito los siguientes rangos en cada uno de los criterios de hemólisis, que son los que permiten la toma de decisión en determinadas circunstancias:

- Conteo de reticulocitos igual o mayor a 8%
- Hto menor de 40% en el RNAT, menor de 35% en el RNPT
- Velocidad de aumento de la bilirrubina mayor a 1 mg/dl/hora en caso de incompatibilidad ABO
- Extendido de sangre periférica alterado
- Test de coombs directo positivo [24]

Sin embargo, la literatura actual menciona que los índices hematológicos universalmente utilizados como parámetros de hemólisis no tienen un real rendimiento en la población recién nacida [25], por lo que su uso en forma individual no tiene valor en la toma de decisiones terapéuticas.

Es claro entonces, que la posibilidad de realizar el diagnóstico de enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO depende de la unión de varios factores que llevan a la evidencia de hemólisis, y basados en estos es que se tomarán conductas al respecto.

4.11.4 Tratamiento. Al igual que el abordaje que se le realiza a la hiperbilirrubinemia indirecta de cualquier otra etiología, cuando se está ante un paciente con enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO se cuenta con varias opciones de manejo cuya decisión de utilizar una u otra, va directamente relacionada con el nivel de bilirrubina sérica total; para dicha decisión existe actualmente como parámetro los normogramas, los cuales de acuerdo a la edad

posnatal en horas y los niveles de bilirrubina ayudan a determinar cuál es la mejor opción de manejo y de esta forma, orientan de una manera objetiva la decisión terapéutica.

No hay que olvidar, que la hiperbilirrubinemia significativa constituye una urgencia médica y que requiere una decisión terapéutica rápida, con el fin de disminuir la posibilidad de depósito de bilirrubina a nivel cerebral y por tanto evitar complicaciones tanto a corto como a largo plazo.

Fototerapia. Como se mencionó en párrafos anteriores, la fototerapia es la primera opción terapéutica en estos pacientes, y aunque también es susceptible de desencadenar efectos adversos, es una opción más benigna y con menos riesgo de morbilidad que otras alternativas.

Lo que se ha mostrado es que la fototerapia debe producir una disminución en los niveles séricos de bilirrubina de 1 a 2 mg/dl en 4 a 6 horas y los niveles deben continuar disminuyendo [11], para considerarse terapéuticamente exitosa, si esto no se presenta, y en cambio los niveles séricos de bilirrubina continúan en ascenso, se tendrá que optar por otras medidas.

Exanguinotransfusión. La exanguinotransfusión es un procedimiento complejo que consiste en extraer uno o dos volúmenes de sangre del recién nacido e intercambiarlos por concentrado de hematíes fresco y plasma de un donante compatible [11, 15]. El objetivo al realizar este procedimiento es disminuir los niveles de bilirrubina, corregir la anemia [15], extraer en forma rápida los anticuerpos circulantes quienes son los desencadenantes de esta patología y principalmente lo que busca evitar es el kernicterus [11].

La ictericia severa que precisa exanguinotransfusión se ha convertido en una situación relativamente rara en la actualidad [7], sin embargo, la enfermedad

hemolítica del recién nacido es la indicación más común para exanguinotransfusión, y de estas, la incompatibilidad ABO y Rh son las entidades más frecuentemente encontradas [11].

Debido a la morbilidad y mortalidad relacionada con la exanguinotransfusión, y los recientes avances en el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal, la exanguinotransfusión ahora es usada solamente cuando otras modalidades de tratamiento han fallado en el control del aumento de las bilirrubinas [11]; por tanto, la fototerapia se ha convertido en el manejo estándar de la ictericia, contando con alternativas a la exanguinotransfusión como el de Inmunoglobulina IV [11].

Cuando se ha tomado la decisión de realizar una exanguinotransfusión, se debe tener claro las metas esperadas posterior al procedimiento, por tanto, la literatura describe que realizando la exanguinotransfusión con un volumen total de dos veces la volemia normal se logra remover cerca del 50% de la bilirrubina y 75% a 90% de los anticuerpos contra los eritrocitos circulantes [11].

Se deben tomar ciertas precauciones metabólicas y hematológicas al realizar una exanguinotransfusión, por tanto, se debe realizar un cuadro hemático completo, gases arteriales, química sanguínea incluyendo electrolitos, glucosa, calcio y magnesio, antes y después del procedimiento; durante el procedimiento se debe verificar los niveles de glucosa y calcio iónico cada 30 minutos o después de cada recambio de 100 cc de sangre, también se debe administrar 1 cc de gluconato de calcio después de cada 100 cc de sangre exanguinada para prevenir la disminución del calcio iónico, sin embargo, esto no está establecido como consenso y existen lugares donde no se realiza sin aumentar complicaciones [11].

Los niveles de bilirrubina deben ser monitorizados 2, 4 y 6 horas después de la exanguinotransfusión y posteriormente cada 6 horas y la fototerapia debe ser reiniciada de inmediato posterior al procedimiento [11].

Como cualquier procedimiento, el realizarlo expone a complicaciones tanto relacionadas con la transfusión como con el procedimiento en sí. La hipocalcemia, hiperkalemia y sangrado por trombocitopenia son complicaciones potenciales relacionadas con transfusión masiva; anemia, hipotermia, apnea, bradicardia, hipoglucemia y enterocolitis necrotizante han sido asociadas a la exanguinotransfusión; por otro lado, complicaciones como embolia de aire, trombosis de la vena porta y sepsis son inherentes a la cateterización umbilical [11].

La tasa de mortalidad reportada en relación con la exanguinotransfusión es entre 0.79% y 3.2% por paciente y entre 0.6% y 1.9% por procedimiento [11].

Inmunoglobulina G. La Gamaglobulina es un producto sanguíneo fraccionado consistente en anticuerpos concentrados, principalmente inmunoglobulina G derivada de plasma de 1000 a 15000 donantes saludables por lote [16, 19, 20].

El mecanismo de acción terapéutico de la inmunoglobulina es complejo y parece depender tanto de la dosis como de la patogénesis de la enfermedad en consideración [20], ya que lo que se ha descrito es que la inmunoglobulina compite por el sitio de unión de los anticuerpos circulantes y de esta forma, no permite que se lleve a cabo el proceso de destrucción de los eritrocitos, de ahí la necesidad de utilizar altas dosis.

El uso de altas dosis de inmunoglobulina Intravenosa se ha extendido para los pacientes con isoinmunizacion Rh o ABO, ya que se ha visto que reduce la necesidad de exanguinotransfusión, la duración de la fototerapia y el tiempo de estancia hospitalaria, pero estos pacientes en quienes se usa son más propensos a requerir transfusiones de glóbulos rojos por anemia tardía [5].

Así mismo, la terapia con inmunoglobulina (única o múltiples dosis si está indicado), es menos cara, presenta menos riesgos y es menos invasiva que la exanguinotransfusión [18].

En una revisión sistemática de la literatura realizada en el 2003 se documentó una disminución significativa de la necesidad de realizar exanguinotransfusión después de administrar altas dosis de inmunoglobulina IV con un RR 0.28 (95% IC 0.17 a 0.47) con un número necesario a tratar de 2,7 (95% IC 2.0 a 3.8); también se documentó una disminución significativa en la estancia hospitalaria con el uso de altas dosis de inmunoglobulina en adición a la fototerapia, pero se encontró una heterogeneidad significativa entre los estudios [22]. Sin embargo, los hallazgos mencionados no se han reproducido en todos los estudios realizados hasta el momento, por ejemplo, en Pediatrics se publicó un ensayo clínico aleatorizado que buscaba determinar la eficacia de la inmunoglobulina en los resultados mencionados, concluyendo que sus hallazgos no soportan el uso de inmunoglobulina en neonatos con enfermedad hemolítica por isoinmunizacion Rh [21], pero no se incluyeron pacientes con enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO.

La tasa de reacciones sistémicas por la infusión de inmunoglobulina ha sido usualmente reportada en un rango de 3% a 15%, siendo estas típicamente autolimitadas, con una severidad leve a moderada y generalmente pueden ser evitadas reduciendo la tasa de infusión [16].

Los eventos adversos que han sido reportados en relación con uso de inmunoglobulina IV son cefalea, meningismo, fiebre, nauseas, hipotensión transitoria y raramente anemia hemolítica clínicamente irrelevante; además, existen posibilidad de eventos adversos serios como reacciones de hipersensibilidad o anafilaxia, presentándose estos en muy poca proporción de acuerdo a lo estudiado hasta el momento [22].

El riesgo de transmisión de infecciones es extremadamente bajo, ya que se cumplen criterios estrictos en los donantes y en el proceso de manofactura, además se someten a 1 ó 2 pasos de inactivación viral o protección contra agentes infecciosos [16]; no obstante, la inmunoglobulina es un producto hecho de plasma humano, y no es posible afirmar con certeza que no existe riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas [17].

En algunas situaciones se ha planteado la posibilidad de utilizar la inmunoglobulina como manejo profiláctico en pacientes que aún no tienen ictericia establecida, pero que tienen riesgo de desarrollarla, sin embargo, la literatura es clara en informar que existe insuficiente evidencia que justifique su uso en esta situación [16].

La recomendación actual sobre el uso de inmunoglobulina es administrar 0.5 a 1 gr/kg en los neonatos con enfermedad hemolítica si el nivel de bilirrubina sérica total está en aumento a pesar de la fototerapia intensiva o si el nivel de bilirrubina sérica total está a 2 o 3 mg/dl del nivel de exanguinotransfusión y si es necesario, esta dosis puede ser repetida en 12 horas [16].

5. METODOLOGÍA

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrolectivo de cohortes, de naturaleza exploratoria:

- **Cohorte # 1**: pacientes a quien se le administró inmunoglobulina G como medida terapéutica en ictericia neonatal por incompatibilidad ABO
- **Cohorte # 2**: pacientes a quienes no se le administró inmunoglobulina G como medida terapéutica en ictericia neonatal por incompatibilidad ABO

5.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Universo: Recién nacidos hospitalizados con diagnóstico de ictericia neonatal en el Hospital Universitario de Santander

Muestra: Todos los recién nacidos de cualquier sexo, con edad gestacional mayor o igual a 34 semanas, hospitalizados en el Hospital Universitario de Santander que cursen con diagnóstico de ictericia neonatal por incompatibilidad ABO como única causa de la misma, desde enero de 2009 hasta junio del 2013

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Recién nacidos con edad gestacional mayor o igual a 34 semanas
2. Hospitalizados en el HUS entre enero del 2009 y junio del 2013
3. Diagnóstico de ictericia neonatal por incompatibilidad ABO como única etiología.

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Ninguno

6. DESENLACES

Se tomó como desenlaces la necesidad de realizar exanguinotransfusión posterior a la administración de inmunoglobulina G, la estancia hospitalaria y la presencia de algún evento adverso relacionado con la administración de dicho medicamento; para propósito del estudio se consideraron las definidas a continuación:

- *Necesidad de exanguinotransfusión: Niveles de bilirrubina sérica que guiados según las tablas de Buthani indiquen necesidad de realización de una exanguinotransfusión posterior a la administración de inmunoglobulina G*
- *Estancia hospitalaria posterior a la administración de inmunoglobulina G: Días necesarios para la disminución de los niveles de bilirrubina sérica para la no necesidad de tratamiento intrahospitalario posterior a la administración de inmunoglobulina G*
- *Estancia hospitalaria posterior a la realización de exanguinotransfusión: Días necesarios para la disminución de los niveles de bilirrubina sérica para la no necesidad de tratamiento intrahospitalario posterior a la realización de una exanguinotransfusión*
- *Evento adverso: Injuria o complicación no intencional consecuencia del cuidado de la salud y no de la enfermedad misma del paciente. Dentro de los contemplados en el presente estudio se encuentran:*

- *Apnea*: Cese de la respiración o pausa respiratoria por 20 segundos acompañada de bradicardia con cianosis o palidez y/o desaturación
- *Bradicardia*: Determinación de frecuencia cardiaca menor al valor mínimo esperado para la edad
- *Hipoglucemia*: Se refiere a un valor reportado de glucometría aislada o de glucemia menor a 45mg/dl
- *Muerte*: Declaración de fallecimiento determinado por ausencia de signos vitales

- *Fiebre*: Determinación de temperatura axilar mayor o igual a 38 grados centígrados
- *Hipotensión*: Determinación mediante examen físico de cifras de tensión arterial menores al percentil 5 esperado para la edad
- *Hipersensibilidad*: Excesiva o inadecuada respuesta inmunitaria frente a antígenos ambientales, habitualmente no patógenos que causan inflamación tisular y mal funcionamiento orgánico
- *Otros*: Presencia de otros hallazgos clínicos que inicien con relación al tratamiento instaurado en el paciente

7. DEFINICIÓN DE VARIABLES

- ***Variables sociodemográficas***

Nombre	Definición operativa	Tipo de variable	Unidades	Fuente	Valores límites (códigos)
Edad gestacional	Edad en semanas al momento del nacimiento	Cuantitativa, continua Independiente	semanas	Historia clínica HUS	20 a 41 semanas
Género	Manifestacion fenotípica del genotipo XX o XY, que se expresa como femenino o masculino	Cualitativa, nominal, dicotómica Independiente	NA	Examen físico extraído de HC	1 → masculino 2 → femenino
Hemoclasificacion del recién nacido	Mediante determinación por técnica de laboratorio definición del tipo de sangre al cual pertenece el recién nacido a estudio	Cualitativa, nominal Independiente	NA	Reporte de laboratorio extraído de la HC	1 → A 2 → B 3 → AB

- ***Variables clínicas y de laboratorio***

Nombre	Definición operativa	Tipo de variable	Unidad	Fuente	Valores límites (códigos)
Edad de inicio de la ictericia	Edad posnatal a la cual se detecta la presencia de ictericia	Cuantitativa, discreta, de razón Independiente	Horas	Historia clínica	
Determinación Krammer previo al tratamiento	Determinación mediante valoración clínica del nivel de Krammer en el cual se encuentra el paciente en el momento en que se le defina el tratamiento	Cualitativa, ordinal Independiente	NA	Historia clínica	Krammer I → 1 Krammer II → 2 Krammer III → 3 Krammer IV → 4 Krammer V → 5
Coombs directo	Prueba de laboratorio mediante la cual se detectan anticuerpos unidos al glóbulo rojo en pacientes sensibilizados el cual es un criterio de hemólisis	Cualitativa, nominal, dicotómica Independiente	NA	Reporte de laboratorio extraido de la HC	Positivo → 1 Negativo → 2
Anemia	Nivel de hemoglobina sérica inferior a 13 mg/dl en un paciente recién nacido	Cuantitativa, continua Independiente	Mg/dl	Reporte de laboratorio extraído de HC	

Nombre	Definición operativa	Tipo de variable	Unidad	Fuente	Valores límites (códigos)
Reticulocitos	Prueba de laboratorio que determina el porcentaje de reticulocitos (glóbulos rojos inmaduros) en sangre periférica lo cual es un criterio de hemólisis	Cuantitativa, continua independiente	%	Reporte de laboratorio extraído de HC	
Albúmina	Prueba de laboratorio mediante la cual se realiza cuantificación de la albúmina en sangre periférica	Cuantitativa, continua Independiente	Mg/dl	Reporte de laboratorio extraído de la HC	
Niveles séricos de bilirrubina pre exanguinotransfusión	Determinación mediante prueba de laboratorio de los niveles de bilirrubina total e indirecta en muestra de sangre periférica previo a la realización de exanguinotransfusión	Cuantitativa, continua Independiente	Mg/dl	Reporte de laboratorios extraído de la HC	

Nombre	Definición operativa	Tipo de variable	Unidad	Fuente	Valores límites (códigos)
Niveles séricos de bilirrubina pre inmunoglobulina	Determinación mediante prueba de laboratorio de los niveles de bilirrubina total e indirecta en muestra de sangre periférica previo a la administración de inmunoglobulina	Cuantitativa, continua Independiente	Mg/dl	Reporte de laboratorios extraído de la HC	
Niveles séricos de bilirrubina post exanguinotransfusión	Determinación mediante prueba de laboratorio de los niveles de bilirrubina total e indirecta en muestra de sangre periférica posterior a la realización de exanguinotransfusión	Cuantitativa, continua Independiente	Mg/dl	Reporte de laboratorios extraído de la HC	
Niveles séricos de bilirrubina post inmunoglobulina	Determinación mediante prueba de laboratorio de los niveles de bilirrubina total e indirecta en muestra de sangre periférica posterior a la administración de inmunoglobulina	Cuantitativa, continua Independiente	Mg/dl	Reporte de laboratorio extraído de la HC	

- ***Variables de desenlace***

Nombre	Definición operativa	Tipo de variable	Unidades	Fuente	Valores límites (códigos)
Necesidad de exanguinotransfusión	Niveles de bilirrubina sérica que guiados según las tablas de Buthani indiquen necesidad de realización de una exanguinotransfusión posterior a la administración de inmunoglobulina G	Cualitativa, dicotómica	NA	Historia clínica	Si → 1 No → 2
Estancia hospitalaria posterior a la administración de inmunoglobulina G	Días necesarios para la disminución de los niveles de bilirrubina sérica para la no necesidad de tratamiento intrahospitalario posterior a la administración de inmunoglobulina G	Cualitativa, continua	Días	Historia clínica	

Nombre	Definición operativa	Tipo de variable	Unidades	Fuente	Valores límites (códigos)
Estancia hospitalaria posterior a la realización de exanguinotransfusión	Días necesarios para la disminución de los niveles de bilirrubina sérica para la no necesidad de tratamiento intrahospitalario posterior a la realización de una exanguinotransfusión	Cualitativa, continua	Días	Historia clínica	
Apnea	Cese de la respiración o pausa respiratoria por 20 segundos acompañada de bradicardia con cianosis o palidez y/o desaturación	Cualitativa, dicotómica		Historia clínica	Si → 1 No → 2
Bradicardia	Determinación de frecuencia cardiaca menor al valor mínimo esperado para la edad	Cualitativa, dicotómica		Historia clínica	Si → 1 No → 2

Nombre	Definición operativa	Tipo de variable	Unidades	Fuente	Valores límites (códigos)
Hipoglucemia	Se refiere a un valor reportado de glucometría aislada o de glucemia menor a 45mg/dl	Cualitativa, dicotómica		Historia clínica	Si → 1 No → 2
Muerte	Declaración de fallecimiento determinado por ausencia de signos vitales	Cualitativa, dicotómica		Historia clínica	Si → 1 No → 2
Fiebre	Determinación de temperatura axilar mayor o igual a 38 grados centígrados	Cualitativa, dicotómica		Historia clínica	Si → 1 No → 2
Hipotensión	Determinación mediante examen físico de cifras de tensión arterial menores al percentil 5 esperado para la edad	Cualitativa, dicotómica		Historia clínica	Si → 1 No → 2

Nombre	Definición operativa	Tipo de variable	Unidades	Fuente	Valores límites (códigos)
Hipersensibilidad	Excesiva o inadecuada respuesta inmunitaria frente a antígenos ambientales, habitualmente no patógenos que causan inflamación tisular y mal funcionamiento orgánico	Cualitativa, dicotómica		Historia clínica	Si → 1 No → 2
Otros	Presencia de otros hallazgos clínicos que inicien con relación al tratamiento instaurado en el paciente	Cualitativa, nominal		Historia clínica	

8. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la realización del presente estudio de cohorte retrolectivo, se realizó inicialmente la selección de las historias clínicas de los pacientes registrados en los libros de estadísticas de egresos de los servicios de recién nacidos (sala 420 y 416) y del servicio de urgencias pediátricas del Hospital Universitario de Santander, proceso mediante el cual se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de ictericia neonatal en el periodo de enero de 2009 a junio de 2013.

Posteriormente, se llevó a cabo la revisión de historias clínicas en físico, para lo que se realizó una carta al Departamento de Estadística del Hospital Universitario de Santander donde se relacionó el listado de las historias clínicas solicitadas y en las instalaciones de dicho departamento se llevó a cabo la revisión de las mismas, determinando cuáles de ellos cumplían los criterios de inclusión para el presente estudio.

La recolección de los datos se realizó en forma retrospectiva, se captaron los pacientes entre enero del 2009 y junio del 2013. Se revisaron las historias clínicas hasta el momento en que se obtuvo registro de sus datos sea por egreso hospitalario, traslado o fallecimiento. Los investigadores y colaboradores realizaron el diligenciamiento del formato de recolección de datos con el cual se obtuvo la información necesaria para el desarrollo de los objetivos planteados por el estudio.

Posterior a la recolección de los datos se llevó a cabo la inclusión de cada una de las variables en el programa estadístico, en el cual se realizó la respectiva tabulación de los datos y se obtuvieron las medidas de resultados para el posterior análisis.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico toda la información que se registró con el instrumento de recolección de datos diseñado, se almacenó en una base de datos de Microsoft Excel 2010, se realizó doble digitación; posteriormente se depuró la información y se realizaron la corrección de errores de digitación. El análisis de los datos se llevará a cabo utilizando el paquete estadístico Stata 12.1 (Stata Corp LC, College Station, TX), haciéndose de la siguiente manera: Inicialmente se realizó una descripción de la población, evaluando la distribución de cada una de las variables usando proporciones y medidas de tendencia central para conocer similitud de las variables estudiadas y sus intervalos de confianza, según fuese la naturaleza de cada una de ellas. Luego se adelantó un análisis bivariado, comparando los pacientes que recibieron o no inmunoglobulina G en cuanto a los desenlaces y a las variables explicatorias, utilizando pruebas chi cuadrado (variables dicotómicas), de Wilcoxon o t de Student según fuera la situación, así como con la estimación de la razón de verosimilitud (Odds ratio) cruda y ajustada por regresión logística. Se considerarán como significativas aquellas diferencias con $p<0.05$.

10. ANÁLISIS DE LAS LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Durante el desarrollo del actual estudio se plantea como limitaciones el hecho de ser retrolectivo ya que los investigadores se exponen a no contar con todos los datos necesarios para realizar un adecuado análisis de las diferentes variables planteadas, sin embargo, es claro que antes de poder plantear un estudio prospectivo sobre este tema, se hace importante conocer a nivel local como ha sido el desempeño de este medicamento ya que son varios años de uso y no se cuentan con datos específicos sobre su utilidad y pertinencia en esta población específica.

Otra limitación que se ha considerado es la ausencia de un protocolo estandarizado para definir el cómo y cuándo administrar inmunoglobulina G en pacientes con ictericia neonatal por incompatibilidad de grupo, lo que hace que algunos de los pacientes incluidos en el estudio a pesar de que en su evolución probablemente fueron candidatos para dicho medicamento no lo recibieron, sin embargo, con el actual se busca iniciar las medidas al respecto para de acuerdo a resultados plantear la pertinencia de instaurar dicho protocolo.

11. ASPECTOS ÉTICOS

El actual protocolo de investigación se formuló de acuerdo con los principios establecidos en la declaración de Helsinki y la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993. Según esta, fue posible clasificarla como una investigación sin riesgo ya que únicamente implicó la revisión de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de ictericia neonatal; por tanto, no se realizó intervención alguna o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, sicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio.

La información obtenida de las historias clínicas se manejó en forma confidencial protegiendo en todo momento la identidad de los pacientes. Los investigadores se comprometen a guardar la privacidad y confidencialidad de la información aportada y en los resultados solo se presentan datos colectivos sin individualizar casos particulares.

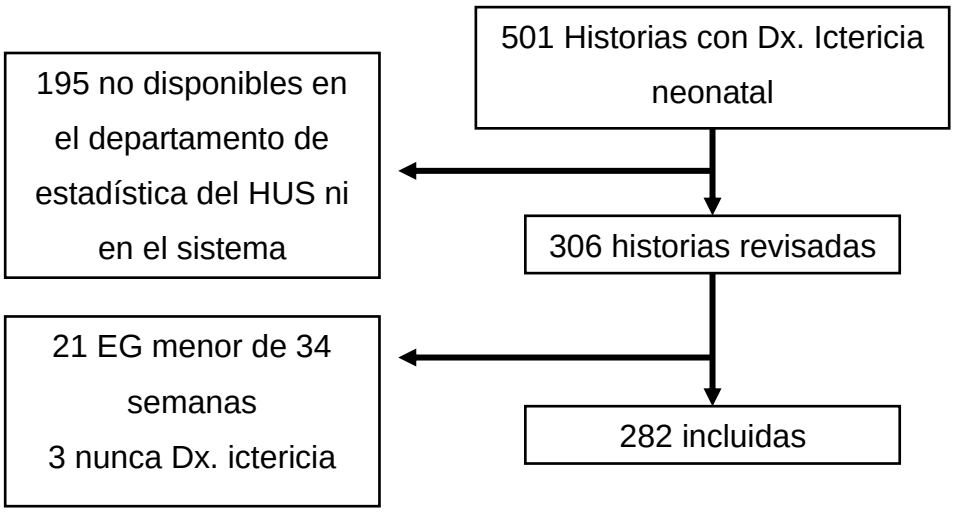
12. RESULTADOS

Características de la población

El total de historias clínicas susceptibles de revisión según lo encontrado en los libros de estadísticas de egresos tanto de la unidad neonatal como del servicio de urgencias de pediatría del HUS eran 501, de estas sólo fue posible revisar 306; las 195 restantes no se encontraron disponibles en el departamento de estadística del HUS ni en el formato de historia clínica electrónica.

De las 306 historias clínicas revisadas, se incluyeron 282 (92.2%); de las 24 que no se incluyeron, 21 (87.5%) se excluyeron por corresponder a pacientes con edad gestacional menor a 34 semanas y 3 (12.5%) nunca cursaron con ictericia neonatal durante su hospitalización.

Figura 1. Flujograma de pacientes.



De las historias clínicas revisadas, el 55.6% de los pacientes eran del sexo masculino y el promedio de la edad gestacional fue 37.8 semanas.

La mayoría de las madres tenían grupo sanguíneo O y la mayoría de los recién nacidos grupo A, presentándose incompatibilidad de grupo en 125 de ellos (Tabla 1). Ninguno de los recién nacidos ni de las madres tenían grupo sanguíneo AB.

Tabla 1. Distribución del tipo de sangre del recién nacido respecto al tipo de sangre de la madre.

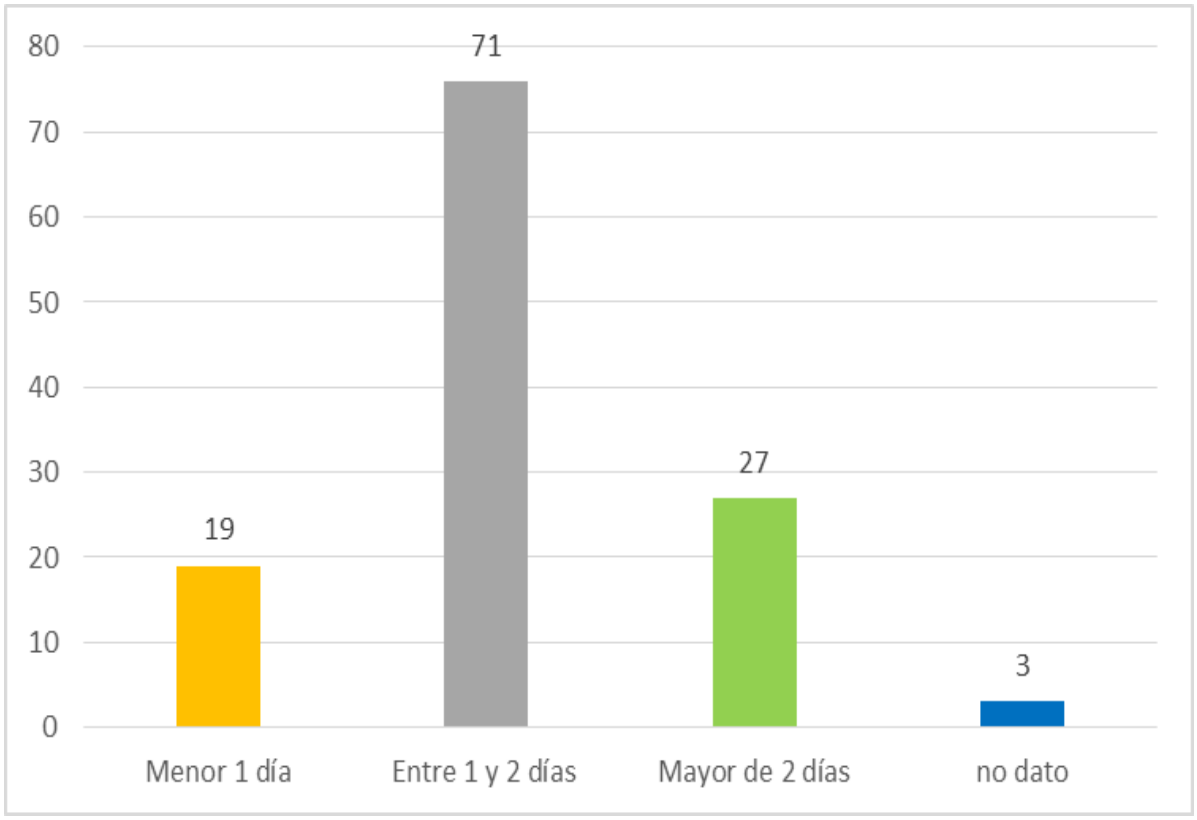
Madre	**A**		**B**		**O**		**no dato**		**Total**	
Recién Nacido	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
A	27	50,9	1	14,3	***104***	***50,7***	3	17,7	135	47,9
B	3	5,7	3	42,8	***21***	***10,3***	1	5,9	28	9,9
O	15	28,3	1	14,3	67	32,7	4	23,5	87	30,9
no dato	8	15,1	2	28,6	13	6,3	9	52,9	32	11,3
Total	**53**	**100**	**7**	**100**	**205**	**100**	**17**	**100**	**282**	**100**

En total, 19 binomios madre e hijo eran incompatibles Rh, de los cuales 5 presentaban también la condición de incompatibilidad ABO.

Del total de pacientes con incompatibilidad ABO, el 34.4% tenían una evaluación del krammer en zonas I, II y III al momento de la evaluación inicial. El 44% se les documentó Coombs directo negativo con un 32.8% en el que se desconoce dicho dato, por no registro del mismo en la historia clínica.

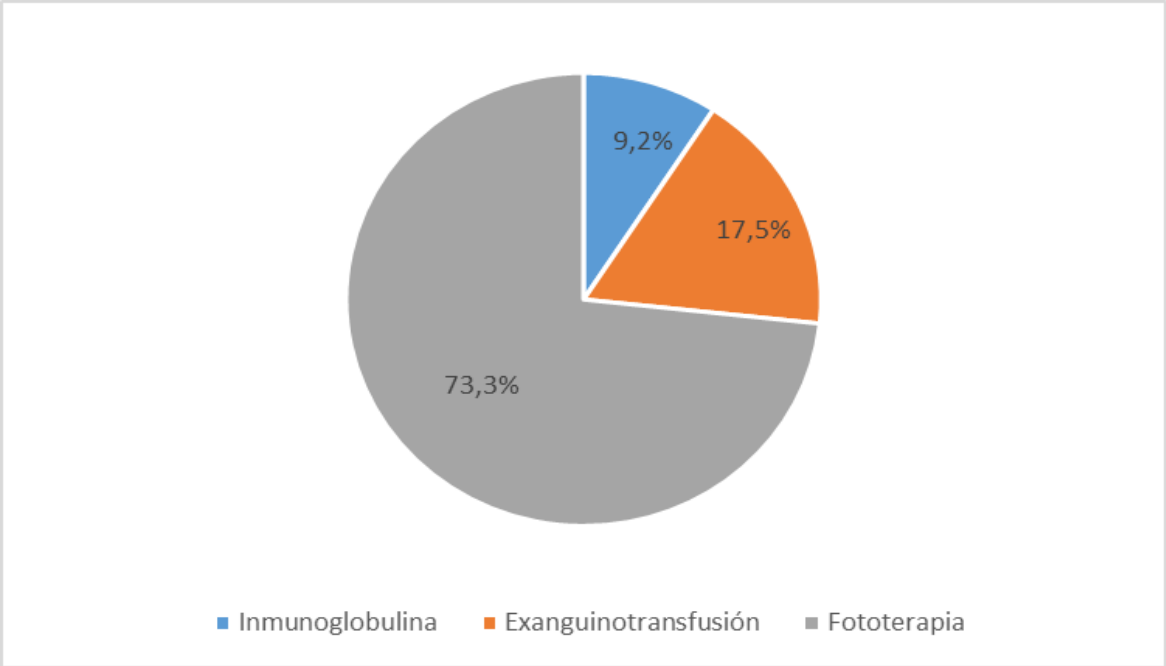
En la mayoría de pacientes se detectó la ictericia entre el primer y segundo día de vida. Figura 2.

Figura 2. Edad de detección de ictericia.



De los pacientes con incompatibilidad ABO, al 73.3% se les indicó como manejo la fototerapia. Figura 3.

Figura 3. Tratamiento indicado en los pacientes con incompatibilidad ABO que cursaron con ictericia.



A quienes se les ofreció la inmunoglobulina como tratamiento, los parámetros de laboratorio que se tuvieron en cuenta para definir el manejo se distribuyeron de la siguiente manera. Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros de laboratorio tomados en cuenta en pacientes a quienes se les indicó inmunoglobulina.

Variable	n	Mínimo	Máximo	Mediana	Rango Intercuartílico
Hemoglobina	11	11,40	18,80	14,30	11,60 – 15,80
Albúmina	9	3,16	4,30	3,59	3,58 – 3,72
Reticulocitos	10	5,71	32,00	12,80	9,30 -14,00
Bilirrubinas totales iniciales	11	9,10	21,90	15,00	13,67 – 18,40
Bilirrubinas totales pre intervención	11	9,10	20,50	16,46	15,00 – 18,44

De los pacientes a quienes se les indicó exanguinotransfusión, los parámetros de laboratorio que permitieron tomar dicha decisión se distribuyeron de la siguiente forma. Tabla 3.

Tabla 3. Parámetros de laboratorio tomados en cuenta en pacientes a quienes se les indicó exanguinotransfusión.

Variable	n	Mínimo	Máximo	Mediana	Rango Intercuartílico
Hemoglobina	20	4,60	15,60	13,00	11,85 – 14,30
Albúmina	20	2,75	4,61	3,63	3,43 – 4,04
Reticulocitos	18	1,10	19,00	7,45	3,15 – 14,00
Bilirrubinas totales iniciales	21	16,55	39,75	30,16	24,00 – 31,40
Bilirrubinas totales pre intervención	20	17,98	39,74	28,63	22,99 – 32,38

Desenlaces

Al analizar los parámetros de hemólisis en los pacientes de acuerdo al manejo que se les ofreció se evidencia que las poblaciones fueron similares en cuanto a valores de albúmina, sin embargo, sí se evidencian diferencias significativas en el valor de reticulocitos, siendo este mayor en el grupo en el que se indicó manejo con inmunoglobulina (12,80 con un RIQ [9,30–14,00]) y en el nivel de bilirrubinas tanto al inicio como posterior a la intervención en los grupos en los que se estableció manejos diferente a la fototerapia, siendo estos significativamente mayores en el grupo en el que se indicó exanguinotransfusión. Tabla 4.

Tabla 4. Parámetros de laboratorios tomados en cuenta de acuerdo a tratamiento.

Variable **Mediana, IQ**	**Inmunoglobulina** **n=11**	**Exanguinotransfusión** **n=21**	**Fototerapia** **n=88**	**Valor de** ***p***
Hemoglobina	14,30 [11,60–15,8]	13,00 [11,85–14,30]	15,10 [13,50–16,90]	*0,016*
Albúmina	3,59 [3,58–3,72]	3,63 [3,43–4,04]	3,75 [3,56–3,93]	0,6834
Reticulocitos	12,80 [9,30–14,00]	7,45 [3,15–14,00]	4,40 [2,30–7,50]	*0,0001*
Bilirrubinas totales iniciales	15,00 [13,67–18,40]	30,16 [24,00–31,40]	17,15 [12,81–21,86]	*0,0001*
Bilirrubinas totales pre intervención	16,46 [15,00–18,44]	28,63 [22,99–32,38]	-	*0,0001*
Bilirrubinas totales post intervención	14,00 [12,25–14,10]	21,53 [18,38–25,99]	-	*0,0001*

Del total de pacientes a quienes se les indicó manejo con inmunoglobulina, ninguno requirió exanguinotransfusión posterior a la administración del medicamento, sin embargo, los parámetros que indican hemólisis en este grupo fueron muy similares al compararse con el grupo que sólo recibió fototerapia como manejo, excepto por el nivel de reticulocitos, el cual fue significativamente mayor en el grupo en el que se indicó inmunoglobulina. Tabla 5.

Tabla 5. Parámetros de laboratorio de acuerdo a si recibió inmunoglobulina o no.

Variable **Mediana, IQ**	**Inmunoglobulina** **n=11**	**Fototerapia** **n=88**	**Valor de *p***
Hemoglobina	14,3 [11,60–15,8]	15,10 [13,50–16,90]	0,4508
Albúmina	3,59 [3,58–3,72]	3,75 [3,56–3,93]	0,6377
Reticulocitos	12,80 [9,30–14,00]	4,4 [2,30–7,50]	0,0000
Bilirrubinas totales iniciales	15,00 [13,67–18,40]	17,15 [12,81–21,86]	0,4486

De los pacientes con incompatibilidad ABO a quienes se les realizó exanguinotransfusión, durante o inmediatamente después del procedimiento se documentaron eventos adversos en 4 de ellos (19%), dichos eventos adversos fueron bradicardia y edema pulmonar que en cuyos casos hicieron necesario suspender el procedimiento y en dos pacientes se documentó hipocalcemia severa aunque asintomática, al final del mismo. En el grupo de los pacientes a quienes se les administró inmunoglobulina como parte del manejo, en ninguno de ellos se documentó eventos adversos relacionados con la misma.

El promedio de estancia hospitalaria posterior a cada una de las intervenciones en los pacientes con incompatibilidad ABO fue menor en el grupo al que se le administró inmunoglobulina respecto al que requirió exanguinotransfusión Tabla 6.

Tabla 6. Estancia hospitalaria posterior a exanguinotransfusión o inmunoglobulina.

	Estancia hospitalaria posterior a Inmunoglobulina (días)	**Estancia hospitalaria posterior a exanguinotransfusión (días)**
Min	2	2
Máx.	9	60
promedio	3,66	8,95

Sin embargo, algunos de estos pacientes cursaron con diagnósticos adicionales que hicieron necesario mayor número de días intrahospitalarios independiente de la resolución de la ictericia.

13. DISCUSIÓN

La ictericia sigue siendo uno de los motivos de hospitalización más frecuentes durante el periodo neonatal, siendo la hemólisis una de las causas más frecuentes de la misma. En el actual estudio, se evidencia que dentro de las causas de hemólisis, la incompatibilidad de grupo predomina como causa de ictericia sobre la incompabilidad Rh, lo cual está de acuerdo con los reportes de epidemiología a nivel mundial [23].

Del total de pacientes con incompatibilidad ABO que cursaron con ictericia neonatal analizados en el actual estudio, 32 (26,6%) cursaron con hemólisis significativa, que son quienes requirieron una terapia adicional a la fototerapia siendo este valor muy superior a lo descrito en otros sitios donde se ha reportado hemólisis significativa hasta en un 5% [5], sin embargo, no conocemos el dato de cuantos de los recién nacidos que nacen en el HUS y que tienen incompatibilidad ABO, no cursaron nunca con ictericia y el número de historias clínicas que no fue posible revisar por no disponibilidad de las mismas, hacen que dicho parámetro no aporte la seguridad necesaria para pensar que el comportamiento de este cuadro sea totalmente diferente a lo descrito a nivel mundial.

Llama la atención, que en la mayoría de los pacientes la ictericia se documentó por primera vez entre el primer y segundo día de vida, incluyendo los pacientes que cursaron con ictericia grave, que posteriormente requirieron procedimientos como exanguinotransfusión, preocupando la posibilidad de que dicho hallazgo este en relación con una evaluación tardía del neonato o de insuficiente educación a la madre, que permita una captación más temprana de estos pacientes y por tanto la oportunidad de ofrecer terapias menos invasivas desde el principio.

El análisis del grupo de pacientes a quienes se les ofreció inmunoglobulina IV como parte del manejo mostró que ninguno de ellos requirió realización de

exanguinotransfusión posterior a la misma, lo cual ha sido descrito en la literatura mundial como uno de los objetivos logrados al utilizar la inmunoglobulina en estos pacientes [5, 23], sin embargo, el análisis también permitió ver que al compararse los criterios de hemólisis en la población a la que se le administró dicho medicamento con la población que sólo requirió fototerapia no existen diferencias significativas excepto en el nivel de reticulocitos, que sí es significativamente mayor en el grupo expuesto a la inmunoglobulina, lo que permite cuestionar si realmente la no necesidad de exanguinotransfusión fue un efecto directamente relacionado con el medicamento o si por el contrario era algo esperado como parte de la historia natural de la enfermedad, teniendo como hipótesis que en estos pacientes la presentación no haya sido tan agresiva o que el ofrecer una intervención temprana, independiente de cual sea, haya permitido disminuir la progresión del cuadro.

En el grupo en el que se administró inmunoglobulina no se documentaron efectos adversos relacionados con la misma y al compararse con el grupo que requirió exanguinotransfusión, se presentaron eventos adversos en un 19%, siendo esto un valor muy superior a lo reportado en la literatura mundial [5], eventos que incluso en dos casos hicieron necesario suspender el procedimiento; este hallazgo permite ilustrar otro de los beneficios que han sido descritos en la literatura que respaldan el uso de la inmunoglobulina en ictericia por incompatibilidad ABO, sin embargo, no se puede olvidar que el número de pacientes analizados es muy pequeño y no permite dar total seguridad en estos hallazgos, lo que refleja la necesidad de realizar un estudio prospectivo, que permita evaluar si el comportamiento evidenciado en este estudio es real.

El promedio de estancia hospitalaria posterior a la administración de inmunoglobulina fue 3,66 días comparado con el promedio posterior a la realización de exanguinotransfusión que fue 8,95 días, reflejándose un menor tiempo de hospitalización en el grupo en que se administró inmunoglobulina, sin

embargo, en algunos casos los pacientes cursaron con diagnósticos adicionales a la ictericia que hacían necesario mayor tiempo de hospitalización y aunque en la mayoría de los casos se intentó disminuir la probabilidad de errores en este dato tomándose en cuenta el tiempo que se requirió para la desaparición de la ictericia tomando como parámetro la suspensión de la fototerapia, en algunas historias no fue posible establecer dicho tiempo, ya que no había una adecuada descripción en el plan de manejo de la misma, adicionalmente, este parámetro también podría estar en relación con lo ya mencionado de la similitud en los parámetros de hemólisis en la población que requirió sólo fototerapia y la que requirió inmunoglobulina, reflejando probablemente un curso de la enfermedad menos agresivo lo que podría estar en relación con menor tiempo de hospitalización; al grupo en que solo se administró fototerapia no se le tomaron datos de tiempo hospitalario, lo que no permite hacer comparación de dicho parámetro.

Dentro de las limitaciones claras que presenta el actual estudio es el número de historias clínicas que no fue posible revisar por no disponibilidad de las mismas, lo que deja gran parte de la población susceptible de análisis por fuera del mismo, disminuyendo la posibilidad de evaluar el comportamiento real de las situaciones clínicas de las que se pretendía sacar conclusiones, adicionalmente, la cantidad de pacientes que fueron expuestos a cada una de las intervenciones que se querían evaluar tampoco fue significativo y aunque desde el principio se planteó el actual estudio como descriptivo, siendo esta característica lo que permite emitir conclusiones con los datos encontrados sin que exista realmente un cálculo de muestra necesaria, es claro que se requiere la realización de más estudios, que permitan evaluar el comportamiento de los pacientes con ictericia por incompatibilidad de grupo a quienes se les propone como parte del manejo la administración de inmunoglobulina, ya que siendo ésta, una terapéutica disponible se deberían establecer criterios claros para su uso, dando la posibilidad al paciente de ofrecérsele una opción terapéutica que posiblemente implica menor riesgo de morbimortalidad y menor tiempo de hospitalización.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] S. B. Ardakani, V. G. Dana, and V. Ziaee, “Bilirubin / Albumin Ratio for Predicting Acute Bilirubin-induced Neurologic Dysfunction,” vol. 21, no. 1, pp. 28–32, 2011.

[2] A. D. Chowdhury, M. H. Hussey, and D. B. Shortland, “Critical overview of the management of neonatal jaundice in the UK.,” Public health, vol. 121, no. 2, pp. 137–43, Feb. 2007.

[3] J. F. Watchko, Identificación de n e o n a t o s c o n ri e s g o de hiperbilirrubinemia nociva□: conocimientos clínicos emergentes, vol. 56, no. 3. Elsevier Inc., 2010, pp. 671–687.

[4] R. Diagn and S. D. E. L. A. Hiperbilirrubinemia, “P ROTOCOLO DIAGNÓSTICO,” pp. 717–721, 2001.

[5] N. K. Ives, “Management of neonatal jaundice,” Paediatrics and Child Health, vol. 21, no. 6, pp. 270–276, Jun. 2011.

[6] M. V. Mas and J. Egea, “Protocolo diagnóstico de la ictericia obstructiva,” vol. 10, no. 8, pp. 533–535, 2008.

[7] F. Núñez-batalla, P. Carro-fernández, M. Eva, and A. Teresa, “Incidencia de hipoacusia secundaria a hiperbilirrubinemia en un programa de cribado auditivo neonatal universal basado en otoemisiones acústicas y potenciales evocados auditivos,” vol. 3.

[8] N. Marco Lozano, C. Vizcaíno Díaz, J. L. Quiles Durá, a Alós Muñoz, and F. Vargas Torcal, “[Neonatal jaundice: Clinical evaluation of a transcutaneous bilirubinometer].,” Anales de pediatría (Barcelona, Spain□: 2003), vol. 71, no. 2, pp. 157–60, Aug. 2009.

[9] V. K. Bhutani and L. Johnson, “The Jaundiced Newborn in the Emergency Department: Prevention of Kernicterus,” Clinical Pediatric Emergency Medicine, vol. 9, no. 3, pp. 149–159, Sep. 2008.

[10] A. Eduardo and M. Gonzales, “Hiperbilirrubinemia neonatal,” vol. 44, no. 1, pp. 26–35, 2005.

[11] A. Panagopoulos and H. A. Hume, “Exchange Transfusion in the Infant,” pp. 159–165, 2004.

[12] E. Unidos, “en el recién nacido a término,” vol. 3, no. 5, pp. 298–302, 2005.

[13] S. U. Sarici, M. Yurdakok, M. a. Serdar, O. Oran, G. Erdem, G. Tekinalp, and S. Yigit, “An Early (Sixth-Hour) Serum Bilirubin Measurement Is Useful in Predicting the Development of Significant Hyperbilirubinemia and Severe ABO Hemolytic Disease in a Selective High-Risk Population of Newborns With ABO Incompatibility,” Pediatrics, vol. 109, no. 4, pp. e53–e53, Apr. 2002.

[14] T. W. R. Hansen, “The role of phototherapy in the crash-cart approach to extreme neonatal jaundice.,” Seminars in perinatology, vol. 35, no. 3, pp. 171–4, Jun. 2011.

[15] J. M. Guzmán and I. Tofé, “Exanguinotransfusión,” vol. 7, no. 5, pp. 297–302, 2009.

[16] D. Anderson, K. Ali, V. Blanchette, M. Brouwers, S. Couban, P. Radmoor, L. Huebsch, H. Hume, A. McLeod, R. Meyer, C. Moltzan, S. Nahirniak, S. Nantel, G. Pineo, and G. Rock, “Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions.,” Transfusion medicine reviews, vol. 21, no. 2 Suppl 1, pp. S9–56, Apr. 2007.

[17] I. a G. Roberts, “The changing face of haemolytic disease of the newborn.,” Early human development, vol. 84, no. 8, pp. 515–23, Aug. 2008.

[18] S. M. Geaghan, “Diagnostic laboratory technologies for the fetus and neonate with isoimmunization.,” Seminars in perinatology, vol. 35, no. 3, pp. 148–54, Jun. 2011.

[19] “e v e l o p e d f o r c o t l a n d u s i n g Clinical guidelines for,” pp. 0–90.

[20] S. Jolles, W. a C. Sewell, and S. a Misbah, “Clinical uses of intravenous immunoglobulin.,” Clinical and experimental immunology, vol. 142, no. 1, pp. 1–11, Oct. 2005.

[21] V. E. H. J. Smits-Wintjens, F. J. Walther, M. E. a Rath, I. T. M. Lindenburg, A. B. te Pas, C. M. Kramer, D. Oepkes, A. Brand, and E. Lopriore, “Intravenous

immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial.," Pediatrics, vol. 127, no. 4, pp. 680–6, Apr. 2011.

[22] R. Gottstein and R. W. I. Cooke, "Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn.," Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition, vol. 88, no. 1, pp. F6–10, Jan. 2003.

[23] A. Cortey, M. Elzaabi, T. Waegemans, B. Roch, Y. Aujard. " Efficacité et tolérance des immunoglobulines polyvalentes dans l'hyperbilirubinémie néonatale par incompatibilité ABO. Méta-analyse", Archives de Pédiatrie, Vol. 21, pp. 976 - 983, 2014.

[24] C. C. Sandoval. 2005. Temas Selectos en Pediatría; Hiperbilirrubinemia Neonatal. Segunda Edición. Bucaramanga, Colombia. pag. 43 - 55.

[25] M. Kaplan, R. Bromiker, C. Hammerman, "Hyperbilirubinemia, hemolysis, and increased bilirubin neurotoxicity". Seminars in perinatology, Vol. 38, pp. 429 – 437, 2014.

15. BIBLIOGRAFÍA

A. Cortey, M. Elzaabi, T. Waegemans, B. Roch, Y. Aujard. " Efficacité et tolérance des immunoglobulines polyvalentes dans l'hyperbilirubinémie néonatale par incompatibilité ABO. Méta-analyse", Archives de Pédiatrie, Vol. 21, pp. 976 - 983, 2014.

A. D. Chowdhury, M. H. Hussey, and D. B. Shortland, "Critical overview of the management of neonatal jaundice in the UK.," Public health, vol. 121, no. 2, pp. 137–43, Feb. 2007.

A. Eduardo and M. Gonzales, "Hiperbilirrubinemia neonatal," vol. 44, no. 1, pp. 26–35, 2005.

A. Panagopoulos and H. A. Hume, "Exchange Transfusion in the Infant," pp. 159–165, 2004.

C. C. Sandoval. 2005. Temas Selectos en Pediatría; Hiperbilirrubinemia Neonatal. Segunda Edición. Bucaramanga, Colombia. pag. 43 - 55.

D. Anderson, K. Ali, V. Blanchette, M. Brouwers, S. Couban, P. Radmoor, L. Huebsch, H. Hume, A. McLeod, R. Meyer, C. Moltzan, S. Nahirniak, S. Nantel, G. Pineo, and G. Rock, "Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions.," Transfusion medicine reviews, vol. 21, no. 2 Suppl 1, pp. S9–56, Apr. 2007.

E. Unidos, "en el recién nacido a término," vol. 3, no. 5, pp. 298–302, 2005.

F. Núñez-batalla, P. Carro-fernández, M. Eva, and A. Teresa, "Incidencia de hipoacusia secundaria a hiperbilirrubinemia en un programa de cribado auditivo neonatal universal basado en otoemisiones acústicas y potenciales evocados auditivos," vol. 3.

I. a G. Roberts, "The changing face of haemolytic disease of the newborn.," Early human development, vol. 84, no. 8, pp. 515–23, Aug. 2008.

J. F. Watchko, Identificación de neonatos con riesgo de hiperbilirrubinemia nociva: conocimientos clínicos emergentes, vol. 56, no. 3. Elsevier Inc., 2010, pp. 671–687.

J. M. Guzmán and I. Tofé, “Exanguinotransfusión,” vol. 7, no. 5, pp. 297–302, 2009.

M. Kaplan, R. Bromiker, C. Hammerman, "Hyperbilirubinemia, hemolysis, and increased bilirubin neurotoxicity". Seminars in perinatology, Vol. 38, pp. 429 – 437, 2014.

M. V. Mas and J. Egea, “Protocolo diagnóstico de la ictericia obstructiva,” vol. 10, no. 8, pp. 533–535, 2008.

N. K. Ives, “Management of neonatal jaundice,” Paediatrics and Child Health, vol. 21, no. 6, pp. 270–276, Jun. 2011.

N. Marco Lozano, C. Vizcaíno Díaz, J. L. Quiles Durá, a Alós Muñoz, and F. Vargas Torcal, “[Neonatal jaundice: Clinical evaluation of a transcutaneous bilirubinometer].,” Anales de pediatría (Barcelona, Spain : 2003), vol. 71, no. 2, pp. 157–60, Aug. 2009.

R. Diagn and S. D. E. L. A. Hiperbilirrubinemia, “P ROTOCOLO DIAGNÓSTICO,” pp. 717–721, 2001.

R. Gottstein and R. W. I. Cooke, “Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn.,” Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition, vol. 88, no. 1, pp. F6–10, Jan. 2003.

S. B. Ardakani, V. G. Dana, and V. Ziaee, “Bilirubin / Albumin Ratio for Predicting Acute Bilirubin-induced Neurologic Dysfunction,” vol. 21, no. 1, pp. 28–32, 2011.

S. Jolles, W. a C. Sewell, and S. a Misbah, “Clinical uses of intravenous immunoglobulin.,” Clinical and experimental immunology, vol. 142, no. 1, pp. 1–11, Oct. 2005.

S. M. Geaghan, “Diagnostic laboratory technologies for the fetus and neonate with isoimmunization.,” Seminars in perinatology, vol. 35, no. 3, pp. 148–54, Jun. 2011.

S. U. Sarici, M. Yurdakok, M. a. Serdar, O. Oran, G. Erdem, G. Tekinalp, and S. Yigit, “An Early (Sixth-Hour) Serum Bilirubin Measurement Is Useful in Predicting the Development of Significant Hyperbilirubinemia and Severe ABO Hemolytic Disease in a Selective High-Risk Population of Newborns With ABO Incompatibility,” Pediatrics, vol. 109, no. 4, pp. e53–e53, Apr. 2002.

T. W. R. Hansen, “The role of phototherapy in the crash-cart approach to extreme neonatal jaundice.,” Seminars in perinatology, vol. 35, no. 3, pp. 171–4, Jun. 2011.

V. E. H. J. Smits-Wintjens, F. J. Walther, M. E. a Rath, I. T. M. Lindenburg, A. B. te Pas, C. M. Kramer, D. Oepkes, A. Brand, and E. Lopriore, “Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial.,” Pediatrics, vol. 127, no. 4, pp. 680–6, Apr. 2011.

V. K. Bhutani and L. Johnson, “The Jaundiced Newborn in the Emergency Department: Prevention of Kernicterus,” Clinical Pediatric Emergency Medicine, vol. 9, no. 3, pp. 149–159, Sep. 2008.

“eveloped for cotland using Clinical guidelines for,” pp. 0–90.

ANEXOS

Anexo A. Instrumento Evaluación de Ictericia

NOMBRE _____

HC _____

EG_____ Semanas sexo ___ femenino

___ Masculino

Hemoclasificación madre: _____

Hemoclasificación del RN: _____

Edad de inicio de ictericia _____ días _____ horas

Krammer pretratamiento: ____

Coombs directo ____ positivo

____ Negativo

Valor de Hb: _____

Reticulocitos: _____

Albúmina: _____

Bilirrubinas séricas totales: _____

Exanguinotransfusión: ____ Si Inmunoglobulina ____ si dosis: _____

____ No ____ no

Bilirrubina total pre-exanguinotransfusión: _____

Bilirrubina total pre- Inmunoglobulina: _____

Bilirrubina total 6 horas Post – exanguinotransfusión: _____

Bilirrubina total 6 horas post – Inmunoglobulina: _____

Eventos adversos pacientes exanguinotransfusión: si: ____ no: _____

Desequilibrio electrolítico: ____ cuál? _____

Apnea: _____

Bradicardia: _____

Hipoglucemia: _____

Muerte: _____

Otros: _____

Eventos adversos pacientes inmunoglobulina: si: ____ no: ____

Fiebre: _____

Hipotensión: _____

Hipersensibilidad: _____

Otros: _____

Estancia hospitalaria post-inmunoglobulina: _____ días

Estancia hospitalaria post – exanguinotransfusión: ____ días