

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA- LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

Efectividad clínica de la terapia con inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de la enfermedad hemolítica del recién nacido en el HEODRA en el periodo 2017-2019.

AUTOR:

Dr. Luis Adrián Ruiz Martínez
Residente de pediatría

TUTOR:

Dr. Augusto Guevara Fuentes
Pediatra-Neonatólogo

León, febrero del 2020

LISTA DE SIGLAS

AAP: Asociación Americana de Pediatría

EHRN: Enfermedad hemorrágica del recién nacido

ET: Exanguinotransfusión

GR: Glóbulos rojos

G6PDA: Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

HEODRA: Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello

IgA: Inmunoglobulina A

IgG: Inmunoglobulina G

IgIV: Inmunoglobulina intravenosa

NNT: Numero necesario a tratar

Nk: Natural Killer

RR: Riesgo relativo

TAD: Test de antiglobulina directo

TAI: Test de antiglobulina indirecto

TIU: Trasmisión intraútero

OPINIÓN DEL TUTOR

El presente estudio se diseñó ante la necesidad de evidencia cuantificable para el uso de una medida terapéutica que, pese a no estar en protocolos nacionales actuales, se ha usado con éxito en la unidad de estudio. El autor desarrolló para este problema, los objetivos para dar salida al mismo; así mismo, realizó búsqueda de fuentes actualizadas y de calidad con bastante independencia, aplicando de forma adecuada los conocimientos de la patología en estudio, para realizar un diseño metodológico de acuerdo a su nivel de competencia. Pese a haber presentado limitantes con la cantidad de población estudiada, se logró demostrar la eficacia buscada: y se considera que, pese a que los resultados no muestran significancia estadística, muestran el comportamiento que se deseaba demostrar. De tal forma que el desempeño realizado en el presente estudio, así como los resultados obtenidos, son los esperados para el nivel de formación del autor.

RESUMEN

El uso de inmunoglobulina humana es una de las terapias de reciente uso, sin embargo, pese a que su efectividad se ha demostrado con evidencias, esta opción no se cita en el protocolo de atención al neonato 2015, vigente hasta el día de realización de este estudio. Para dar salida a tal problemática, el presente estudio se planteó como objetivo determinar la efectividad clínica de la terapia con inmunoglobulina para la enfermedad hemolítica del recién nacido en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales de León, en los últimos 3 años, mediante un estudio observacional, analítico de cohorte retrospectiva; se tomaron todos los casos ingresados en el periodo de estudio, con diagnóstico de incompatibilidad de grupo y/o Rh en dicho periodo; se encontró que los neonatos observados para este estudio fueron en su mayoría masculinos, procedencia urbana, nacidos vía vaginal, de término, sin datos de asfixia; el uso de inmunoglobulina intravenosa fue capaz de disminuir los niveles de bilirrubina total de manera más eficaz que la exanguinotransfusión, presentó días de estancia hospitalaria y días de fototerapia similares, por lo que se considera que tiene una efectividad comparable, pero no se logró demostrar que el uso de inmunoglobulina intravenosa tiene una eficacia para disminuir la necesidad de exanguinotransfusión.

Palabras claves: Ictericia, incompatibilidad de grupo, incompatibilidad Rh, exanguinotransfusión, inmunoglobulina intravenosa, enfermedad hemorrágica del recién nacido.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	2
III.	JUSTIFICACIÓN.....	4
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
V.	HIPÓTESIS	6
VI.	OBJETIVOS	7
VII.	MARCO TEÓRICO.....	8
VIII.	DISEÑO METODOLÓGICO.....	24
	Operacionalización de las variables	27
IX.	RESULTADOS	29
X.	DISCUSIÓN.....	39
XI.	CONCLUSIONES	42
XII.	RECOMENDACIONES	43
XIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
XIV.	ANEXOS	49

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido (EHRN) es causada por la destrucción de los glóbulos rojos del neonato o del feto por los anticuerpos maternos de inmunoglobulina G (IgG). Estos anticuerpos se producen cuando los eritrocitos fetales, que expresan un antígeno no expresado en la madre, acceden a la circulación materna.(1, 2)

En general la destrucción inmune de los glóbulos rojos por anticuerpos de la clase IgG, pueden atravesar la placenta desde la sexta semana y se demuestran por el test de Coombs; la hemólisis se produce mediante dos mecanismos: lisis inducida por activación del complemento o lisis citotóxica por células fagocíticas realizada particularmente en el bazo por el sistema fagocíticomononuclear.(3-5)

Esta se manifestará en el paciente tanto con síntomas relacionados con la anemia, como con ictericia. La hiperbilirrubinemia significativa constituye una urgencia médica y que requiere una intervención 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.(1, 5, 6)

Las alternativas terapéuticas disponibles se centran inicialmente en la reducción de los niveles séricos de bilirrubina, mediante reducción en su producción por hemólisis, o aumento de su metabolismo o excreción. Estas alternativas incluyen fototerapia, uso de fármacos inductores del metabolismo hepático, exanguínotransfusión (ET), y el uso de inmunoglobulina humana.(5, 6)

El uso de inmunoglobulina humana es una de las terapias de reciente uso, sin embargo, pese a que su efectividad se ha demostrado con evidencias, esta opción no se cita en el protocolo de atención al neonato 2015, vigente hasta el día de realización de este estudio.

II. ANTECEDENTES

Se han realizado algunas investigaciones sobre el tratamiento de la hiperbilirrubinemia causada por la EHRN, que han introducido el uso de la IgIV en los recién nacidos con esta enfermedad. Desde hace varias décadas se observó que el uso de IgIV bloqueaba la respuesta inmunológica responsable de la hemólisis y daba mejoría al cuadro clínico de los neonatos. (7) Los estudios sobre el uso de inmunoglobulina tempranamente, han demostrado la eficacia en reducir la morbimortalidad y ofrecer una mejor evolución hospitalaria(8). Los ensayos clínicos han usado múltiples dosis y protocolos de administración dando resultados muy diversos.

Respecto al uso de inmunoglobulina para la incompatibilidad ABO, se han publicado resultados que muestran la eficacia de la IgIV. En 2016 en China un ensayo clínico demostró que la dosis única alta (1g/Kg) de inmunoglobulina disminuye el riesgo de anemia, la necesidad de transfusiones, reduce los niveles de bilirrubinas totales en suero y acorta el tratamiento, lo notable es que no se observó lo mismo para la administración de dosis bajas (0.5g/Kg) múltiples.(9) En India una cohorte retrospectiva realizada en 117 neonatos con EHRN, mostró datos estadísticamente significativos para reducción en los días de fototerapia y estancia hospitalaria.(10) Los anteriores datos difieren de lo publicado por Damirel et al, donde las variables planteadas por los demás autores fueron no significativas estadísticamente. Los antecedentes sobre la terapia con IgIV para el manejo de la hiperbilirrubinemia por incompatibilidad ABO no nos dejan definida la efectividad para disminuir la morbimortalidad de la enfermedad.(11)

En el manejo de la EHRN por incompatibilidad Rh, un metaanálisis de seis ensayos clínicos en el que se evaluaron a 456 neonatos mostró que el uso de IgIV reduce los días de fototerapia, la necesidad de exanguinotransfusión, pero no hubo disminución de los niveles de bilirrubina y anemia tardía.(12) Por otra parte un estudio realizado en Serbia mostró resultados similares, así como disminución en los niveles de bilirrubina y ausencia de reacciones adversas a la terapia.(13)

Respecto a la eficacia según la dosis un ensayo clínico realizado en Egipto se observó que para el tratamiento con fototerapia sola el 22% recibió ET, para la dosis de g/Kg 5% y para la dosis de 1g/Kg no hubo ni un solo caso de transfusiones de intercambio. Así mismo el uso de IgIV redujo significativamente los niveles de bilirrubina (0.0001).(14) En el 2014 igualmente un estudio realizado en este país demostró la eficacia de la dosis alta sin reacciones adversas.(15)

En Latinoamérica existen datos sobre la eficacia de la inmunoglobulina, un ensayo clínico realizado en Venezuela en el cual el grupo control recibieron dosis múltiples de IgIV a dosis bajas más fototerapia. Los neonatos que recibieron la terapia tuvieron menos transfusiones de intercambio, menor tiempo de fototerapia y menos días de hospitalización. En 2014 en un hospital de Argentina demostró la eficacia de la inmunoglobulina en neonatos con EHRN por incompatibilidad RH. El uso de IgIV redujo el uso de exanguinotransfusiones, con un NNT de 1.8.(16)

Un estudio en Canadá evaluó la eficacia a largo plazo del uso de IgIV para el manejo de la EHRN versus placebo. Los autores describen que la inmunoglobulina no reduce la necesidad de exanguinotransfusiones ni otras complicaciones neonatales y no tiene ningún efecto sobre el desarrollo neurológico a largo plazo al compararlo con placebo. Estos datos son contrarios a los anteriores expuestos.(17)

Podemos observar que existe variaciones en los resultados, no existen estudios que utilicen una dosis intermedia de 0.75g/Kg y que definan su eficacia en reducir la necesidad de exanguinotransfusiones.

III. JUSTIFICACIÓN

La investigación y el aporte de nuevas evidencias que contribuyan a reducir la morbilidad neonatal a nivel nacional, permiten los Objetivos de Desarrollo Sostenible (el ODS 4) por lo que tienen prioridad e importancia. Esta tesis dará nueva información de alta prioridad para el MINSA y otras organizaciones internacionales.

Después de realizar una búsqueda en la literatura nacional publicada, no se encontraron estudios sobre el uso de IgIV en la EHRN, que motivo a investigar en esta temática y realizar la presente tesis. Esta investigación dará un aporte científico en el manejo de la EHRN con el uso de IgIV, que permitirá tener una referencia en la efectividad y reacciones adversas del procedimiento en la población estudiada.

Los resultados obtenidos estarán disponibles para la comunidad nacional e internacional mediante los repositorios institucionales. Será de utilidad para adaptar los protocolos de manejo locales, los que se presentarán en la práctica clínica al personal hospitalario y estudiantes.

Los beneficiados de este estudio serán principalmente los neonatos que presentan la enfermedad, porque las futuras terapéuticas tendrán mayor evidencia. El Ministerio de Salud y su personal mejoraran sus intervenciones reduciendo los gastos hospitalarios y la morbilidad neonatal local.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hiperbilirrubinemia es la principal causa de hospitalizaciones durante la primera semana de vida, esta puede evolucionar a formas graves como kernicterus con un riesgo sustancial de mortalidad neonatal y a largo plazo deficiencias del neurodesarrollo.(18)

La enfermedad hemolítica inmune del recién nacido tiene una frecuencia baja debido a la introducción de la inmunoprofilaxis prenatal que redujo la incidencia de aloinmunización RhD materna del al 1% -2% a un 0.1%.(19) En nicaragua el 33% de las hiperbilirrubinemias se deben a incompatibilidades sanguíneas, con una prevalencia de encefalopatía del 5%.(20)

A pesar de que se han publicado varios ensayos clínicos que han demostrado la terapia de la EHRN con IgIV es eficaz para reducir la necesidad de exanguinotransfusión, existen metaanálisis que concluyen que la evidencia que confusa debido a varios sesgos en los diseños metodológicos. Se observa la necesidad de más estudios que contribuyan a la literatura disponible.

En los hospitales de Nicaragua los casos de ERHN son tratados con fototerapia y exanguinotransfusión en el 2-10% de los casos, sin existencia de datos del uso de la IgIV. (20, 21) En el HEODRA a pesar de que actualmente se realizan distintas terapias, no está documentado el uso de la IgIV, su efectividad y las complicaciones de su uso.

A partir de la caracterización y delimitación del problema antes expuesta, se plantea la siguiente pregunta principal del presente estudio:

¿En un neonato con enfermedad hemolítica inmune del recién nacido, cuál es la eficacia de la terapia de inmunoglobulina intravenosa?

V. HIPÓTESIS

En un neonato a término con enfermedad hemolítica inmune del recién nacido, la terapia de inmunoglobulina intravenosa reduce los niveles de bilirrubina sérica en forma efectiva, disminuye los días de hospitalización, acorta la duración de la fototerapia y evita la transfusión de intercambio

VI. OBJETIVOS

General

Determinar la efectividad de la terapia con inmunoglobulina para la enfermedad hemolítica del recién nacido en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales de León, en los últimos 3 años.

Específicos:

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de los neonatos participantes del estudio.
2. Comparar el comportamiento de la EHRN con el uso de la terapia intravenosa con inmunoglobulinas, en relación con otras terapias alternativas usadas en la unidad.
3. Describir la efectividad de la administración de inmunoglobulina intravenosa para disminuir el número de exanguinotransfusiones indicadas o realizadas en neonatos con EHRN.

VII. MARCO TEÓRICO

La enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN), también conocida como EHRN aloinmune, es causada por la destrucción de los glóbulos rojos (GR) del recién nacido o del feto por los anticuerpos de la inmunoglobulina G (IgG) materna. Estos anticuerpos se producen cuando los eritrocitos fetales, que expresan un antígeno eritrocitario no expresado en la madre, obtienen acceso a la circulación materna.(22)

Estudios por citometría de flujo han demostrado que pequeñas transfusiones fetomaternas ocurren con mucha frecuencia en los embarazos. Cuando los eritrocitos fetales que contienen algún antígeno heredado del padre y que no lo posee la madre, acceden a la circulación materna, se forman anticuerpos específicos; a este fenómeno se denomina isoimmunización. Estos anticuerpos que corresponden a la clase IgG atraviesan la placenta y se unen a los hematíes fetales, los cuales son destruidos fundamentalmente en el bazo (macrófagos y linfocitos k y Nk). La hemólisis consiguiente llevará a la anemia, acontecimiento fisiopatológico clave en esta enfermedad.(3, 22)

La EHRN aloinmune involucra principalmente a los principales grupos sanguíneos de Rhesus (Rh), A, B, AB y O, aunque las incompatibilidades menores de los grupos sanguíneos (sistemas Kell, Duffy, MNS, P y Diego) también pueden provocar una enfermedad significativa. Debido a la baja frecuencia de EHRN debido a los grupos sanguíneos menores, no se presentan en detalle como parte de esta revisión. Solo la inmunoglobulina G materna (IgG) causa EHRN, porque la transferencia de anticuerpos maternos a través de la placenta depende del componente cristalizable (Fc) de la molécula de IgG, que no está presente en la inmunoglobulina A (IgA) y la inmunoglobulina M (IgM).(22)

Los embarazos con riesgo de HND son aquellos en los que una madre Rh D negativa queda embarazada de un niño RhD positivo (el niño que heredó el antígeno D del padre). La respuesta inmune de la madre al antígeno D fetal es formar anticuerpos contra él (anti-D). Estos anticuerpos son generalmente del tipo IgG, el

tipo que se transporta a través de la placenta y, por lo tanto, se entrega a la circulación fetal.(2)

La EHRN también puede ser causada por una incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO. Surge cuando una madre con sangre tipo O queda embarazada de un feto con un tipo de sangre diferente (tipo A, B o AB). El suero de la madre contiene anti-A y anti-B de origen natural, que tienden a ser de la clase IgG y, por lo tanto, pueden atravesar los glóbulos rojos fetales hemolíticos y placenta.(5, 22, 23)

El EHRN debido a la incompatibilidad ABO suele ser menos grave que la incompatibilidad Rh. Una razón es que los glóbulos rojos fetales expresan menos antígenos del grupo sanguíneo ABO en comparación con los niveles de adultos. Además, en contraste con los antígenos Rh, los antígenos del grupo sanguíneo ABO se expresan en una variedad de tejidos fetales (y adultos), lo que reduce las posibilidades de que los antígenos A y B se unan a sus antígenos objetivo en los glóbulos rojos fetales.(24)

Las causas menos comunes de EHRN incluyen anticuerpos dirigidos contra antígenos del grupo sanguíneo Kell (p. Ej., Anti-K y anti-k), grupo sanguíneo Kidd (p. Ej., Anti-Jka y anti-Jkb), grupo sanguíneo Duffy (p. Ej., Anti-Fya), y los anticuerpos del grupo sanguíneo MNS y s. Hasta la fecha, los anticuerpos dirigidos contra los grupos sanguíneos P y Lewis no se han asociado con EHRN.(3)

Epidemiología

La incidencia de esta enfermedad varía de 0,2 a 2,5 % del total de nacidos vivos. Se estima entre 3/100 000 a 80/100 000 casos de EHRN por año en los Estados Unidos. (25)En una gran serie de 22 102 mujeres los Estados Unidos, se encontró que 254 (1.15%) de las mujeres tenían glóbulos rojos aloanticuerpos, de los cuales el 18% tenía más de un aloanticuerpo, En Países Bajos, la prevalencia de aloanticuerpos eritrocitarios detectados en el primer trimestre fue del 1.2%.(26)

La incompatibilidad Rh afecta al 5% de los matrimonios. Uno a 10% de las madres Rh (-) se sensibiliza luego de su primer embarazo; 30% luego del segundo

embarazo, y 50% con posterioridad al tercero. El riesgo de sensibilización post aborto es 2% y aumenta de 4 a 5% después de un aborto provocado.(27)

La causa más común resulta de incompatibilidad de grupos sanguíneos del sistema de grupo sanguíneo ABO, con incompatibilidad presente en hasta el 20% de los lactantes. La incidencia de una enfermedad más leve varía de 1: 150 a 1: 3000, dependiendo de los parámetros utilizados para la definición del caso, como niveles de bilirrubina o anemia neonatal.(26)

Acciones derivadas de la unión de los anticuerpos maternos sobre los hematíes fetales

Las células rojas fetales recubiertas de IgG actúan como opsoninas para las células efectoras (monocitos y/o macrófagos) a la fagocitosis o provocando la activación del sistema de complemento. La fagocitosis puede ser parcial o completa.(24)

En el caso de la fagocitosis parcial, los eritrocitos fetales recubiertos por anticuerpos pierden fragmentos de membrana y se produce una disminución de la relación entre la superficie de la célula y el volumen, se convierten en esferocitos con pérdida de la deformabilidad y no pueden atravesar los espacios interendoteliales del bazo; retenidos en esta zona son atrapados por los macrófagos y fagocitados. La fagocitosis completa se realiza en la pulpa roja del bazo, donde la sangre está más concentrada y circula lentamente. Esto ocasiona la destrucción de los hematíes extracorpúscularmente, lo que explica la ausencia de hemoglobinuria.(4, 23)

La evidencia de que la destrucción eritrocitaria ocurre en los macrófagos se demostró al encontrar hemosiderina en el interior de estas células. (28)

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de la EHRN son el resultado del grado de hemólisis y de producción compensatoria de eritrocitos del feto. En general mientras más intensa es la reacción, más graves son las manifestaciones clínicas y mayor el riesgo de daño del SNC causado por la hiperbilirrubinemia.(4)

Ictericia

La mayoría de los recién nacidos no tienen ictericia al nacer, porque toda la bilirrubina fetal es aclarada por el hígado materno. La ictericia aparece dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento y alcanza el máximo nivel entre el tercer y cuarto días en los neonatos no tratados. La aparición de la ictericia se debe a la incapacidad del recién nacido para excretar la bilirrubina derivada de la lisis del hematíe. (2, 22, 24, 26)

Cada gramo de Hb degradada se transforma aproximadamente en 35 mg de bilirrubina. Una vez separado de la placenta, el recién nacido no es capaz de excretar una carga excesiva de bilirrubina, ya que esta se excreta en forma conjugada con ácido glucurónico, proceso que ocurre a nivel hepático dependiente de la enzima glucoronitransferasa.(3)

En los recién nacidos y prematuros la actividad de esta enzima es baja. Además, el hígado fetal es deficiente en dos proteínas de transporte, X y Y, que son necesarias para el transporte activo de la bilirrubina en los conductos biliares. Concluyendo, la ictericia es el resultado del aumento en la producción de bilirrubina secundaria a la hemólisis y suele agravarse por la inmadurez hepática. (5)

La bilirrubina indirecta es liposoluble e insoluble en agua y circula en plasma unida a la albúmina. Cuando la capacidad de unión a la albúmina es excedida, comienza a aparecer bilirrubina libre en plasma, que difunde hacia los tejidos. Las membranas celulares están compuestas por una bicapa lipídica, lo cual favorece su difusión. El contenido lipídico de las membranas del tejido nervioso es superior al de otros tejidos, lo que explica la alta afinidad de la bilirrubina indirecta por este, y ocasiona alteraciones en la función de las mitocondrias neuronales y por consiguiente muerte neuronal. (2)

La acumulación de bilirrubina en el tejido nervioso da lugar al kernicterus. Los infantes manifiestan signos de disfunción cerebral como: letargo e hipertonicidad, adoptan una posición de opistótonos, desaparece el reflejo del Moro, pueden presentarse convulsiones y finalmente arritmia respiratoria y muerte.(23)

Alrededor del 10 % de los recién nacidos con signos y síntomas de kernicterus no sobreviven, los que sobreviven, luego son niños con retardo intelectual severo, parálisis cerebral, sordera, estrabismo, etc.(28)

Toxicidad por Bilirrubina

"Kernicterus" se refiere a las consecuencias neurológicas de la deposición de bilirrubina no conjugada en el tejido cerebral. Pueden ocurrir daños subsecuentes y cicatrices de los ganglios basales y de los núcleos del tronco encefálico. El papel preciso de la bilirrubina en el desarrollo de kernicterus no se entiende completamente. Si el nivel sérico no conjugado de bilirrubina excede la capacidad de unión de la albúmina, la bilirrubina liposoluble no unida atraviesa la barrera hematoencefálica. La bilirrubina unida a la albúmina también puede atravesar la barrera hematoencefálica si se ha producido daño por asfixia, acidosis, hipoxia, hipoperfusión o sepsis en el recién nacido.(29)

La concentración exacta de bilirrubina asociada con el kernicterus en el neonato a término saludable es impredecible. Los niveles de toxicidad pueden variar entre los grupos étnicos, con la maduración de un bebé y en presencia de enfermedad hemolítica. Los efectos de la toxicidad de la bilirrubina son a menudo devastadores e irreversibles. Los primeros signos de kernicterus son sutiles e inespecíficos, apareciendo típicamente tres o cuatro días después del nacimiento. Sin embargo, la hiperbilirrubinemia puede conducir a kernicterus en cualquier momento durante el período neonatal¹². Después de la primera semana de vida, el recién nacido afectado comienza a demostrar efectos tardíos de toxicidad de bilirrubina. Si el infante sobrevive al insulto neurológico grave inicial, la encefalopatía crónica de bilirrubina (evidente a los tres años de edad) conduce a retrasos en el desarrollo y motores, sordera neurosensorial y retraso mental leve.(23, 29)

Con el propósito de determinar de forma objetiva el grado de deterioro neurológico, y la progresión del mismo, se puede asignar el puntaje de disfunción neurológica inducida por bilirrubina modificada para la ictericia neonatal tanto por residentes como por pediatras experimentados en entornos de recursos limitados. Se demostró

que esta escala puede ser útil para predecir el desarrollo y la gravedad de la encefalopatía bilirrubínica aguda en neonato. (Tabla 1)(30-32)

Parámetros/Fecha y hora	
Estado Mental 1. Normal 2. Sueño, dificultad para la alimentación 3. Muy somnoliento; Muy irritable 4. Estupor; Apnea; convulsiones	
Tono muscular 1. Normal 2. Hipotonía persistente leve 3. Hipotonía moderado 4. Retrocollis persistentes; opistótonos	
Llanto 1. Normal 2. Llanto agudo 3. Grito agudo 4. Llanto inconsolable, débil	
Puntuación total	

Tabla 1: Escala BIND: Bilirubin-induced neurologic Dysfunction Score.(30)

Anemia

El grado de anemia depende de la capacidad de la médula ósea para producir hematíes en respuesta al proceso hemolítico.

Al nacer, la mayoría de los recién nacidos se ven relativamente normales, con anemia mínima y discreta hepatoesplenomegalia. Entre el 45 y 50 % de los recién nacidos afectados no requieren tratamiento, sus cifras de Hb de cordón umbilical oscilan entre 110 y 130 g/L y las cifras séricas de bilirrubina indirecta de cordón no exceden los 340 $\mu\text{mol/L}$ (200 mg/L). Existe un 25-30 % de los recién nacidos donde la anemia es moderada y la eritropoyesis es insuficiente para mantener un adecuado nivel de Hb fetal, el íctero es severo con riesgo de kerníctero, menos en los tratados antes del nacimiento. Cuando la anemia es severa, aparecen fallos orgánicos severos y se desarrolla el hidrops fetal. Entre el 20 y 25 % de los fetos en

estas condiciones desarrolla un hidrops fetal in útero, del 10 al 12 % antes de las 34 semanas de gestación y la otra mitad después de esta fecha. (24)

Originalmente se pensaba que el hidrops fetal estaba causado solo por el fallo cardíaco; hoy se conoce que no es del todo así. Debido a la hemólisis severa, se produce una eritropoyesis extramedular extensa, asumiendo este papel el hígado, bazo, riñón y glándulas suprarrenales. Los cordones hepáticos y la circulación hepática están afectados por los islotes de eritropoyesis, y como consecuencia de esto ocurre una obstrucción portal y umbilical que origina hipertensión portal. Todo lo anterior provoca interferencias en la función del hepatocito. La producción de albúmina disminuye, lo cual repercute sobre la presión coloidosmótica plasmática, que desciende y da lugar al desarrollo de edema generalizado, ascitis, derrame pericárdico y pleural (anasarca).(26)

La teoría del daño hepático en la patogénesis del hidrops fetal explica la inconsistente relación entre el hidrops y el grado de anemia de algunos fetos. Aunque la mayor parte de los fetos hidróticos presenta una anemia severa, algunos tienen niveles de Hb por encima de 70 g/L, en contraste otros fetos que no son hidróticos tienen niveles de Hb mucho menores, por ejemplo, 25 g/L.(28)

Diagnóstico

La EHRN se sospecha clínicamente cuando se cumplen los dos criterios siguientes cuando no se ha realizado un diagnóstico prenatal:

1. Demostración de tipos de sangre incompatibles entre el lactante y la madre.
Las incompatibilidades más comunes son:
 - a. Rhesus D (Rh [D]) bebé positivo nacido de una madre Rh (D) negativa
 - b. Grupo sanguíneo del grupo A o B en un bebé nacido de una madre con grupo sanguíneo del grupo O
2. Demostración de hemólisis: los hallazgos de frotis de sangre periférica compatibles con EHRN incluyen disminución del número de glóbulos rojos, reticulocitosis, macrocitosis y policromasia. El recuento normal normal de reticulocitos en la sangre del cordón umbilical de los recién nacidos a término

es $137.3 \pm 33 \times 10^9$ L, que corresponde a una fracción de reticulocitos de 3.1 ± 0.75 por ciento. La microesferocitosis (debido a la pérdida parcial de la membrana) se observa comúnmente en el frotis periférico de lactantes con EHRN aloinmune ABO, pero generalmente no se observa en lactantes con enfermedad Rh.(22)

El diagnóstico postnatal de EHRN se confirma en pacientes con sospecha de EHRN mediante la demostración de la hemólisis mediada por anticuerpos por medio de un test de antiglobulina directa o indirecta positivo (TAD / TAI; Coombs test). El costo de la detección debe equilibrarse con el beneficio de identificar a los bebés con tipos de sangre incompatibles con sus madres, ya que corren el riesgo de hiperbilirrubinemia grave y anemia hemolítica. Se recomienda que todos los bebés nacidos de una madre tipo O sean examinados para identificar su tipo de sangre y realizar un TAD, ya que están en riesgo de EHRN.(25)

Un TAD negativo no excluye el diagnóstico de EHRN, particularmente en el contexto de incompatibilidad ABO o transfusiones intrauterinas para manejar aloanticuerpos Rh (D) durante el embarazo.

- Un TAD positivo demuestra la presencia de anticuerpos maternos en los glóbulos rojos del recién nacido. En esta prueba, la aglutinación de los glóbulos rojos del recién nacido, cuando se suspende con suero que contiene anticuerpos contra la inmunoglobulina G (IgG), indica la presencia de anticuerpos maternos en la superficie de los glóbulos rojos.
- Un TAD puede no detectar glóbulos rojos sensibilizados en ABO, porque los antígenos A y B están menos desarrollados en neonatos que en niños mayores y adultos. Además, los sitios antigénicos están cada vez menos separados en los glóbulos rojos neonatales, lo que dificulta la aglutinación con el reactivo de Coombs
- Si el TAD es negativo, se realiza una elución en los glóbulos rojos del bebé para liberar los anticuerpos maternos unidos en el suero, luego se realiza una TAI con el suero eluido. En TAI, los glóbulos rojos con un antígeno específico, como Rh (D), A o B, se incuban con el suero del bebé. Los anticuerpos contra

el antígeno específico se adherirán a los glóbulos rojos. Los glóbulos rojos se lavan y se suspenden en suero que contiene globulina antihumana (suero de Coombs). La aglutinación de glóbulos rojos recubiertos con anticuerpos maternos indica la presencia de anticuerpos maternos libres en el suero neonatal y una TAI positiva.

- En los neonatos con EHRN Rh que han recibido transfusiones intrauterinas, el TAD puede ser negativo porque la presencia de glóbulos rojos Rh negativos del donante dificulta la aglutinación. Por el contrario, el TAI seguirá siendo muy positivo.(22, 29)

La sangre del cordón umbilical a menudo se usa para identificar el tipo de sangre del bebé y realizar TAD. Sin embargo, un TAD falso positivo puede ocurrir debido a la contaminación de la muestra de sangre del cordón umbilical con la gelatina de Wharton. Además, no está claro si las pruebas de sangre del cordón umbilical son menos confiables que las muestras de prueba obtenidas directamente del bebé.(26)

Parece que las muestras de sangre de cordón almacenadas durante siete o más días no son confiables. En la mayoría de los casos, la confirmación de las pruebas de sangre del cordón umbilical se debe hacer con muestras obtenidas directamente del bebé.

En los neonatos con sospecha de enfermedad hemolítica ABO con TAD e TAI negativas del suero eluido del neonato, se deben buscar otras causas de hiperbilirrubinemia. Específicamente, se deben realizar evaluaciones para la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), deficiencia de piruvato quinasa y el promotor del gen UGT1A1 asociado con el síndrome de Gilbert.(22)

Tratamiento

El manejo postnatal para los lactantes afectados se centra en el tratamiento de la anemia y la hiperbilirrubinemia causadas por la hemólisis de los glóbulos rojos (RBC) neonatales. La duración de la anemia en los lactantes con EHRN depende

de la gravedad de la anemia en la presentación, el momento de inicio (tipo temprano versus tardío) y los tratamientos seleccionados.

Manejo de la sala de partos: en el momento del parto, la evaluación incluye la evaluación de los sistemas respiratorio y cardiovascular del bebé y la gravedad de la hemólisis. La palidez, la taquicardia y la taquipnea son hallazgos sugestivos de anemia sintomática. La dificultad respiratoria también puede deberse a derrames pleurales o hipoplasia pulmonar en lactantes con hidropesía fetal.

En todos los casos, si se sospecha o se conoce EHRN, se debe enviar sangre del cordón umbilical para lo siguiente:

- Prueba de tipo de sangre y antiglobulina (Coombs) para confirmar el diagnóstico.
- Hematocrito, recuento de reticulocitos y concentración de bilirrubina para guiar las decisiones sobre intervenciones terapéuticas (p. Ej., Transfusiones y / o fototerapia)
- Pruebas cruzada para la transfusión posterior.

Tratamiento de la anemia

El tratamiento primario de la anemia en EHRN es administrar transfusiones de eritrocitos, conocidas como transfusiones de relleno. Además, se utilizan varios agentes farmacológicos para estimular la eritropoyesis.

Transfusiones de recarga

La anemia tardía generalmente se resuelve al tercer mes de vida; hasta entonces, las transfusiones de eritrocitos pueden ser necesarias para tratar la anemia posparto. La edad posnatal media para una primera transfusión de recarga en EHRN es de 18 días (rango 1-34). Algunos recién nacidos necesitan hasta seis transfusiones de recarga en los primeros 3 meses de vida. En los recién nacidos que fueron tratados con TIU, la tasa de transfusión de recarga es significativamente mayor (77-89%) que en los recién nacidos que no fueron tratados con TIU (27-67%)(33) En el grupo de TIU, la mediana del número de transfusiones de recarga

fue 1 (rango, 0-4), en comparación con 0 (rango, 0-2) en el grupo sin TIU ($p < 0.01$). Esta diferencia puede explicarse por una eritropoyesis deprimida y se correlaciona con un recuento de reticulocitos significativamente más bajo al nacer en recién nacidos transfundidos.(34)

Las variaciones en el porcentaje de neonatos que requieren transfusiones de relleno pueden explicarse por varios factores, incluidas las diferencias en las pautas de transfusión y los umbrales para las transfusiones de eritrocitos. En Países bajos, se indica una transfusión de relleno de eritrocitos irradiados de 15 ml / kg en recién nacidos a término con EHRN cuando los niveles de hemoglobina caen por debajo de 7,2 g / dL (4,5 mmol / L) o por debajo de 8,8 g / dL (5,5 mmol / L) cuando hay síntomas clínicos de anemia (aumento de la necesidad de oxígeno, mala alimentación, taquicardia y / o taquipnea).(35)

En Estados Unidos la elección entre el intercambio y la transfusión simple se basa en la gravedad de la hiperbilirrubinemia definida por las pautas de la Academia Americana de Pediatría (AAP) utilizando valores de bilirrubina y anemia específicos por hora de la siguiente manera:

- Para pacientes con anemia severa (hematocrito < 25 por ciento) e hiperbilirrubinemia severa, se prefiere la transfusión de intercambio sobre la transfusión simple porque no solo corrige la anemia sino que también reduce la hemólisis al reemplazar los glóbulos rojos neonatales recubiertos de anticuerpos con glóbulos rojos de donantes, que no tienen la sensibilización antígeno, y elimina una porción del anticuerpo materno no unido. No hay pruebas suficientes para apoyar o refutar el uso de la transfusión de intercambio de un solo volumen versus una transfusión de intercambio de doble volumen para los recién nacidos que cumplen los criterios para la transfusión de intercambio.
- Para pacientes con anemia moderada a severa (hematocrito entre 25 y 35 por ciento) e hiperbilirrubinemia no severa, se realiza una transfusión simple.
- Para los pacientes con anemia leve o nula (hematocrito > 35 por ciento) e hiperbilirrubinemia no severa con riesgo de anemia tardía, tratamos con

darbepoetina o eritropoyetina humana recombinante (rhEPO; epoetina alfa) y suplementos de hierro para evitar la transfusión posterior. Sin embargo, no se han establecido las indicaciones y los beneficios de darbepoetina o rhEPO en estos pacientes.(22)

Transfusión de intercambio

Las transfusiones de intercambio no solo tienen un efecto positivo en el aclaramiento de la bilirrubinemia en la enfermedad hemolítica, sino como se mencionó anteriormente, sino que también trata la anemia ya que la sangre neonatal es reemplazada por sangre de donantes inmunológicamente compatibles y disminuye los niveles de ferritina y hierro en plasma. La menor necesidad de transfusión de intercambio en las últimas décadas parece estar asociada con una mayor necesidad de transfusiones de recarga. Esto probablemente se explica por una hemólisis de mayor duración debido a una eliminación reducida de los anticuerpos maternos.(35)

Las transfusiones de intercambio tempranas requieren personal calificado y disponible para realizar el procedimiento. Si hay un retraso o incapacidad para realizar una transfusión de intercambio, se puede usar una transfusión simple con glóbulos rojos empaquetados, reconociendo que las transfusiones repetidas pueden ser necesarias debido a la hemólisis continua. Además, el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) ha reducido la necesidad de transfusión de intercambio, especialmente en neonatos con enfermedad hemolítica ABO.(22)

Opciones farmacoterapéuticas

En la eritropoyesis, son esenciales cantidades suficientes de EPO, ácido fólico, hierro y vitamina E. Para mejorar la eritropoyesis, la administración de estos nutrientes puede tener un efecto beneficioso en el tratamiento de la anemia en EHRN(35)

Manejo de la hiperbilirrubinemia

El cuidado estándar de la hiperbilirrubinemia consiste en fototerapia intensiva y, si está indicado, transfusiones de intercambio. La mejora de estos tratamientos sigue

siendo un enfoque constante y recurrente de la investigación, así como la búsqueda de tratamientos alternativos como agentes farmacoterapéuticos que puedan mejorar el tratamiento de la hiperbilirrubinemia en EHRN. (22, 23, 27, 28, 35, 36)

Fototerapia intensiva

Desde su introducción en la década de 1970, la fototerapia ha sido el tratamiento principal para la hiperbilirrubinemia neonatal. La fototerapia provoca la fotoisomerización de la bilirrubina en la piel en isómeros solubles en agua que pueden ser excretados por los riñones y las heces sin un metabolismo posterior del hígado. La eficacia de la fototerapia depende de varios factores, que incluyen la longitud de onda de la luz utilizada, la intensidad de la fuente de luz, la dosis total de luz (tiempo bajo fototerapia y la cantidad de piel expuesta) y / o el umbral en el que se inicia la fototerapia.(37) La luz utilizada en la fototerapia necesita penetrar en la piel y ser absorbida por la bilirrubina, que ocurre con luz azul o verde con un rango óptimo de longitud de onda de 460–490 nm.(38)

Una reciente revisión sistemática de Woodgate et al. recomienda una fototerapia cercana (una distancia de 20 cm por encima del neonato) sobre una fototerapia de fuente de luz distante (40 cm por encima del neonato) y una fototerapia doble sobre una sola, lo que aumenta la irradiancia de la luz. No se encontró un beneficio claro para la fototerapia continua sobre la intermitente en recién nacidos de más de 2000 go lactantes a término, o para una mayor exposición de la piel al retirar el pañal. La fototerapia debe aplicarse una vez que los niveles séricos de bilirrubina alcancen umbrales predefinidos(39)

La Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) define la fototerapia intensiva como una irradiancia espectral de al menos 30 μW por centímetro cuadrado por nanómetro sobre el mismo ancho de banda suministrado a la mayor cantidad de superficie corporal posible. En la práctica, la fototerapia intensiva es continua con al menos dos lámparas muy cerca del recién nacido y una manta que cubre todo el cuerpo y la parte posterior del recién nacido(38)

La fototerapia generalmente se considera un procedimiento seguro y los informes de toxicidad significativa son excepcionalmente raros y se limitan principalmente a informes de casos. (35, 38)

La AAP ha desarrollado pautas para el inicio y la interrupción de la fototerapia en función de los valores de bilirrubina sérica total (TSB) a la edad específica por hora del paciente, la edad gestacional y la presencia o ausencia de factores de riesgo de hiperbilirrubinemia, incluida EHRN.(38)

Suplementos fluidos / hidratación

La administración de suplementos de líquidos durante la fototerapia puede ayudar a la excreción de fotoproductos a través de la orina y la bilis y a superar la pérdida de agua insensible aumentada. Sin embargo, con el mayor uso de luces LED, el efecto beneficioso de la suplementación con líquidos en los recién nacidos sin deshidratación se vuelve cuestionable, ya que las luces LED tienen una salida de calor mucho menor y, por lo tanto, una pérdida de agua menos insensible. El soporte de líquidos por vía intravenosa no tiene efecto sobre la tasa de disminución de la bilirrubina sérica y la disminución de la duración de la fototerapia en recién nacidos a término sanos sin deshidratación(35)

Transfusión de intercambio o exanguinotrasfusión

Las transfusiones de intercambio disminuyen el nivel de bilirrubina sérica y eliminan los eritrocitos neonatales recubiertos con anticuerpos y los anticuerpos maternos circulantes para reducir la destrucción de los eritrocitos. Aproximadamente el 85% de la sangre neonatal es reemplazada por una transfusión de intercambio de doble volumen de sangre de donante irradiado, que tiene el beneficio adicional de proporcionar nueva albúmina con sitios de unión de bilirrubina y tratar directamente la anemia.(40)

Sin embargo, las transfusiones de intercambio no están exentas de riesgos. Las tasas de mortalidad actuales son inferiores al 0.3% en recién nacidos a término, pero aumentan por encima del 10% en recién nacidos prematuros. Las tasas de morbilidad siguen siendo altas (hasta 24%), incluso en recién nacidos a término, e

incluyen inestabilidad cardiorrespiratoria, apnea, complicaciones relacionadas con el catéter, trombocitopenia e infecciones.(41)

Las transfusiones de intercambio en dos etapas mostraron ser más eficientes que las transfusiones de intercambio en una etapa en recién nacidos a término en transfusiones de un solo volumen. En el procedimiento de dos etapas, se administra una primera transfusión de intercambio con un período de descanso de 3 h (que permite establecer el equilibrio de la bilirrubina entre los compartimientos intravascular y extravascular), seguido de una segunda etapa. La transfusión de intercambio en dos etapas redujo significativamente la bilirrubina sérica de rebote y la necesidad de transfusiones de intercambio repetidas. No hubo diferencias en la mortalidad y la morbilidad entre los dos grupos.(35)

Las transfusiones de intercambio ahora se recomiendan si los niveles de bilirrubina permanecen por encima de los umbrales de transfusión de intercambio a pesar de la fototerapia intensiva, o si aparecen signos de encefalopatía aguda por bilirrubina(38). La tasa de transfusión de intercambio en EHRN disminuyó a alrededor del 20% después de que la AAP publicara estas directrices más restrictivas(35)

Inmunoglobulina intravenosa

Algunos estudios han demostrado una menor necesidad de transfusiones de intercambio en EHRN con el uso de inmunoglobulinas intravenosas.(42)

Las inmunoglobulinas parecen bloquear los receptores de Fc en los macrófagos, lo que reduce la descomposición de los eritrocitos recubiertos de anticuerpos y disminuye los niveles circulantes de bilirrubina no conjugada. La AAP recomienda actualmente la administración de inmunoglobulina intravenosa (0.5–1 g / kg) si la bilirrubina sérica total está aumentando a pesar de la fototerapia intensiva o si el nivel de bilirrubina está dentro de 2–3 mg / dL (34–51 $\mu\text{mol/L}$) del nivel de intercambio Si es necesario, se puede administrar una dosis repetida en 12 h.(35, 38)

A pesar de las recomendaciones actuales, un reciente ensayo controlado aleatorio de Santos et al. y un reciente ensayo controlado aleatorio en el centro por Smits-Wintjens et al. no podría apoyar la eficacia de las inmunoglobulinas intravenosas en EHRN.(43, 44) A medida que se cuestiona la eficacia, es importante señalar que aunque las inmunoglobulinas intravenosas se consideran un tratamiento seguro, se han informado efectos secundarios raros pero graves, que incluyen enfermedades transmitidas por transfusión, anafilaxia, hipersensibilidad, trombosis, embolia pulmonar e insuficiencia renal.(35, 43)

Alternativas

Se han estudiado varios agentes farmacoterapéuticos como posibles opciones de tratamiento en la hiperbilirrubinemia neonatal. El enfoque principal está en la albúmina, fenobarbital, metaloporfirinas, zinc, clofibrato y prebióticos. Ninguno de estos agentes se recomienda actualmente como atención estándar en hiperbilirrubinemia(38).

VIII. DISEÑO METODOLÓGICO

1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional, analítico de cohorte retrospectiva.(45)

2. Área de estudio

En el Hospital escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, ubicado en el centro de la ciudad de León, Nicaragua. Es una unidad de salud de atención general, de nivel secundario

3. Periodo de estudio

Se estudiaron los casos que se presentaron en el periodo 2017-2019.

4. Universo

Neonatos con enfermedad hemolítica del recién nacido ingresados a UCIN o SCIN en el periodo 2017-2019.

5. Muestra y muestreo

Se tomaron todos los casos ingresados en el periodo de estudio, debido que estos son pocos, por la baja frecuencia de la enfermedad.

6. Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión:

Los pacientes deberán cumplir uno o más de los siguientes criterios:

- Diagnóstico en el expediente de enfermedad hemolítica del recién nacido
- Pacientes con ictericia neonatal con prueba de Coombs directo positivo.

Exclusión:

- Diagnóstico de colestasis
- Pacientes con otras causas de hemólisis

7. Fuente de información

Secundaria: Se tomó de los expedientes clínicos archivados en estadística

8. Instrumento de la recolección de datos

El instrumento cuenta de cuatro secciones correspondientes a datos sociodemográficos, datos clínicos de la madre-neonato, tratamientos recibido y la evolución clínica de la enfermedad.

Se realizó una prueba piloto y validación de las preguntas aplicando la prueba alfa de cronbach a cada inciso, aceptable al ser mayor a 0.7.

9. Procedimiento de recolección de la información

Se procedió inicialmente a identificar los casos de EHRN con las bases de datos del departamento de estadísticas del hospital, creando un filtro con los diagnósticos de ictericia neonatal, enfermedad hemolítica del recién nacido.

Los casos identificados mediante su número de expediente se buscaron en los registros almacenados en las instalaciones de estadística. Los casos de ictericia fueron revisados con el objetivo de buscar la presencia o no de prueba de coombs positiva o incompatibilidad RH o ABO.

Si se cumplió la definición de caso, se procedió a llenar cada ítem de la ficha de recolección de datos

10. Plan de análisis

Se creó una base de datos en el programa estadístico IBM SPSS versión 25 para Windows. Se realizó un análisis descriptivo, en el análisis univariado, para las variables continuas y ordinales se calcularán frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de variabilidad. Para las variables nominales se calculó distribución de frecuencias absolutas y proporcionales.

El grupo control fueron los neonatos que recibieron fototerapia o exanguinotransfusión y el grupo de tratamiento quienes recibieron IgIV como terapia más fototerapia.

Para la parte analítica, las variables nominales se evaluaron mediante la prueba de Chi cuadrado y será significativo cuando el valor de p sea menor a 0.05. Las variables continuas se compararon mediante la prueba t de student.

Medición de la eficiencia clínica:

Se tomaron los siguientes datos para medir la eficiencia de la inmunoglobulina intravenosa:

- Tiempo de fototerapia
- Niveles de bilirrubina
- Necesidad de exanguinotransfusión
- Días de estancia hospitalaria
- Necesidad de transfusiones sanguíneas

Las medidas estadísticas para medir la eficacia en evitar las exanguinotransfusiones fueron:

El Riesgo Relativo (RR), el cual es calculado a partir de la tasa de exanguinotransfusión en el grupo de fototerapia u otras intervenciones versus el grupo en el que se usó IgIV.

La eficacia se calculó a partir de la fórmula: $1-RR$.

$RAR = \text{tasa de acontecimientos en el grupo con fototerapia} - \text{tasa de acontecimientos en el grupo con tratamiento con IgIV}$

Los números necesarios a tratar NNT, con la fórmula: $NNT = 1/RAR$

Los gráficos a usar fueron tablas, gráficas de barras y diagramas de líneas. Las interpretaciones se hicieron de los datos sobresalientes de cada variable.

11. Consideraciones éticas

Para realizar el estudio se solicitó autorización a las autoridades hospitalarias. La información fue manejada meramente con fines académicos, investigativos, guardando sigilo y la debida confidencialidad. La investigación no supuso ningún riesgo para los pacientes.

Operacionalización de las variables

1.			
Variable	Concepto operacional	Indicador	Valores
Factores biológicos	Acontecimientos relacionados con la salud física que se manifiestan en los seres humanos como consecuencia de su constitución orgánica	Sexo	Masculino Femenino
		Edad gestacional	Unidad exacta
		Peso al nacer	Número en gramos
Datos demográficos	Estudio estadístico de las poblaciones humanas según su estado y distribución en un momento determinado.	Lugar de origen	Urbano Rural
2.			
Variable	Concepto operacional	Indicador	Valores/escala
Efectividad de la fototerapia	Valoración de la mejoría de los parámetros clínicos tras administrar un	Disminución del tiempo de fototerapia	1 día 2 días 3 días
		Reducción de los niveles de bilirrubinas	Niveles en mg/dL

	tratamiento en un paciente bajo condiciones ideales.	Día de estancia hospitalarios	1 día 2 días 3 días
		Reducción del número de exanguinotransfusiones	NNT RR

IX. RESULTADOS

Se recolectaron un total de 486 pacientes con diagnóstico de ictericia neonatal, de los cuales 64 cumplían los criterios de inclusión para enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidades de grupo y/o Rh, en un periodo de registro de tres años; lo cual, de acuerdo con el total de nacimientos registrados en dicho margen de tiempo, representa una incidencia acumulada de 2,8 casos por cada 1000 nacimientos.

Las características sociodemográficas predominantes en estos pacientes fueron: predominio del sexo masculino con un 53.1%, así como la procedencia urbana con un 54.7%. (Tabla1)

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población a estudio

		Número	%
Sexo	Masculino	34	53,1
	Femenino	30	46,9
Origen de la madre	Urbano	35	54,7
	Rural	29	45,3

Fuente: expediente clínico

Respecto a las características del nacimiento, la media de edad gestacional observada fue de 38.4 semanas, y dicho valor para el peso al nacer fue de 3,014g; la vía de nacimiento observada con mayor frecuencia fue la vaginal, representando 60.9%; y solo se registró un paciente con test de Apgar 5/9, sin criterios clínicos ni gasométricos para asfixia. (Tabla 2)

Tabla 2. Características del neonato y su nacimiento

		Media	Número	%
Edad gestacional		38,4 ±1,2 SG		
Peso al nacer		3014 ± 522 g		
Vía del parto	Vaginal		39	60,9
	Cesárea		25	39,1
APGAR:	5/9		1	1,6
	8/9		63	98,4

Fuente: expediente clínico

Tabla 3. Características clínicas de la patología en la población a estudio

		Número	%
Tipo de incompatibilidad	ABO	58	87,9
	Rh	7	10,6
	Otros	1	1,6
	Total*	66	100
Hipotonía	Si	1	1,6
	No	63	98,4
Fiebre	Si	4	6,3
	No	60	93,8
Encefalopatía	Si	1	1,6
	No	63	98,4
Hepato-esplenomegalia	Si	1	1,6
	No	63	98,4
Deterioro neurológico	Si	1	1,6
	No	63	98,4
Nivel de ictericia/Kramer al diagnóstico	1	1	1,6
	2	8	12,5
	3	25	39,1
	4	17	26,6
	5	13	20,3

*Total de diagnósticos de incompatibilidad. Dos casos con dos tipos de incompatibilidades

Fuente: expediente clínico

Para la determinación de tipo y Rh, el 94% de los pacientes se realizó la prueba hasta después de las 12 horas de nacimiento. El tipo de incompatibilidad reportada con mayor frecuencia fue de grupo ABO, en un 87.9% de los casos, seguida de la incompatibilidad por Rh con un 10,6%; se registraron dos pacientes que presentaban ambas incompatibilidades. En la presentación clínica, la manifestación asociada con mayor frecuencia fue la fiebre en un total de cuatro pacientes, equivalente a un 6.3% de los individuos en estudio. Uno de los pacientes presentó además datos de encefalopatía, hepato-esplenomegalia, hipotonía y deterioro neurológico durante el curso de su enfermedad. Respecto a la ictericia, la zona de Kramer descrita con mayor frecuencia fue la 3, con un 39.1%, seguido de la 4 con un 26.6%. (Tabla 3)

Tabla 4. Diagnósticos de ingreso de los neonatos estudiados

		Número	%
Diagnóstico según edad y peso	Pretérmino pequeño	1	1,6
	Pretérmino adecuado	3	4,7
	A término pequeño	3	4,7
	A término adecuado	56	87,5
	A término grande	1	1,6
Tipo de ictericia por incompatibilidad	Ictericia por incompatibilidad OA	42	65,6
	Ictericia por incompatibilidad OB	14	21,9
	Ictericia por incompatibilidad Rh	7	10,9
	Ictericia por incompatibilidad de subgrupo	1	1,6
Otros diagnósticos	Depresión respiratoria moderada recuperada	1	1,6
	Hijo de madre diabética	1	1,6
	Hipertermia	4	6,3
	Hipoglucemia asintomática	1	1,6
	Riesgo de sepsis por RPM mayor de 18h	3	4,7
	SAM leve	1	1,6
	Sepsis Neonatal Temprana	4	6,3
	Síndrome de adaptación pulmonar	1	1,6
	Taquipnea Transitoria del recién nacido	4	3,1
	Transfusión feto-feto	1	1,6
	Caput succedáneo	1	1,6
	Encefalopatía bilirrubínica	1	1,6
	Obstrucción intestinal	1	1,6
	Policitemia asintomática	1	1,6
	Riesgo de sepsis por IVU materna	1	1,6
	Síndrome colestásico	1	1,6

Fuente: expediente clínico

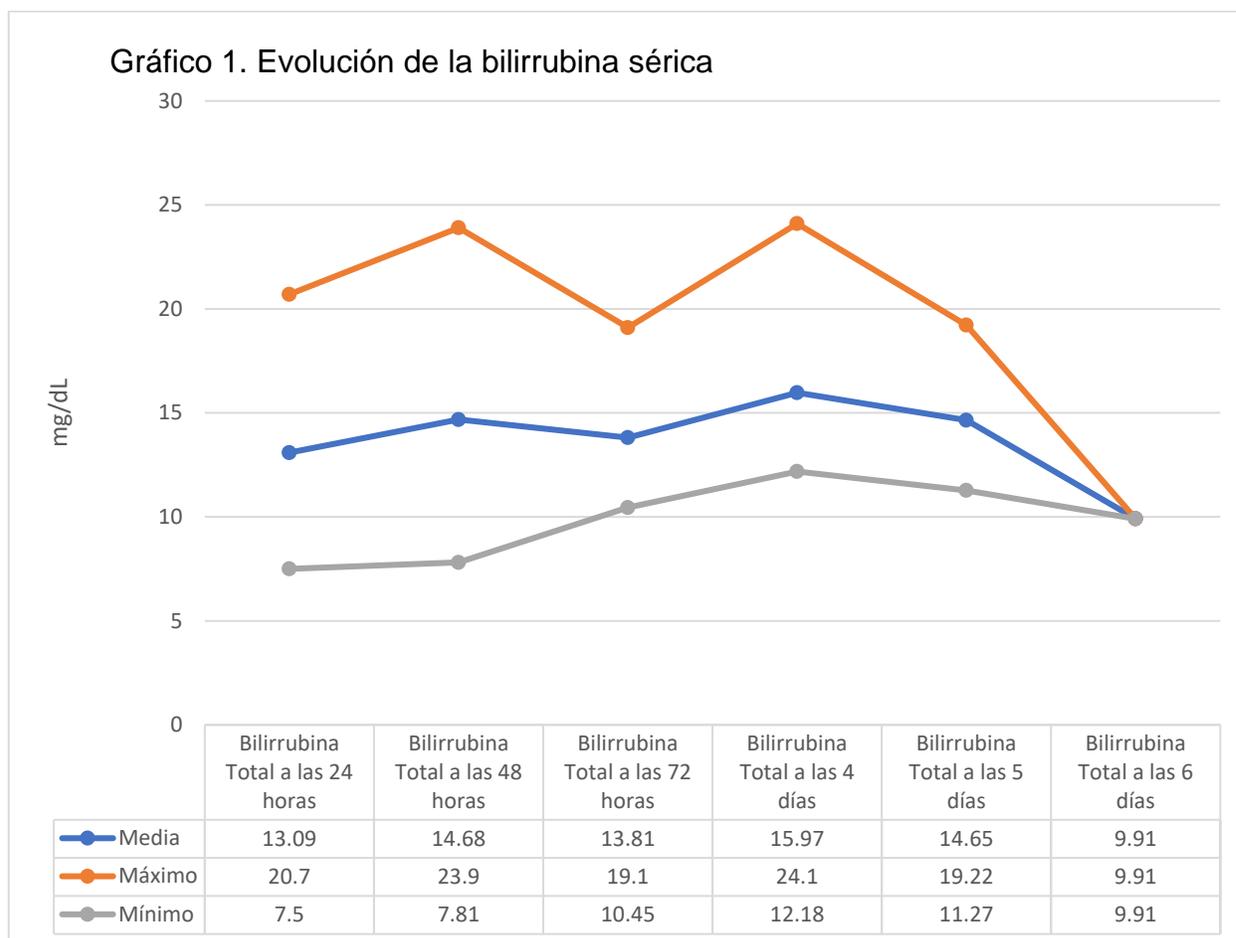
La clasificación registrada con mayor frecuencia fue neonata de término, con peso adecuado para la edad gestacional, con un 87.5%, y el diagnóstico de ictericia por incompatibilidad más frecuente fue de grupo, específicamente O/A; con un 65,6%. En los otros diagnósticos el 31.2% presentaban una comorbilidad, en donde destacan la sepsis neonatal temprana y la hipertermia, ambos con un 6.3%. (Tabla 4)

Tabla 5. Grupos sanguíneos implicados y resultado de la prueba de Coombs

		Número	%
Tipo sanguíneo materno	A+	0	,0
	A -	2	3,1
	B+	0	,0
	B -	1	1,6
	O +	57	89,1
	O -	4	6,3
	AB +	0	,0
	AB -	0	,0
	Total	64	100,0
Tipo sanguíneo del Recién Nacido	A+	44	68,8
	A -	0	,0
	B+	16	25,0
	B -	0	,0
	O +	4	6,3
	O -	0	,0
	AB +	0	,0
	AB -	0	,0
	Total	64	100,0
Coombs directo	Positivo	3	7,5
	Negativo	37	92,5
	Total	40	100,0
Coombs indirecto	Positivo	1	100,0
	Negativo	0	0
	Total	1	100,0

Fuente: expediente clínico

El grupo y Rh materno registrado con mayor frecuencia fue el O positivo, con un 89,1%, y en el neonato fue el A positivo, con un 68,8%; se reportan además 3 Coombs directos positivos, y solo un Coombs indirecto materno positivo. (Tabla 5)

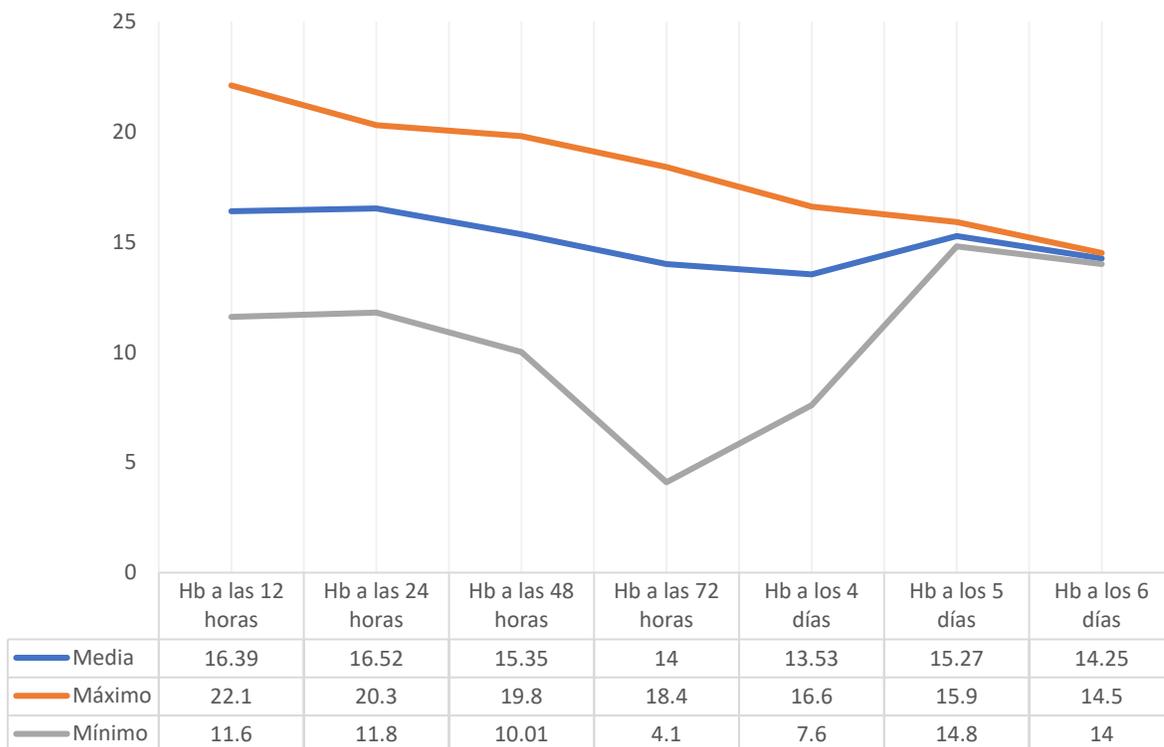


Fuente: expediente clínico

El valor medio de bilirrubina sérico al ingreso fue de 13.09mg/dL, observándose una tendencia al incremento de las mismas en las primeras 24 horas. El valor máximo de bilirrubina sérica se registró al cuarto día de estancia hospitalaria, y en todos los pacientes se observa una tendencia al descenso de la misma a partir del quinto día de estancia. (Gráfico 1)

En el caso del valor medio de hemoglobina al ingreso es de 16,39g/dL, con una tendencia al descenso que se mantiene durante su estancia hasta los 4 días, observándose posteriormente un mantenimiento del valor. (Gráfico 2)

Gráfico 2. Evolución del nivel de hemoglobina



Fuente: expediente clínico

Tabla 6. Medidas terapéuticas empleadas

		Recuento	%
Fototerapia	Simple	47	73,4
	Doble	17	26,6
Fototerapia en Casa Blanca	Si	17	26,6
	No	47	73,4
Fototerapia lámpara azul	Si	14	21,9
	No	50	78,1
Uso de Ig IV	Si	5	7,8
	No	59	92,2
Exanguinotransfusión	Si	5	7,8
	No	59	92,2

Fuente: expediente clínico

Respecto a la terapéutica empleadas en los casos, se tuvo disponibilidad de inmunoglobulina intravenosa en la unidad los años 2017 y 2018 solamente. Se reporta que 73.4% de los pacientes recibieron fototerapia simple, 26.6% recibieron fototerapia en casa blanca, y 21.9% con lámpara azul; 5 pacientes recibieron inmunoglobulina humana, y a la misma cantidad se les realizó exanguinotransfusión total, con una intercepción entre estos dos últimos de un caso, en el cual inicialmente se realizó exanguinotransfusión, y posteriormente, por persistencia de la hemólisis, se administró inmunoglobulina. (Tabla 6)

Tabla 7. Días de estancia hospitalaria según la terapéutica empleada

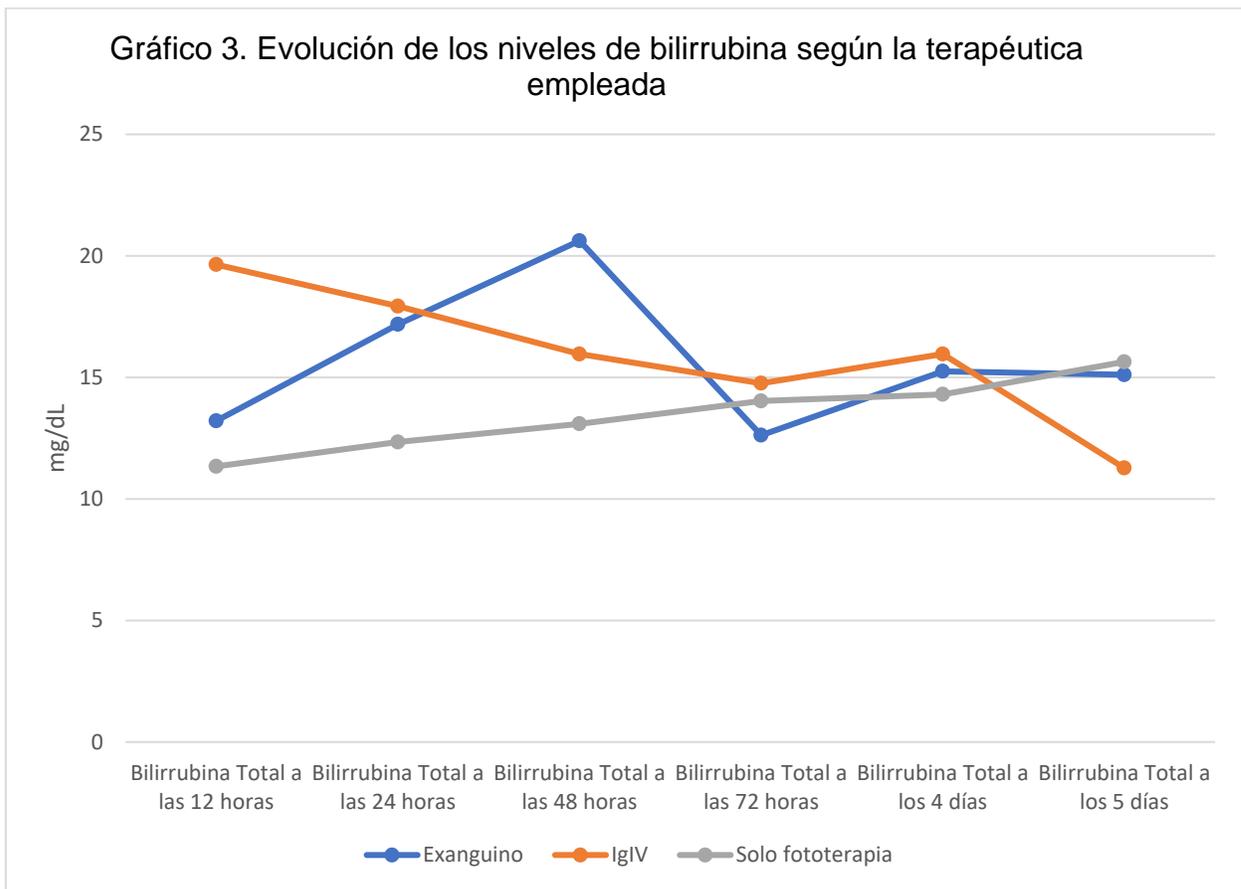
	Tratamiento recibido			
	Exangui notransf usión	IgIV	Solo fototerapia	Test ANOVA
	Media	Media	Media	Valor p
Días de estancia hospitalaria	5	5	3	0.360
Días de fototerapia	4	5	2	0.627

Fuente: expediente clínico

Respecto a la media de los días de estancia, se observó que fue de 5 tanto en pacientes con inmunoglobulina, así como en los pacientes exanguinados, y de 4 para los pacientes que recibieron fototerapia. En el caso de los días de fototerapia, la media fue menor en los pacientes exanguinados en comparación a los que recibieron inmunoglobulina, por un día, siendo aún menor en los pacientes que solo recibieron fototerapia. (Tabla 7)

Al dar seguimiento a los niveles séricos de bilirrubina, según el tratamiento empleado, se observó que los niveles de bilirrubina fluctuaban a niveles elevados con mayor frecuencia con la exanguinotransfusión, en cambio, con el uso de gammaglobulina, se mantiene una tendencia al descenso desde su uso; y en los pacientes que solo recibieron fototerapia, los niveles de bilirrubina total mantuvieron una tendencia al ascenso, pero sin llegar a niveles peligrosos. (Gráfico 3)

En el caso de la evolución del valor de hemoglobina, se observó que en los pacientes que recibieron inmunoglobulina intravenosa, los niveles de esta se mantuvieron constantes durante seis días de observación, similar a como ocurrió en pacientes que solo recibieron fototerapia; en cambio, en los pacientes que recibieron exanguinotrasfusión, el valor de hemoglobina media de los pacientes se mantuvo hasta 5g/dL por debajo de los que no la recibieron, pero con tendencia a la mejoría a partir del quinto día de observación. (Gráfico 4)



Fuente: expediente clínico

Al realizar cruce de variables, se observó que 14 pacientes cumplieron criterios para fototerapia intensiva, en los cuales se administró inmunoglobulina intravenosa en 4 de ellos, y en 10 solo se administró fototerapia; se observó que los niveles de bilirrubina continuaron ascendiendo hasta tener que realizar fototerapia en uno de los que se les administró inmunoglobulina, y en 5 de los que solo recibieron fototerapia. En estos pacientes, con el uso de inmunoglobulina, el riesgo relativo de

exanguinotransfusión fue de 0.6, lo cual sugiere una eficacia de la IgIV de 40%, con un número necesario a tratar de 7 pacientes. Sin embargo, el intervalo de confianza abarca la unidad, y el valor p para estos parámetros no son estadísticamente significativos. (Tabla 8)

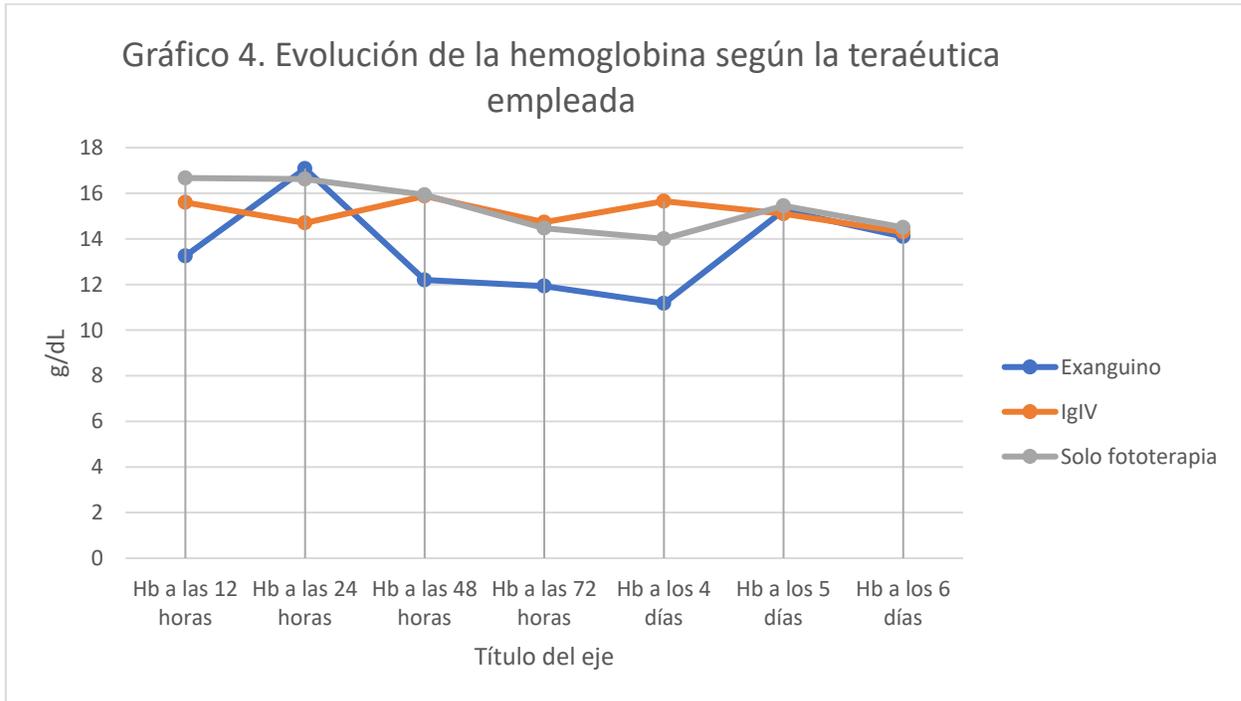


Tabla 8. Relación entre el Uso de Ig IV y Exanguinotransfusión

			Exanguinotransfusión		Total
			Si	No	
Uso de Ig IV	Si	Recuento	1	3	4
		% de fila	25,0%	75,0%	100,0%
	No	Recuento	4	6	10
		% de fila	40,0%	60,0%	100,0%
Total	Recuento	5	9	14	
	% de fila	35,7%	64,3%	100,0%	

Fuente: expediente clínico

Fuente: expediente clínico

		I.C 95%	
Riesgo Relativo (RR)	0,63	0,10	4,01
Eficacia	0,37	-3,01	0,90
Reducción absoluta del riesgo (RAR)	0,15	-0,37	0,67
NNT	7	2	-3

Fuente: expediente clínico

X. DISCUSIÓN

La enfermedad hemolítica del recién nacido se describe como una patología con una incidencia importante, tanto por su frecuencia como por sus consecuencias, así como los costos que implicados de su atención; con una incidencia reportada de 0,2 al 2,5%, el resultado encontrado fue una incidencia acumulada de 0.002%, lo cual muestra unos datos bajos (25). Esto se puede deber a la falta de métodos diagnósticos que nos permitan detectar todos los tipos de incompatibilidades.

Es recurrente que en los individuos con esta patología sean en mayor proporción de sexo masculino (8, 16, 46), aunque ninguno de los autores ni bibliografía señala la razón de este comportamiento. Sin embargo, en los estudios citados, sobre todo en los realizados en países desarrollados, la media de la edad gestacional y el peso al nacer suele ser menor en relación a la obtenida en la población, a excepción de un estudio argentino, donde la mayor proporción de pacientes estudiados eran de término, con peso adecuado para la edad gestacional.(47)

Respecto al tipo de incompatibilidad que se reporta con mayor frecuencia, los estudios históricos y recientes señalan una mayor frecuencia en la incompatibilidad de grupo ABO, manifestándose esta en un tercio de los neonatos. (26) Le siguen en frecuencia, la incompatibilidad por Rh, cuya frecuencia reportada es del 5%.(27) Estas proporciones son acordes a las encontradas en la cohorte en estudio, en donde la incompatibilidad ABO fue del 87% para el ABO, y 20% para el Rh; comportamiento que es de esperarse, pues la distribución de individuos Rh negativos es casi uniforme en distintas poblaciones.

Se encontró un caso de EHRN grave, la cual tuvo un desenlace fatal, se trataba de un caso de incompatibilidad ABO y Rh. La literatura menciona que los casos de incompatibilidades Rh (D), pueden desencadenar síntomas graves con mayor frecuencia, por lo cual la vacuna anti D es de vital importancia en los embarazos de riesgo.(48, 49)

Generalmente los embarazos de los neonatos con EHRN cursan sin complicaciones, en donde la mayoría tienen un nacimiento a término con peso

adecuado(50), así mismo se observó en el presente estudio. Al nacer empiezan las complicaciones y comorbilidades, en el presente estudio el 31,2% de los neonatos tuvo alguna comorbilidad, datos similares a otro estudio que detectó un 39% al nacimiento y un 28% posteriormente.(51)

En el estudio actual se describen los valores de bilirrubina durante la estancia hospitalaria, en donde los resultados mayores estaban entre las 24 y 46 horas. Se pueden observar valores altos hasta 24mg/dL, pero no inferiores a 7mg/dL. De igual manera otra investigación de origen nacional encontró valores de la media y máximos similares, pero un 6.5% de sus casos tenían valores inferiores a 5mg/dL.(21). Es necesario un monitoreo continuo de los niveles séricos de bilirrubina, estas nos ayudan a predecir precozmente la probabilidad de complicaciones y el tipo de tratamiento que necesita cada paciente.(52)

Analizamos distintos parámetros que definen la eficacia de la IgIV comparándolo con la terapia estándar, la exanguinotransfusión, la literatura propone que hay una disminución en los días de estancia hospitalaria y el uso de fototerapia.(10, 16). Algo semejante ocurre en la población del estudio presentado, se vio una eficacia similar del obtenido en ambas terapias, así que podemos interpretar que la IgIV podría ser igual de eficaz.

Respecto a los niveles de bilirrubina y su respuesta tras la aplicación de la terapia, se observa que los pacientes que recibieron IgIV tuvieron un descenso mayor de los niveles de BD en comparación a las demás terapias. Estos datos de igual manera han sido comprobado por otros autores en incompatibilidades RH y ABO (9, 13, 14) Se conoce claramente que por su mecanismo de acción la IgIV disminuye la hemólisis, generándose menos metabolitos de la hemoglobina y por ende menor producción de bilirrubina.(7)

Para analizar la eficacia de la IgIV para disminuir la necesidad de exanguinotransfusiones, se implementaron medidas estadísticas seleccionando a los pacientes con valores de bilirrubinas altos, que ameritaban una terapia mayor a la fototerapia simple. Se observó que al usar inmunoglobulina reducimos en un 40% (RR 0.63) el hecho realizar de exanguinotransfusiones, pero los datos no fueron

estadísticamente significativos. Sin embargo, estos datos nos revelan que tras el uso de inmunoglobulina en 7 casos de EHRN evita una exanguinotransfusión, aunque este valor es alto en comparación a un ensayo clínico realizado en 2014(16). El empleo de IgIV disminuye las posibilidades de usar terapia de intercambio hasta en un 75%, según estudios internacionales observacionales.(12) Para poder estar claros de la eficacia de esta intervención con las pautas de administración en la población estudiada se necesitan ensayos controlados aleatorios, doble ciego, bien diseñados, con un gran tamaño de muestra y con seguimiento a largo plazo para una evaluación adicional de la eficacia y la seguridad de la terapia con inmunoglobulina.

XI. CONCLUSIONES

1. Los neonatos observados para este estudio fueron en su mayoría masculinos, procedencia urbana, nacidos vía vaginal, de término, sin datos de asfixia.
2. En la población observada, el uso de inmunoglobulina intravenosa fue capaz de disminuir los niveles de bilirrubina total de manera más eficaz que la exanguinotransfusión, presentó días de estancia hospitalaria y días de fototerapia similares, por lo que se considera que tiene una efectividad comparable.
3. No se logró demostrar que el uso de inmunoglobulina intravenosa tiene una eficacia para disminuir la necesidad de exanguinotransfusión.

XII. RECOMENDACIONES

1. Brindar seguimiento del presente estudio, para obtener resultados estadísticamente significativos.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cáceres HM. Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido. NEONATOLOGÍA. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 2002. p. 122-8.
2. L. D. Hemolytic disease of the newborn. Blood Groups and Red Cell Antigen. US: National Center for Biotechnology Information; 2005.
3. Terés FO. Enfermedad hemolítica del recién nacido. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008.
4. Mentzer WC. Trastornos eritrocitarios en los recién nacidos. Tratado de Neonatología de Avery. Madrid: HARCOURT; 2000.
5. Romero-López D. Enfermedad hemolítica del recién nacido. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2005;43(1):33-5.
6. Rueda YAA. Inmunoglobulina endovenosa como una opción en el manejo de la ictericia neonatal por incompatibilidad ABO. revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de santander. 2014;28(1):91-7.
7. Rueda YAA, Arenas GLP. Inmunoglobulina endovenosa como una opción en el manejo de la ictericia neonatal por incompatibilidad ABO. Revista Médicas UIS. 2015;28(1):91-7.
8. Corvaglia L, Legnani E, Galletti S, Arcuri S, Aceti A, Faldella G. Intravenous immunoglobulin to treat neonatal alloimmune haemolytic disease. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2012;25(12):2782-5.
9. Liu Y-f, Zou C-c, Yang H-q, Lou L-j. Comparison of Therapeutic Efficacy for Neonatal ABO Hemolytic Disease Treated with Intravenous Immunoglobulin G by Different Modes of Administration. Journal of Experimental Hematology. 2016;24(6):1842-5.
10. Beken S, Hirfanoglu I, Turkyilmaz C, Altuntas N, Unal S, Turan O, et al. Intravenous immunoglobulin G treatment in ABO hemolytic disease of the newborn, is it myth or real? Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2014;30(1):12-5.
11. Demirel G, Akar M, Celik IH, Erdevi O, Uras N, Oguz SS, et al. Single versus multiple dose intravenous immunoglobulin in combination with LED phototherapy in

the treatment of ABO hemolytic disease in neonates. *International journal of hematology*. 2011;93(6):700-3.

12. LI Z-h, Wang J, Chen C. Meta analysis of the effect of immunoglobulin infusion on neonatal isoimmune hemolytic disease caused by blood group incompatibility. *Chinese Journal of Pediatrics*. 2010;48(9):656-60.

13. Marković-Sovtić G, Janković B, Rakonjac Z, Martić J, Pejić K. Use of intravenous immunoglobulin in neonates with haemolytic disease and immune thrombocytopenia. *Vojnosanitetski pregled*. 2013;70(11):1029-33.

14. Elalfy MS, Elbarbary NS, Abaza HW. Early intravenous immunoglobulin (two-dose regimen) in the management of severe Rh hemolytic disease of newborn—a prospective randomized controlled trial. *European journal of pediatrics*. 2011;170(4):461-7.

15. El Habashy S, Toaima DN, Gad GI, El Nazer M. High dose intravenous immunoglobulin in Rh and ABO hemolytic disease of Egyptian neonates. *Egyptian Journal of Pediatric Allergy and Immunology (The)*. 2014;12(1):21-6.

16. Spinelli S, Otheguy L, Larguía M. Uso posnatal de altas dosis de gamma globulina EV en el tratamiento de la enfermedad hemolítica RH. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá*. 2014;33(3):119-23.

17. van Klink JM, van Veen SJ, Smits-Wintjens VE, Lindenburg IT, Rijken M, Oepkes D, et al. Immunoglobulins in neonates with Rhesus hemolytic disease of the fetus and newborn: long-term outcome in a randomized trial. *Fetal diagnosis and therapy*. 2016;39(3):209-13.

18. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TW. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2018;2(8):610-20.

19. Gandhi M, Strong D, Whitaker B, Petrisli E. A brief overview of clinical significance of blood group antibodies. *Immunohematology*. 2018;33(1):4-6.

20. Martínez Montes AL. Caracterización de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia, ingresados en el servicio de neonatología, Hospital Manuel de Jesus Rivera, en el período 1 Enero-31 Diciembre 2015 [Tesis para optar al título de especialista en pediatría]. Managua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2017.

21. Velásquez García AM, Martínez Z, Mareth R. Comportamiento clínico y de laboratorio en pacientes con Hiperbilirrubinemia secundaria a incompatibilidad de Grupo ABO y/o Rh ingresados en el servicio de Neonatología del Hospital Asunción Juigalpa Enero-Diciembre 2014 [Tesis para optar al título de médico y cirujano]. Managua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua; 2016.
22. Calhoun DA. Postnatal diagnosis and management of hemolytic disease of the fetus and newborn. UpToDate [Internet]. 2018 Abril 11.
23. Cáceres HM. Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido. NEONATOLOGÍA. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 2002. p. 122-8.
24. Taeusch W. BR. Tratado De Neonatologia De Aver: Ed. Harcourt.; 2002.
25. Geaghan S. Diagnostic laboratory technologies for the fetus and neonate with isoimmunization. Semin Perinatol. 2011(35:148-154.).
26. Delaney M, Matthews DC. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. GREAT EXPECTATIONS: HEMATOLOGY IN PREGNANCY. 2015.
27. Brítez C, Samudio-D G. Costo ocasionado por la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad Rh vs costo de la profilaxis. *Pediatr (Asunción)*, . 2007;34(1).
28. López MdR, Rosales LC. Enfermedad hemolítica perinatal. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2000;16(3).
29. Vallejo Lewis VA. Impacto en el diagnóstico temprano de la enfermedad hemolítica del recién nacido en neonatos mayores de 2kg mediante el tamizaje de la bilirrubinas por método transcutáneo. *Pediatr Panamá*. 2018;47(1).
30. Radmacher PG. A modified Bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND-M) algorithm is useful in evaluating severity of jaundice in a resource limited. Radmacher et al *BMC Pediatrics*. 2015;15(28).
31. Johnson L. The Clinical Syndrome of Bilirubin-Induced Neurologic Dysfunction. *Semin Perinatol* 2011;35:101-13.
32. Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2015;30:1-8.

33. de Boer IP ZE, Lopriore E, et al. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. . Am J Obstet Gynecol. 2008;198(1).
34. Rath ME S-WV, Lindenburg I, et al. . Top-up transfusions in neonates with Rh hemolytic disease in relation to exchange transfusions. Vox Sang. . 2010;99:65–70.
35. Ree I, Smits-Wintjens VEJH, al e. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. Expert Review of Hematology. 2017;10(7):607-16,.
36. L. D. Enfermedad hemolítica del recién nacido. Grupos sanguíneos y antígenos de glóbulos rojos: Centro Nacional de Información Biotecnológica (EE. UU.); 2005.
37. Woodgate P, Jardine L. Neonatal jaundice: phototherapy. BMJ clinical evidence. 2015.
38. H. AAoPSo. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004;114:297–316.
39. Woodgate P, Jardine L. Ictericia neonatal: fototerapia BMJ Clin Evid. 2015 3.
40. Dennery P, Seidman D, Stevenson D. Neonatal hyperbilirubinemia. N Engl J Med. 2001;22(344(8)):581-90.
41. Chitty H, al e. Neonatal exchange transfusions in the 21st century: a single hospital study. J Paediatr Child Health. 2013;49(10):825-32. .
42. Gottstein R, Cooke R. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2003;88(1):F6-10.
43. Mehta S, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. J Pediatr. 2005.;147(6).
44. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind trial. Transfusion. 2013;53(4).
45. Álvarez JS. Estudios observacionales para evaluar la efectividad clínica de los medicamentos. Uso de listas-guía para su diseño, análisis e interpretación. Atención primaria. 2005;35(3):156-62.

46. Dosantos MC. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease. *Transfusion Medicine Unit, Neonatology*. 2010;1(1).
47. Valera-Cárdenas R, et al. Inmunoglobulina endovenosa en la enfermedad hemolítica por rh del Neonato. *MedULA*. 2012;20:6-10.
48. McDonnell M, Hannam S, Devane S. Hydrops fetalis due to ABO incompatibility. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 1998;78(3):F220-F1.
49. De Haas M, Thurik F, Koelewijn J, van der Schoot CE. Haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox sanguinis*. 2015;109(2):99-113.
50. Ortiz Nuñez A. Prevalencia y factores de riesgo de la enfermedad hemolítica neonatal por incompatibilidad sanguínea. Hospital Regional 2 IESS Dr. Teodoro Maldonado Carbo 2011-2012 [Tesis para optar al título de especialista en neonatología]. Guayaquil-Ecuador: Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Graduados; 2014.
51. Farro Huamán J, Espinoza I, Del Rosario M. Prevalencia y comorbilidad en recién nacidos a término con incompatibilidad abo en el hospital regional de huacho entre julio 2010 a junio 2011 [Tesis para optar al título de médico cirujano]. Huacho - Perú: Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión; 2012.
52. Covas MdC, Medina MS, Ventura S, Gamero D, Giuliano A, Esandi ME, et al. Enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO y desarrollo de ictericia grave en recién nacidos de término: factores predictivos precoces. *Archivos argentinos de pediatría*. 2009;107(1):16-25.

XIV. ANEXOS

I. Datos generales del recién nacido							
Sexo <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino		Origen de la madre <input type="checkbox"/> Urbano <input type="checkbox"/> Rural		Número de ficha:			
				Fecha de Nacimiento Hora			
Vía del parto <input type="checkbox"/> Vaginal <input type="checkbox"/> Cesárea		Edad gestacional _____ SG		APGAR:		Asfixia <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
Peso al nacer: _____ gms				Días de estancia hospitalaria: _____ días			
II. Datos clínicos del neonato							
Tipo de incompatibilidad <input type="checkbox"/> ABO <input type="checkbox"/> Rh <input type="checkbox"/> Otros		Nivel de ictericia/Kramer al dx I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/>		Síntomas y signos <input type="checkbox"/> Anemia <input type="checkbox"/> Hipotonía <input type="checkbox"/> Fiebre		Síntomas y signos de gravedad <input type="checkbox"/> Hidrops fetal <input type="checkbox"/> Encefalopatía <input type="checkbox"/> Hepatoesplenomegalia	
Deterioro neurológico <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Escala de BIND		COMENTARIOS:			
Diagnósticos del paciente		1.1: <input type="checkbox"/> Pretérmino <input type="checkbox"/> A término <input type="checkbox"/> Postérmino					
		1.2: <input type="checkbox"/> Pequeño <input type="checkbox"/> Adecuado <input type="checkbox"/> Grande					
		2					
		3					
		4					
		5					
Muerte fetal <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Causa de muerte:			Fecha de muerte:		
III. Datos de laboratorio							
Tipo y Rh materno		Tipo y Rh del Recién		Coombs indirecto <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -		Coombs directo <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	
						Extendido periférico	
Parámetro		Ingreso	12 horas	24 horas	48 horas	72 horas	5 días
Bilirrubinas T (mg/dL)							
Bilirrubina D (mg/dL)							
Bilirrubina I (mg/dL)							

Hb (g/dL)						
Hto %						
IV. Tratamiento recibido						
Fototerapia <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Días recibidos _____ días Inicio _____ Final _____	Tipo <input type="checkbox"/> Simple <input type="checkbox"/> Doble <input type="checkbox"/> Casa blanca <input type="checkbox"/> Lámpara azul	Dosis <input type="checkbox"/> Simple <input type="checkbox"/> Intensiva			
Inmunoglobulina IV <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Dosis usada <input type="checkbox"/> 0.5 g/Kg <input type="checkbox"/> 0.75 g/Kg <input type="checkbox"/> 1 g/Kg	<i>Marque la fecha y hora</i> Dosis I _____ Dosis III _____ Dosis III _____	Comentarios			
Exanguinotransfusión <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Número indicaciones <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Complicaciones: Shock Sepsis Reacción de hipersensibilidad Acidosis metabólica ICC				
Fenobarbital: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No		Dosis utilizada				