



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**PEDIATRÍA**

**TÍTULO DE LA TESIS**

“DESCRIPCIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS DEL  
PROCEDIMIENTO DE EXANGUINOTRANSFUSIÓN COMO  
TRATAMIENTO PARA HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL  
SEVERA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN  
EL PERIODO DE ENERO 2015 A DICIEMBRE 2017”.

**PRESENTA:**

**DRA. ILSE MARIANA DE LA ROSA PÉREZ**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI**

**ASESORES METODOLÓGICOS:**

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANILA  
FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO**



Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **TITULO DE LA TESIS:**

“DESCRIPCIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS DEL PROCEDIMIENTO DE EXANGUINOTRANSFUSIÓN COMO TRATAMIENTO PARA HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL SEVERA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO DE ENERO 2015 A DICIEMBRE 2017”.

**DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

**DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

**DR. GABRIEL GUTIÉRREZ MORALES**

ENCARGADO DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

**DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI**

TUTOR DE TESIS

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA**

ASESORA METODOLÓGICA

**FISICO MATEMÁTICO FERNANDO GALVÁN CASTILLO**

ASESOR METODOLÓGICO.

# Índice

<b>Marco teórico</b>	<b>4</b>
Definición del problema de salud a tratar y epidemiología.	4
Fisiopatología	5
Manifestaciones clínicas	8
Diagnóstico	12
Tratamiento	13
Fototerapia	14
Exanguinotransfusión	16
Complicaciones de la hiperbilirrubinemia.	22
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>23</b>
<b>Pregunta de investigación</b>	<b>24</b>
<b>Justificación</b>	<b>24</b>
<b>Objetivos</b>	<b>25</b>
Objetivo general	25
Objetivos específicos	25
<b>Material y método</b>	<b>25</b>
Clasificación de la investigación:	25
Universo de estudio:	25
Variables a investigar:	26
<b>Tamaño de la muestra</b>	<b>32</b>
<b>Análisis estadístico</b>	<b>32</b>
<b>Resultados</b>	<b>32</b>
<b>Discusión</b>	<b>40</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>43</b>
<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>44</b>
<b>Cronograma de actividades</b>	<b>47</b>

## Marco teórico

### **Definición del problema de salud a tratar y epidemiología.**

La ictericia se define como la coloración amarillenta de la piel, escleras y mucosas ocasionada por el depósito de bilirrubina. La palabra ictericia viene del griego “*ikteros*” que significa amarillo, en inglés también es conocida como “*jaundice*” proveniente de la palabra francesa “*jaune*” que significa amarillo.<sup>1</sup> La ictericia neonatal es la patología más común de readmisión en el periodo neonatal. El primer intento por conocer datos epidemiológicos de hiperbilirrubinemia fue Bhutani en 2013 quien estimó que en un periodo de un año 481,000 recién nacidos de término y pretérmino presentaron niveles séricos de bilirrubina mayores a 25 mg/dL, de los cuales 114,000 fallecen y 63,000 sobreviven con secuelas neurológicas. A nivel internacional en 2016 la mortalidad por ictericia neonatal fue de 8 de 100,000 niños menores de 5 años, la mayoría de estas muertes presentándose en el periodo neonatal temprano (primeros 6 días de vida extrauterina).

Aproximadamente el 60% de los recién nacidos de término y 80% de los recién nacidos pretérmino desarrollan ictericia dentro de la primera semana de vida extrauterina, que en ausencia de hemólisis, sepsis, prematuridad o trauma al nacimiento usualmente resuelve dentro de 3-5 días sin complicaciones, no obstante, cuando existe ictericia neonatal severa, esta ocasiona gran morbimortalidad: secuelas neurológicas, parálisis cerebral infantil, dificultades para aprendizaje e incluso sordera, por lo que la identificación temprana de la causa

desencadenante así como su tratamiento es de vital importancia para el pronóstico de calidad de vida del paciente.<sup>2,3</sup>

## **Fisiopatología**

Es imprescindible entender el metabolismo de la bilirrubina para comprender los factores de riesgo que la ocasionan y/o contribuyen a la misma. La bilirrubina aparece a las 14 semanas de gestación y a las 16 semanas de gestación aparece en sangre. La bilirrubina es el producto final de la degradación del grupo Hemo, el cuál se produce por la ruptura de la hemoglobina en 70 a 80% de los casos, de otras hemoproteínas (ej. mioglobina) en 20 a 30% y en menores cantidades algunas enzimas como citocromos y catalasas que contribuyen a la producción de esta. La conversión del grupo hemo a bilirrubina ocurre en el sistema reticuloendotelial de bazo, hígado y médula ósea. Este grupo primero es convertido a biliverdina por la enzima microsomal hemo oxigenasa y posteriormente a bilirrubina no conjugada por la enzima citosólica biliverdina reductasa. La bilirrubina no conjugada es transportada unida a albúmina en el plasma, si las concentraciones de bilirrubina saturan la unión a albúmina, las concentraciones de bilirrubina libre aumentan. La bilirrubina unida a albúmina es transportada al hígado para conjugación y aclaramiento, cuando este complejo entra en contacto con los hepatocitos es transportado dentro de la célula, donde 60% de la bilirrubina se encuentra en el citosol y 25% en microsomas. La ligandina (glutathion S-transferasa) es la enzima responsable de la unión de la bilirrubina dentro de los hepatocitos. Esta enzima tiene concentraciones bajas al nacimiento pero alcanza niveles de actividad similares a los de la edad adulta durante la primera o segunda semana de vida

extrauterina. Existen agentes como el fenobarbital, dexametasona y clofibrato que incrementan su actividad.

Una vez dentro de los hepatocitos la bilirrubina es conjugada con ácido glucurónico en el retículo endoplásmico por medio de la enzima uridin difosfato glucuronil transferasa para formar mono- y diglucuronidos conocidos como bilirrubina conjugada, convirtiéndola en una forma polar que puede ser excretada en la bilis mediante un proceso contra gradiente de concentración siendo dependiente de ATP. Este proceso es saturable: por ejemplo, los barbitúricos pueden incrementarlo al estimular la producción biliar. La actividad de la enzima glucoronil transferasa alcanza niveles de actividad similares a los de la vida adulta dentro del primer o segundo mes postnatal.

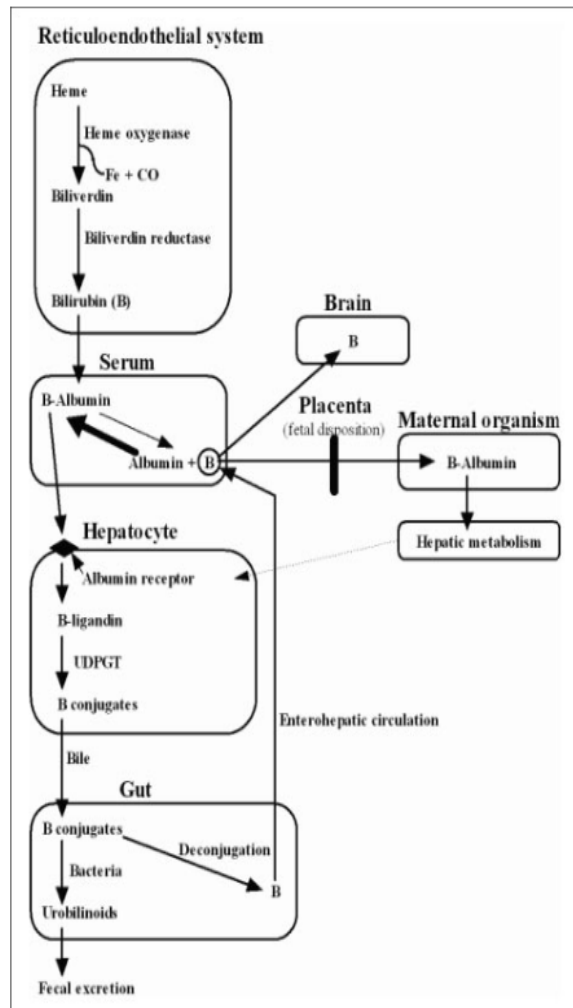
El grupo hemo puede ser excretado directamente en la bilis, sin embargo, este proceso se acompaña de pérdida de hierro. De la misma forma, la biliverdina puede ser excretada en la bilis, por lo que la pregunta del por qué los humanos no excretan biliverdina no tóxica y esta es transformada en bilirrubina potencialmente tóxica, puede contestarse parcialmente por el descubrimiento de que la bilirrubina tiene propiedades antioxidantes en bajas concentraciones ante los radicales libres, además de que esta puede atravesar las membranas placentarias; mientras que la biliverdina necesita de un transportador.

Una vez que la bilirrubina es excretada en la bilis alcanza el intestino donde es metabolizada en urobilinoides por la microbiota intestinal que son eliminados en las heces. No obstante, esta bilirrubina conjugada

puede ser desconjugada por beta glucuronidasas presentes en el borde en cepillo intestinal, siendo reabsorbida en la circulación, proceso conocido como circulación enterohepática. Este último mecanismo es importante en el recién nacido dado que durante los primeros días de vida extrauterina, el neonato tiene una ingesta limitada que puede prolongar el tiempo de tránsito intestinal.

Dado que el feto tiene una hemoglobina estructuralmente diferente a la de la edad posnatal, así como una concentración más alta de hemoglobina, existe un mayor catabolismo del grupo hemo, asociada a una disminución en la captación, pues el neonato es deficiente en ligandina, lo que conlleva a menor conjugación y excreción aunado a un incremento en la circulación enterohepática, todos estos mecanismos contribuyen al desarrollo de ictericia en el neonato.

(Figura 1) <sup>1,4</sup>



**Figura 1.** Metabolismo de bilirrubina



**Obtenido de:** Ruud Hansen TW, Core Concepts: Billirubin Metabolism. Neo Rev. 2010; 11 (6): 316-322

## Manifestaciones clínicas

La ictericia neonatal es detectable visualmente cuando la concentración de bilirrubina total excede 5 a 6 mg/dL. Usualmente la ictericia tiene una progresión cefalocaudal y el valor total de hiperbilirrubinemia de forma clásica se correlaciona con el nivel al cual se observa (zonas de Kramer): cabeza y cuello 5.8 mg/dL, mitad superior del tronco 8.8 mg/dL, mitad inferior del tronco 11.7 mg/dL, brazos y piernas 14.7 mg/dL, plantas y palmas >14.7 mg/dL (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Escala de Kramer

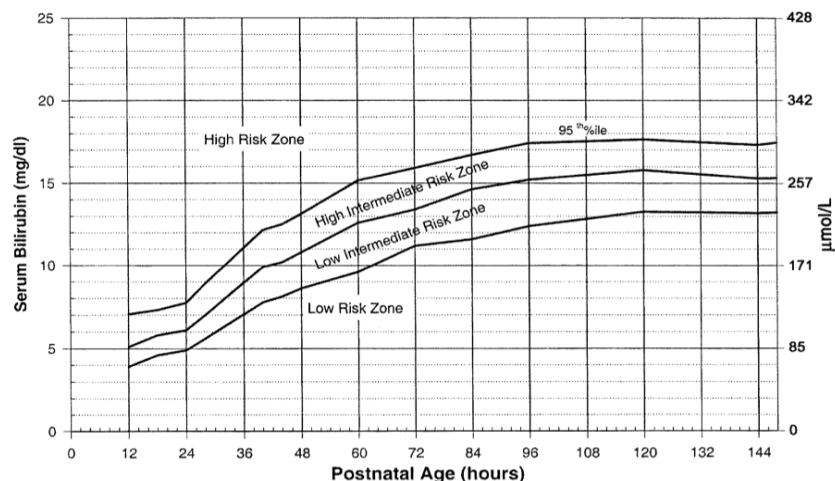
Zona	Definición	Bilirrubinas totales
1	Cabeza y cuello	5.8 mg/dL (100umol/L)
2	Parte superior del tronco hasta el ombligo	8.8 mg/dL (150 umol/L)
3	Parte inferior del tronco inferior desde el ombligo hasta las rodillas	11.7 mg/dL (200 umol/L)
4	Brazos y piernas	14.7 mg/dL (250 umol/L)
5	Plantas y plantas	>14.7 mg/dL (>2500 umol/L)

**Obtenido de:** *Diagnóstico y tratamiento de la ictericia neonatal. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones, México, CENETEC; 2019.*

La inspección visual se debe realizar con el recién nacido desnudo expuesto a luz brillante, de preferencia luz natural, se deben revisar las escleróticas, las encías y la piel, misma que se debe presionar con la intención de “blanquear” la piel y poner en evidencia de forma sencilla el color amarillo de la misma. Se debe tener en cuenta que la estimación visual del grado de ictericia puede llevar a errores en la estimación de los niveles de bilirrubinas. <sup>2</sup>

De acuerdo con la Asociación Americana de Pediatría la hiperbilirrubinemia severa se define como una bilirrubina total arriba del percentil 95 del nomograma de Bhutani en mayores de 35 semanas de gestación de acuerdo con las horas específicas de vida extrauterina. **(Figura 2).**

**Figura 2.** Nomograma de Bhutani.



Las zonas de riesgo son asignadas acorde a percentiles: alta (bilirrubina total  $p > 95$ ), intermedia alta (BT  $p > 75$  pero  $< 95$ ), baja intermedia (BT  $p > 40$  pero  $p < 75$ ) y baja (BT  $p < 40$ ).

**Obtenido de:** *American Academy of Pediatrics, Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics, 2004; 114 (1): 297-316.*

Existen factores de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia severa divididos en mayores y menores:

- Factores de riesgo mayores
  - Niveles de bilirrubina total en zona de alto riesgo
  - Ictericia que aparece en las primeras 24 horas
  - Incompatibilidad ABO o Rh u alguna otra enfermedad hemolítica
  - Edad gestacional entre 35-36 semanas
  - Hermano previo que requirió fototerapia
  - Cefalohematoma o hematomas significativos
  - Lactancia materna exclusiva, particularmente si la técnica no es adecuada o existe pérdida de peso excesiva
  - Raza asiática
  
- Factores de riesgo menores
  - Niveles de bilirrubina total en zona de riesgo intermedio
  - Edad gestacional de 37-38 semanas
  - Ictericia observada antes del alta hospitalaria
  - Neonato macrosómico o hijo de madre diabética
  - Edad materna mayor o igual de 25 años

- Sexo masculino

Así mismo, existen factores que disminuyen el riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa, dentro de los cuales se encuentran:

- niveles de bilirrubina en zona de bajo riesgo;
- edad gestacional mayor o igual a 41 semanas;
- alimentación exclusiva con fórmula infantil;
- raza negra, y;
- egreso hospitalario después de 72 horas. <sup>5</sup>

De acuerdo con las guías “The National Institute for Health and Care Excellence” (NICE), los factores de riesgo para desarrollar hiperbilirrubinemia son:

- edad gestacional menor de 38 semanas;
- hermano previo que desarrolló ictericia que amerito fototerapia;
- intención materna de brindar lactancia materna exclusiva, e;
- ictericia visible en las primeras 24 horas.

Y dentro de los factores de riesgo para desarrollar Kernicterus se encuentran:

- niveles de bilirrubina total por arriba de 20 mg/dL (340 umol/L);
- aumento rápido de niveles de bilirrubinas arriba de 0.5 mg/dL por hora (8.5 umol/L), y;
- manifestaciones clínicas compatibles con encefalopatía bilirrubínica aguda. <sup>6</sup>

## Diagnóstico

Al abordar la hiperbilirrubinemia es importante determinar si es a expensas de la bilirrubina indirecta o directa. Una hiperbilirrubinemia leve a expensas de la bilirrubina indirecta puede tratarse de una ictericia fisiológica por todos los mecanismos adaptativos con los que cursa el neonato. En estos casos, los niveles de bilirrubina raramente exceden los 12 mg/dL, nunca aparece dentro de las primeras 24 horas, usualmente aparece entre el 2º y 4º día posnatal y alcanza un poco dentro del 4º y 5º día, y se resuelve a las dos semanas de vida extrauterina.

Este tipo de ictericia puede traslaparse con el desarrollo de ictericia por seno materno causada principalmente por técnica inadecuada de alimentación y deshidratación observada principalmente en madres primerizas, la cual debe diferenciarse de la ictericia por leche materna, donde existe beta glucoronidasa en la leche materna que incrementa aún más la circulación enterohepática.

Cuando se tiene un inicio antes de las 24 horas, progresión rápida, ictericia persistente > 2 semanas de vida o asociación con otros signos o síntomas se deben descartar obligatoriamente causas patológicas de hiperbilirrubinemia indirecta, dado que concentraciones altas de bilirrubina sin tratamiento pueden ocasionar daño cerebral irreversible con parálisis cerebral, sordera neurosensorial y convulsiones.<sup>1,5</sup>

Ante una ictericia a expensas de bilirrubina indirecta patológica una de las principales causas a descartar es hemólisis, definida como un

aumento en la destrucción de los glóbulos rojos, la cuál puede ser de causa extravascular o intravascular. La hemólisis extravascular es mediada por el sistema retículo endotelial mediante fagocitosis de eritrocitos por macrófagos esplénicos y células de Kupffer; en cambio, en la hemólisis intravascular existe un daño a la membrana celular del glóbulo rojo secundario a factores mecánicos, toxinas o lisis mediada por complemento.

En este último caso, la hemoglobina libre se une de forma irreversible a la proteína plasmática haptoglobina y es transportada al hígado. Si la hemoglobina libre excede la capacidad de captación de haptoglobina se desarrolla hemoglobinemia. Los dímeros de hemoglobina son reabsorbidos en el túbulo proximal renal hasta que la capacidad de absorción es sobrepasada, presentándose clínicamente como coluria.

La hemólisis puede estar mediada o no por autoinmunidad. Dentro de los mecanismos no inmunes los defectos moleculares que afectan la homeostasis de los glóbulos rojos incluidos su forma, contenido de hemoglobina, estabilidad de la membrana o metabólica pueden causar hemólisis.<sup>7</sup>

## **Tratamiento**

La finalidad principal del tratamiento es evitar el kernicterus. Se lleva a cabo principalmente mediante el uso de fototerapia o exanguinotransfusión con base en las guías publicadas por la Asociación Americana de Pediatría en 2004 y el nomograma de Bhutani,

de acuerdo con el nivel de bilirrubina total y las horas de vida extrauterina, así como los factores de riesgo.<sup>5,6</sup> Así mismo existen guías de “The National Institute for Health and Care Excellence” (NICE)<sup>6</sup> para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia actualizadas en 2016. Al usar estas guías se debe graficar la bilirrubina total para determinar si es necesario el inicio del tratamiento.

## **Fototerapia**

La fototerapia funciona mediante dos mecanismos: el primero llamado fotoisomerización que consiste en convertir la bilirrubina en un compuesto soluble en agua llamado lumirrubina, que es capaz de excretarse en orina y bilis sin necesidad de conjugación en el hígado. El segundo es llamado fotooxidación mediante el cual se destruye la molécula de bilirrubina en partes que polares que permiten su excreción sin conjugación.

Para que este efecto suceda se requiere un espectro de luz azul, con longitud de onda de 460 a 490 nm. La eficacia de la fototerapia depende de la irradiancia de la fuente de luz, misma que se mide con un radiómetro en watts/cm<sup>2</sup>. Sin embargo, no existe un método estándar para reportar la dosis de fototerapia en la literatura médica. Al disminuir la distancia entra la fototerapia y el neonato aumenta la irradiancia, por lo que generalmente se recomienda una distancia entre 10 a 15 cm, sin embargo, siempre deben seguirse las recomendaciones del fabricante.

El recién nacido debe encontrarse únicamente con pañal para aumentar la superficie corporal expuesta a la fototerapia y se recomienda se coloque en decúbito supino para disminuir el riesgo de muerte súbita. Según la AAP<sup>5</sup> se pueden colocar a los lados de la cuna ropa blanca o aluminio para aumentar la superficie de fototerapia. Los ojos del recién nacido deben de cubrirse con una venda opaca dado que la luz puede ser tóxica para la retina inmadura. El daño morfológico de la retina se puede presentar dentro de las 12 horas posteriores al inicio de la fototerapia, sobre todo cuando no se usa protección ocular.

Dentro de los efectos a corto plazo se encuentran: interferencia con la interacción entre madre e hijo, deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas, síndrome del bebe bronceado, alteraciones del ritmo cardiaco, alteraciones de la temperatura corporal, quemaduras leves de la piel, *rash* eritematoso, erupciones purpúricas y bulosas, daño a retina, irritabilidad y diarrea. Y dentro de los efectos a largo plazo: nevo melanocítico, cáncer de piel, enfermedades alérgicas, persistencia de conducto arterioso y daño a la retina.

Existen diferentes tipos de luz para aplicar fototerapia entre los que se encuentran: luz azul, luz azul en focos fluorescentes o lámparas de tungsteno-halógeno y mantas de fibra óptica para proporcionar luz-azul verde. Aunque se ha demostrado que la luz azul puede disminuir las concentraciones de bilirrubina, no se recomienda su uso por dificultades en la seguridad de su aplicación y potencial de producir quemaduras solares. Los pacientes con diagnóstico de porfiria o historia familiar de porfiria es una contraindicación absoluta de inicio de fototerapia.



La respuesta máxima a la fototerapia se presenta por lo general entre las primeras 2 a 6 horas de su inicio. Se debe iniciar fototerapia intensiva cuando los niveles de bilirrubina total suben 0.5 mg/dL por hora a pesar de la fototerapia o los niveles se encuentran 3 mg/dL por debajo del rango de exanguinotransfusión después de 72 horas de iniciada la fototerapia. Con fototerapia estándar existe un decremento del 6-20% en las primeras 24 horas y con fototerapia intensiva un decremento de 30 a 40% después de 24 horas. Se puede suspender cuando el nivel de bilirrubinas disminuye por debajo de 13 a 14 mg/dL. Se considera que la fototerapia fracasó cuando se presentan dos incrementos sucesivos en los controles de bilirrubinas séricas después del inicio de la fototerapia o que el nivel de bilirrubinas alcance el nivel donde esté indicado realizar exanguinotransfusión.<sup>2,5,6,8</sup>

## **Exanguinotransfusión**

La exanguinotransfusión fue el primer procedimiento que tuvo éxito en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia grave, desde su introducción en 1940 ha disminuido la mortalidad atribuida a la enfermedad hemolítica y prevenir el desarrollo de encefalopatía bilirrubínica. Es un procedimiento que tiene la finalidad de eliminar rápidamente de la circulación la bilirrubina y los anticuerpos circulantes y eritrocitos sensibilizados que contribuyan a la hemólisis. Su uso ha disminuido a lo largo de los años dada la disminución en la frecuencia de la enfermedad hemolítica. En un estudio realizado en Cincinnati, Ohio, Estados Unidos, se reportaron 32 procedimientos por semana en 1960,

doscientos procedimientos por año en 1970, y uno a dos procedimientos por año en el 2016. <sup>2, 9-11</sup>

El procedimiento consiste en tomar pequeños volúmenes de sangre del recién nacido y sustituirlas por la misma cantidad de sangre de un donador a través de uno o dos catéteres centrales hasta que el volumen de sangre del recién nacido se haya sustituido dos veces. Debe realizarse preferentemente en una unidad de cuidados intensivos neonatales por personal médico capacitado. Su realización está indicada cuando los niveles de bilirrubina total se encuentran en niveles de exanguinotransfusión según las guías de la Asociación Americana de Pediatría o las guías NICE o cuando existan datos clínicos de encefalopatía bilirrubínica aguda aunque el nivel de bilirrubina se encuentre en rangos de fototerapia. El recién nacido debe encontrarse hemodinámicamente estable para realizar el procedimiento.

#### Procedimiento:

1. Se debe explicar ampliamente el procedimiento a los padres así como resolver todas las dudas que surjan y obtener el consentimiento informado de los mismos.
2. Monitorizar al paciente
3. La necesidad de exanguinotransfusión es una urgencia médica y debe de realizarse lo más pronto posible, durante la preparación el recién nacido debe de recibir fototerapia intensiva.
4. Colocar un acceso intravenoso, dentro de las opciones se encuentran:

- a. catéter umbilical venoso que se sitúe en la vena cava inferior antes de su unión con la aurícula derecha, ó
- b. catéter umbilical venoso y arterial, ó
- c. catéter venoso localizado en una vena periférica o en una vena central. El uso de vías periféricas reduce los riesgos de infección, complicaciones del uso de vasos centrales y reduce el tiempo de iniciar el procedimiento médico de emergencia. Sin embargo, el mantenimiento de una vía periférica puede ser difícil particularmente en recién nacidos vigorosos.

5. Calcular el doble volumen necesario de la siguiente manera:

Recién nacido pretérmino: 90-100 ml por kg de peso \* 2

Recién nacido término: 80 ml por kg de peso \*2

Con este volumen se reemplaza aproximadamente el 85% del volumen sanguíneo del recién nacido, ocasionando una disminución del 45 al 50% del nivel de bilirrubinas séricas respecto a la medición al inicio del procedimiento. El realizar el recambio con doble volumen aumenta la eficacia, ya que se recambia aproximadamente el 60% del volumen sanguíneo cuando se realiza un solo recambio, así mismo, disminuye la posibilidad de requerir una segunda exanguinotransfusión.

6. La sangre del donador debe ser de preferencia <5 días de su obtención para disminuir el riesgo de hiperkalemia y trombocitopenia. El citrato usado para su conservación puede ocasionar hipocalcemia e hipomagnesemia. Se debe solicitar sangre total reconstituida, leucodepletada e irradiada,

considerando el grupo y Rh materno, así como grupo del recién nacido. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Elección del grupo y Rh para la sangre del donante.

Grupo sanguíneo materno	Grupo sanguíneo del recién nacido	Grupo sanguíneo del donante
O	O,A,B o AB	O
A, B o AB	O,A,B o AB	Grupo sanguíneo del recién nacido u O
Rh negativo	Rh negativo o positivo	Rh negativo

**Obtenido de:** Murki S, Kumar P. Blood exchange transfusion for infants with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Perinatol.* 2011; 35: 175-184.

7. Se recomienda usar el siguiente volumen en cada alícuota según el peso del recién nacido:
  - a. Peso < 850 gramos: 1 a 3 ml
  - b. Peso 850 - 1490 gramos: 5 ml
  - c. Peso 1500 - 2500 gramos: 10 ml
  - d. Peso > 2500 gramos: 15 a 20 ml

De acuerdo con el volumen necesario se debe calcular el número de ciclos necesarios para realizar el doble recambio de volumen.

8. La velocidad de extracción e introducción sanguínea se debe realizar de 2-3 ml/kg/minuto. Con esto se calcula que la duración del procedimiento sea de 1-2 horas.

9. Se debe contar con personal de apoyo durante el procedimiento, abrir una hoja de registro específica para el procedimiento donde se registre la hora de inicio y término, número de alícuotas y signos vitales durante el procedimiento.
10. Se debe identificar correctamente al paciente antes de iniciar el procedimiento, así como verificar el tipo de sangre y fecha de recolección del concentrado eritrocitario a transfundir.
11. Durante todo el procedimiento se debe usar técnica aséptica, se debe extraer los ml específicos de cada alícuota e introducir el mismo volumen de la sangre del donante, la cual debe ser previamente calentada para evitar hipotermia.
12. Se puede utilizar la primera y alícuota extraída para enviar niveles de bilirrubinas y otros laboratorios necesarios.
13. Los niveles séricos de glucosa se deben monitorizar antes, a la mitad y después del procedimiento como mínimo. Medir al término de la exanguinotransfusión los niveles de calcio sérico, en caso de hipocalcemia indicar tratamiento sustitutivo. No se debe usar de forma rutinaria albúmina y/o calcio durante la exanguinotransfusión ya que no se encontraron estudios que sustenten su beneficio, sin embargo, en neonatos enfermos se puede considerar 1-2 ml por kg de gluconato de calcio después de 50-100 ml de sangre transfundida.
14. Después de finalizado el procedimiento el recién nacido debe continuar con fototerapia. <sup>2,5,6,12-15</sup>

Dentro de los predictores para la necesidad de exanguinotransfusiones repetidas se encuentran: nivel de bilirrubina total mayor o igual a 30

mg/dL y datos de encefalopatía bilirrubínica aguda.<sup>15</sup> Actualmente existen métodos completamente automatizados para realizar exanguinotransfusión que tienen la ventaja de inducir menores fluctuaciones en la presión arterial del recién nacido, mismas que pueden afectar el flujo sanguíneo cerebral y causar hemorragia ventricular en prematuros o recién nacidos enfermos, así como afectar en el sistema gastrointestinal, por lo que al introducir la sangre a una velocidad constante, disminuyen estas fluctuaciones en el volumen sanguíneo y presión sanguínea. Sin embargo, los estudios al respecto en la literatura no son concluyentes<sup>16</sup>

La exanguinotransfusión no es un procedimiento inocuo y puede asociarse a complicaciones:

- Metabólicas: Hiperkalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipernatremia, acidosis, hipoglucemia
- Cardiovasculares: Arritmias, bradicardia, sobrecarga hídrica, paro cardiorespiratorio, embolismo aéreo, muerte.
- Pulmonares: apnea.
- Hematológicas: Trombocitopenia, trombosis de la vena porta.
- Infecciosas: Sepsis, infección asociada a catéter, celulitis en área de inserción del acceso venoso.
- Gastrointestinales: Enterocolitis necrosante
- Neurológicas: Hemorragia intraventricular, convulsiones.
- De otras características: hipotermia o hipertermia,<sup>17-20</sup>

## **Complicaciones de la hiperbilirrubinemia.**

La bilirrubina no conjugada es potencialmente tóxica para el sistema nervioso central. El riesgo es determinado principalmente por la concentración de bilirrubina no conjugada y pH sanguíneo. La bilirrubina no conjugada entra en el cerebro cuando la capacidad de unión a la albúmina es sobrepasada o existen sustancias que desplazan a la misma como las sulfonamidas, esta se deposita de forma preferente en los ganglios basales del cerebro, especialmente el globo pálido, y núcleo subtalámico así como núcleos del tallo cerebral (núcleo coclear, colículo inferior, complejo olivar superior), cerebelo, principalmente las células de Purkinje y el hipocampo.

Clásicamente se ha usado el término de kernicterus para definir el hallazgo histopatológico de depósito de bilirrubina en ganglios basales, no obstante, actualmente es usado también para describir sus hallazgos clínicos asociados. El kernicterus ocurre en más del 50% de los recién nacidos que presentan niveles mayores a 30 mg/dL, pero ocurre raramente cuando los niveles son menores de 20 mg/dL.

La expresión clásica del kernicterus puede ser dividida en aguda y crónica.

Encefalopatía bilirrubínica aguda. Se manifiesta como anorexia, letargia, hipotonía o hipertonia, llanto agudo, retrocolis, opistótonos, signo del sol naciente, fiebre y convulsiones. Se describen 3 fases: inicial, intermedia y avanzada, las cuales se pueden identificar con el *score* de disfunción neurológica inducida por bilirrubina.

Encefalopatía bilirrubínica crónica. Es una tétrada clínica que consiste en:

1. Desorden del movimiento como distonía, atetosis, espasticidad y/o hipotonía ocasionado por alteración en los ganglios basales.
2. Disfunción auditiva caracterizada por sordera, pérdida auditiva o neuropatía auditiva (también llamada disincronía auditiva), ocasionada por alteraciones en los núcleos auditivos del tallo.
3. Alteración oculomotora, principalmente estrabismo y parálisis de la mirada, especialmente parálisis hacia arriba de la mirada ocasionado por alteraciones en núcleos del tallo oculomotores.
4. Hipoplasia dental de los dientes deciduales.<sup>21-24</sup>

## **Planteamiento del problema**

La ictericia neonatal es una de las principales patologías que ocasionan morbimortalidad en los recién nacidos. En 2019, según datos de la Organización Mundial de la Salud, el 47% de las muertes en menores de 5 años ocurrieron durante el periodo neonatal, de las cuales un tercio se produjeron en las primeras 24 horas y tres cuartas partes en la primera semana de vida. Aproximadamente el 60% de los recién nacidos de término y el 80% de los nacidos pretérmino desarrollarán ictericia en la primera semana de vida. A nivel internacional en 2016 la mortalidad por ictericia neonatal fue de 8 de 100,000 niños menores de 5 años y desde 1990 ocupa el lugar 16 de las 100 causas de mortalidad en menores de 5 años. De los niños que desarrollan ictericia, aproximadamente el 2% presentan cifras de bilirrubina total > 20 mg/dL



con el riesgo aumentado de desarrollar encefalopatía bilirrubínica aguda y crónica, aumentando los costos al sistema de salud.

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la frecuencia de exanguinotransfusión en neonatos con ictericia patológica y cuáles son los eventos adversos relacionados al procedimiento neonatos del Instituto Nacional de Pediatría?

## **Justificación**

Desde su introducción en 1940, el procedimiento de exanguinotransfusión ha pasado por varios cambios. Diversos estudios realizados en países desarrollados, reportan una disminución en la realización del procedimiento de exanguinotransfusión, llegando a realizar únicamente 2 procedimientos por año, sin embargo, en países como México, la realidad es otra, dado que el pobre control prenatal y falta de acceso a recursos médicos que se viven en diversas partes del país hacen que este procedimiento sea mucho más frecuente que lo reportado en la literatura internacional, es por esto que nos planteamos analizar la eficacia y efectos adversos relacionados con el procedimiento, pues los estudios sobre el tema fueron llevados a cabo aproximadamente hace 10 años, siendo necesario la actualización de la información debido a las mejoras que se han realizado en las Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales ocurridas en los últimos años pueden impactar en la eficacia, así como en la prevalencia de los eventos adversos relacionados con el procedimiento.

# Objetivos

## Objetivo general

Establecer la frecuencia de exanguinotransfusión en neonatos con ictericia patológica y los eventos adversos del procedimiento en pacientes neonatos del Instituto Nacional de Pediatría

## Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas y demográficas de los recién nacidos sometidos a exanguinotransfusión.
2. Describir los factores de riesgo presentes para hiperbilirrubinemia de acuerdo con la Asociación Americana de Pediatría
3. Describir las etiologías más frecuentes que ocasionan hiperbilirrubinemia severa en el recién nacido.
4. Describir el porcentaje de disminución del nivel de bilirrubina total después de la exanguinotransfusión
5. Describir las causas más frecuentes de indicación de exanguinotransfusión.

# Material y método

## Clasificación de la investigación:

Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

## Universo de estudio:

- Criterios de inclusión:
  1. Edad de vida de 0 a 28 días

2. Pacientes que se hayan sometido al procedimiento de exanguinotransfusión
  3. Ingreso al servicio de neonatología para su tratamiento.
  4. Diagnóstico de hiperbilirrubinemia indirecta
  5. Pacientes en los que se haya realizado medición de bilirrubina total sérica antes y después del procedimiento.
- Criterios de exclusión:
1. Pacientes que presenten hiperbilirrubinemia directa únicamente
  2. Realización de exanguinotransfusión fuera del servicio de neonatología

### **Variables a investigar:**

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Medición de la variable</b>
Sexo	Es el conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.	Variable cualitativa dicotómica	1= Masculino 2= Femenino
Fecha de nacimiento	Fecha en que fue registrado el nacimiento.	Variable cuantitativa continua	Fecha de nacimiento en el siguiente formato dd/mm/aa
Edad al procedimiento	Tiempo transcurrido en días desde la fecha de nacimiento.	Variable cuantitativa continua	Días de vida extrauterina
Fecha de procedimiento	Fecha en que fue realizado el procedimiento de exanguinotransfusión.	Variable cualitativa	Fecha de realización del procedimiento en el siguiente formato dd/mm/aaaa
Edad gestacional	Tiempo transcurrido en semanas y días desde el primer día de la	Variable cuantitativa	Semanas de gestación completas

	fecha de última menstruación hasta el momento del nacimiento. En caso de no contar con fecha de última menstruación confiable se considerará USG de primer trimestre o estimación por Capurro al nacimiento.		
Peso al nacimiento	Peso en gramos al nacimiento percentilado con las gráficas de crecimiento (Jurado García en pacientes de término y Fenton en pacientes pretérmino).	Variable cuantitativa	Peso en gramos
Factores de riesgo mayores	Presencia de factores de riesgo mayores de acuerdo con la Asociación Americana de Pediatría	Variable cualitativa	0= Ninguno 1= Niveles de bilirrubina total en zona de alto riesgo 2= Ictericia que aparece en las primeras 24 horas 3= Incompatibilidad ABO o Rh u alguna otra enfermedad hemolítica 4= Edad gestacional entre 35-36 semanas 5= Hermano previo que requirió fototerapia 6= Cefalohematoma o hematomas significativos 7= Lactancia materna exclusiva, particularmente si la técnica no es adecuada o existe pérdida de peso excesiva 8= Raza asiática
Factores de riesgo menores	Presencia de factores de riesgo menores de acuerdo con la Asociación Americana de Pediatría	Variable cualitativa	0= Ninguno 1= Niveles de bilirrubina total en zona de riesgo intermedio 2= Edad gestacional de 37-38 semanas 3= Ictericia observada antes del alta hospitalaria

			<p>4= Neonato macrosómico o hijo de madre diabética</p> <p>5= Edad materna mayor o igual de 25 años</p> <p>6= Sexo masculino</p>
Nivel de bilirrubina total al inicio del procedimiento	Valor de bilirrubina total antes de iniciar el procedimiento de exanguinotransfusión	Variable cuantitativa continua	Nivel de bilirrubina total al inicio del procedimiento en mg/dL
Nivel de bilirrubina total al término del procedimiento	Valor de bilirrubina total después de finalizar el procedimiento de exanguinotransfusión	Variable cuantitativa continua	Nivel de bilirrubina total al término del procedimiento en mg/dL
Causa de hiperbilirrubinemia	Etiología que desencadena la hiperbilirrubinemia.	Variable cualitativa	<p>1= Incompatibilidad Rh</p> <p>2= Incompatibilidad ABO.</p> <p>3= Otras causas de hemólisis</p> <p>4= No hemolítica</p> <p>5= Incompatibilidad ABO y Rh</p>
Indicación de exanguinotransfusión	Indicación médica que justifica la realización del procedimiento de exanguinotransfusión.	Variable cualitativa	<p>1= Nivel de bilirrubina en rangos de exanguinotransfusión</p> <p>2= Datos de encefalopatía bilirrubínica aguda evidenciado por escala BIND, con un puntaje mayor o igual a 3 puntos.</p>
Número de exanguinotransfusión	Número de procedimientos realizados al mismo paciente durante su estancia intrahospitalaria	Variable cuantitativa	Número de exanguinotransfusiones realizadas
Comorbilidades	Otras enfermedades asociadas a la hiperbilirrubinemia	Variable cualitativa	<p>Se registrará: ninguna o la comorbilidad que presenta el paciente</p> <p>0 = Ninguna</p> <p>Especificar otros</p>
Potasio sérico	Valores de potasio registrados antes del procedimiento y dentro de los primeros 7 días después de realizado el procedimiento.	Variable cualitativa	Niveles de potasio sérico previos y posterior al procedimiento
Magnesio sérico	Valores de magnesio registrados antes del procedimiento y dentro	Variable cualitativa	Niveles de magnesio sérico previos y posterior al procedimiento

	de los primeros 7 días después de realizado el procedimiento.		
Sodio sérico	Valores de sodio registrados antes del procedimiento y dentro de los primeros 7 días después de realizado el procedimiento.	Variable cualitativa	Niveles de sodio sérico previos y posterior al procedimiento
Glucosa sérica	Valores de glucosa registrados antes del procedimiento y dentro de los primeros 7 días después de realizado el procedimiento.	Variable cualitativa	Niveles de glucosa sérica previos y posterior al procedimiento
pH sanguíneo	Valores de pH registrados antes del procedimiento y dentro de los primeros 7 días después de realizado el procedimiento.	Variable cualitativa	Niveles de pH previos y posterior al procedimiento
Arritmia	Alteración del ritmo cardiaco registrado dentro de los primeros 7 días después de realizado el procedimiento.	Variable cualitativa	0 = No 1= Si
Frecuencia cardiaca	Frecuencia cardiaca registrada durante el procedimiento	Variable cualitativa	0 = No 1= Si
Sobrecarga hídrica	Presencia de edema, estertores de nueva aparición, edema palpebral y/o en miembros inferiores registrado dentro de los primeros 7 días después de realizado el procedimiento.	Variable cualitativa	0 = No 1= Si
Paro cardiorrespiratorio	Frecuencia cardiaca < 60 lpm registrada durante el procedimiento y/o dentro de los primeros 7 días después de realizado el procedimiento.	Variable cualitativa	0 = No 1= Si
Embolismo aéreo	Presencia de aire en la circulación venosa que impide el flujo adecuado de la sangre registrada dentro de los primeros 7 días después de realizado el procedimiento.	Variable cualitativa	0 = No 1= Si

Apnea	Ausencia de respiración por 20 segundos registrada durante el procedimiento o dentro de los primeros 7 días después de realizado el procedimiento.	Variable cualitativa	0 = No 1= Si
Plaquetas	Número de plaquetas registrado antes del procedimiento y dentro de los primeros 7 días después de realizado el procedimiento.	Variable cualitativa	Número de plaquetas previos y posterior al procedimiento
Trombosis de la vena porta	Obstrucción de la vena porta por un coágulo demostrado por ultrasonografía doppler registrada dentro de los primeros 7 días después de realizado el procedimiento.	Variable cualitativa	0= No 1= Si
Sepsis	Síndrome asociado a una infección sistémica grave caracterizado por una disregulación del sistema inmune y datos de respuesta inflamatoria sistémica registrado dentro de los primeros 7 días después de realizado el procedimiento.	Variable cualitativa	0 = No 1= Si
Infección asociada a catéter	Bacteriemia o fungemia en un paciente con un dispositivo vascular con uno o más hemocultivos periféricos positivos. asociado a manifestaciones clínicas de infección registrada dentro de los primeros 7 días después de realizado el procedimiento.	Variable cualitativa	0 = No 1= Si
Celulitis	Presencia de edema, eritema, aumento de temperatura local en el área de inserción de la vía venosa o en su trayecto registrada dentro de los primeros	Variable cualitativa	0 = No 1= Si

	7 días después de realizado el procedimiento.		
Enterocolitis necrosante	Enfermedad gastrointestinal caracterizada por necrosis de la mucosa intestinal asociada a inflamación y presencia de gas en la pared intestinal registrada dentro de los primeros 7 días después de realizado el procedimiento.	Variable cualitativa	0 = No 1= Si
Hemorragia intraventricular	Datos de hemorragia intraventricular reportados en USG transfontanelar registrada dentro de los primeros 7 días después de realizado el procedimiento.	Variable cualitativa	0 = No 1= Si
Convulsiones	Descargas eléctricas anormales del sistema nervioso central que pueden manifestarse por actividad muscular anormal, movimientos estereotipados o alteraciones neurovegetativas registradas dentro de los primeros 7 días después de realizado el procedimiento.	Variable cualitativa	0 = No 1= Si
Fiebre o hipotermia	Temperatura corporal >38°C registrada durante el procedimiento	Variable cualitativa	Temperatura registrada durante el procedimiento
Hipotermia	Temperatura corporal <35°C registrada durante el procedimiento	Variable cualitativa	Temperatura registrada durante el procedimiento



## Tamaño de la muestra

Muestreo por conveniencia de todos los expedientes de pacientes egresados del 1° enero del 2015 al 31 de diciembre del 2017 que se hayan sometido al procedimiento de exanguinotransfusión para obtener los datos deseados.

## Análisis estadístico

Se realizó la base de datos en el programa Microsoft Excel que posteriormente se exportó al programa SPSS Statistic V 26 para macOs, donde se validan los datos y posteriormente se elaboró el análisis descriptivo, en donde las variables categóricas se analizaron a través de frecuencias y porcentajes, así como construcción de tablas de frecuencias. Las variables cuantitativas con distribución normal se analizaron con promedio y desviación estándar y aquellas sin distribución normal con mediana, valor mínimo y máximo. A su vez se conformaron grupos para su reporte dependiendo del grado de eventos adversos que se encontraron en el análisis.

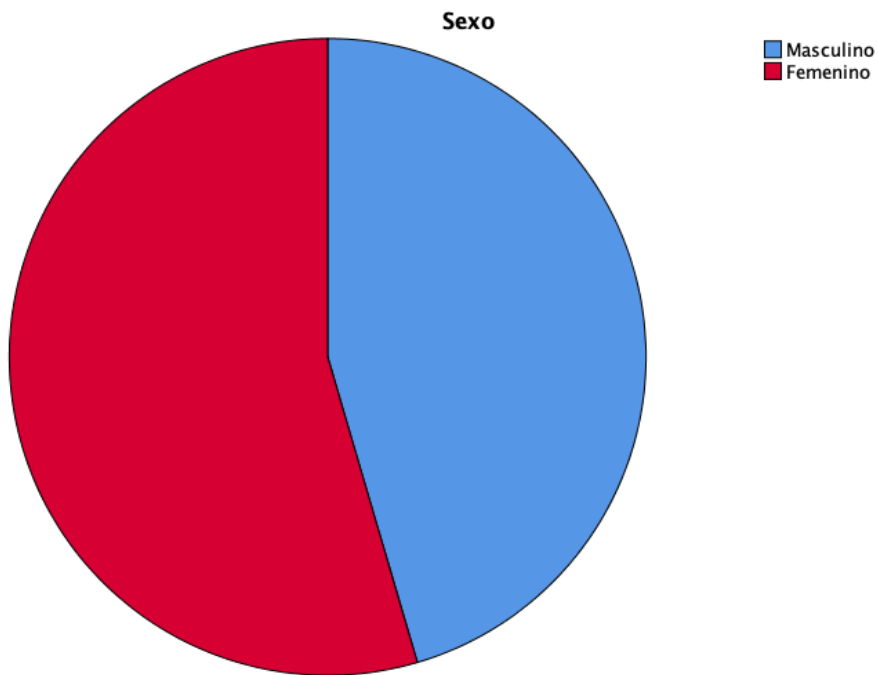
## Resultados

Se realizó una búsqueda en todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de ictericia neonatal y diagnósticos relacionados, incluyendo los siguientes códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10): P550, P551, P559, P570, P579, P583, P585, P588, P589, P590, P592, P593, P598 y P599 en el periodo de enero 2015 a diciembre 2017, se encontraron 261 pacientes con dicho diagnóstico, de los cuales 75 requirieron la realización de

exanguinotransfusión como tratamiento, representando el 28.7%. De estos 75 pacientes se excluyeron del análisis 7 pacientes dado que el procedimiento de exanguinotransfusión fue realizado fuera del servicio de neonatología, 1 por presentar edad de 39 días cuando se le realizó el procedimiento y 1 por no contar con medición de bilirrubina total posterior a la realización de exanguinotransfusión debido a defunción durante el procedimiento, quedando 66 pacientes para el análisis estadístico.

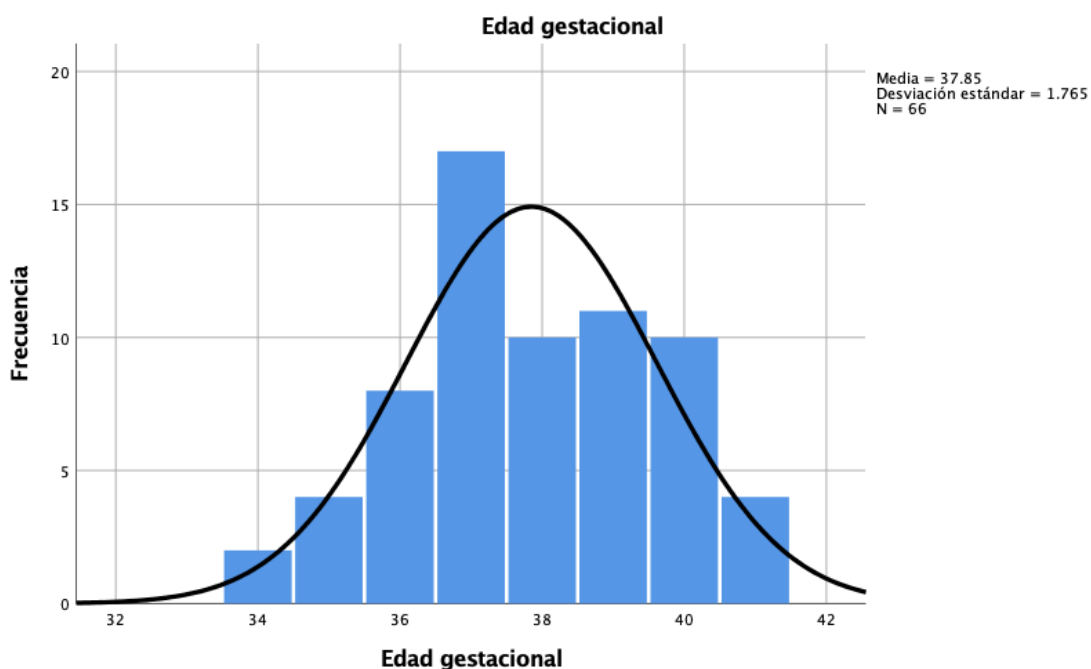
De estos últimos el 45.5% fue del sexo masculino y el 54.5% del sexo femenino (**Gráfico 1**).

**Gráfico 1. Distribución del sexo**



La edad mínima fue de 2 días y la máxima fue de 25 días, siendo la edad promedio de realización del procedimiento 7.8 días. En cuanto a la edad gestacional, la edad mínima fue 34 semanas de gestación y la máxima 41 semanas de gestación, siendo el 21.2% pacientes prematuros (menores a 37 semanas de gestación) y el promedio de edad gestacional de 37 semanas de gestación (**Gráfico 2**). Por otra parte, el peso al nacimiento más bajo fue 2,100 gramos y el más alto 3,900 gramos, con un promedio de 2,945 gramos.

**Gráfico 2. Edad gestacional**



Los factores de riesgo se clasificaron en mayores y menores según la Asociación Americana de Pediatría (AAP)<sup>5</sup>, dentro de los mayores el 100% presentaron niveles de bilirrubina total en zona de alto riesgo, el 62.1% presentó lactancia materna exclusiva, particularmente con técnica no adecuada o pérdida de peso excesiva, el 19.7% presentaron

ictericia que aparece en las primeras 24 horas de vida e igualmente el 19.7% presentó edad gestacional entre 35 y 36 semanas de gestación, cabe mencionar que la AAP no incluye en sus factores de riesgo aquellos pacientes prematuros menores de 35 semanas de gestación, el 18.2% presentó incompatibilidad ABO o Rh o alguna otra enfermedad hemolítica, el 6% presento cefalohematoma o hematomas significativos y solo 3% contaba con el antecedente de hermano previo que requirió fototerapia (**Tabla 3**).

**Tabla 3. Factores de riesgo mayores según la Asociación Americana de Pediatría (AAP).**

**Factores de riesgo mayores según la AAP**

		Respuestas		Porcentaje de casos
		N	Porcentaje	
Factores de riesgo mayores según la AAP <sup>a</sup>	Niveles de bilirrubina total en zona de alto riesgo	66	43.7%	100.0%
	Ictericia que aparece en las primeras 24 horas	13	8.6%	19.7%
	Incompatibilidad ABO o Rh u alguna otra enfermedad hemolítica	12	7.9%	18.2%
	Edad gestacional entre 35-36 semanas	13	8.6%	19.7%
	Hermano previo que requirió fototerapia	2	1.3%	3.0%
	Cefalohematoma o hematomas significativos	4	2.6%	6.1%
	Lactancia materna exclusiva, particularmente si la técnica no es adecuada o existe pérdida de peso excesiva	41	27.2%	62.1%
<b>Total</b>		<b>151</b>	<b>100.0%</b>	<b>228.8%</b>

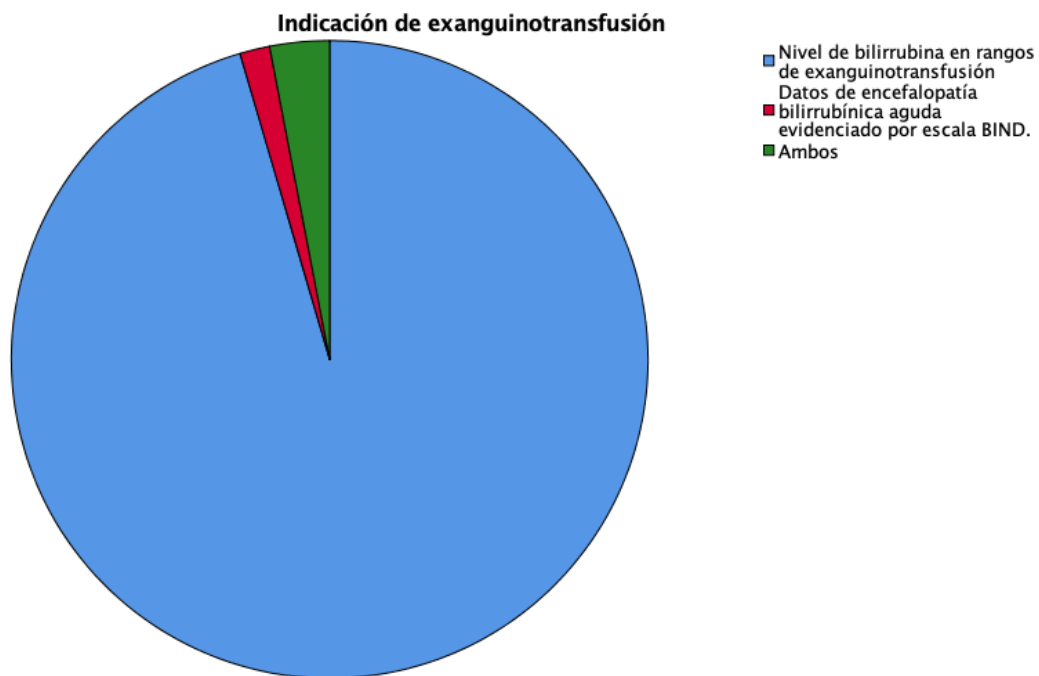
Por otro lado, de los factores de riesgo menores el más frecuente fue la edad materna mayor o igual de 25 años representando el 58.6% de los casos, el sexo masculino estuvo presente en 52.6%, la edad gestacional de 37-38 semanas de gestación en 43.9%, la ictericia observada antes del alta hospitalaria en el 17.5% y neonato macrosómico o hijo de madre diabética estuvo presente en 1.8% (**Tabla 4**). Dentro de las comorbilidades reportadas se encontraron 3 pacientes con trisomía 21, 3 pacientes con cardiopatía congénita, uno de ellos con canal auriculoventricular, uno con comunicación interventricular (CIV) y uno con comunicación interauricular (CIA), CIV y persistencia del conducto arterioso (PCA), un paciente con lesión de plexo braquial, un paciente con onfalitis y un paciente fue diagnosticado con galactosemia clásica posteriormente.

**Tabla 4. Factores de riesgo menores según la Asociación Americana de Pediatría (AAP).**

		Respuestas		Porcentaje de casos
		N	Porcentaje	
Factores de riesgo menores según la AAP <sup>a</sup>	Edad gestacional de 37-38 semanas	25	25.0%	43.9%
	Ictericia observada antes del alta hospitalaria	10	10.0%	17.5%
	Neonato macrosómico o hijo de madre diabética	1	1.0%	1.8%
	Edad materna mayor o igual de 25 años	34	34.0%	59.6%
	Sexo masculino	30	30.0%	52.6%
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100.0%</b>	<b>175.4%</b>	

De los 66 pacientes, en el 95.5% la indicación de exanguinotransfusión fue los niveles de bilirrubina en rangos de exanguinotransfusión según las gráficas de la Asociación Americana de Pediatría, en el 3% la indicación fue tanto el nivel de bilirrubina, así como datos de encefalopatía bilirrubinica aguda evidenciado por escala BIND (*Bilirubin-Induced Neurologic Dysfunction*) y sólo en el 1.5% la indicación fue únicamente los datos de encefalopatía bilirrubinica aguda por escala BIND (**Gráfica 3**).

**Gráfico 3. Indicación de exanguinotransfusión**

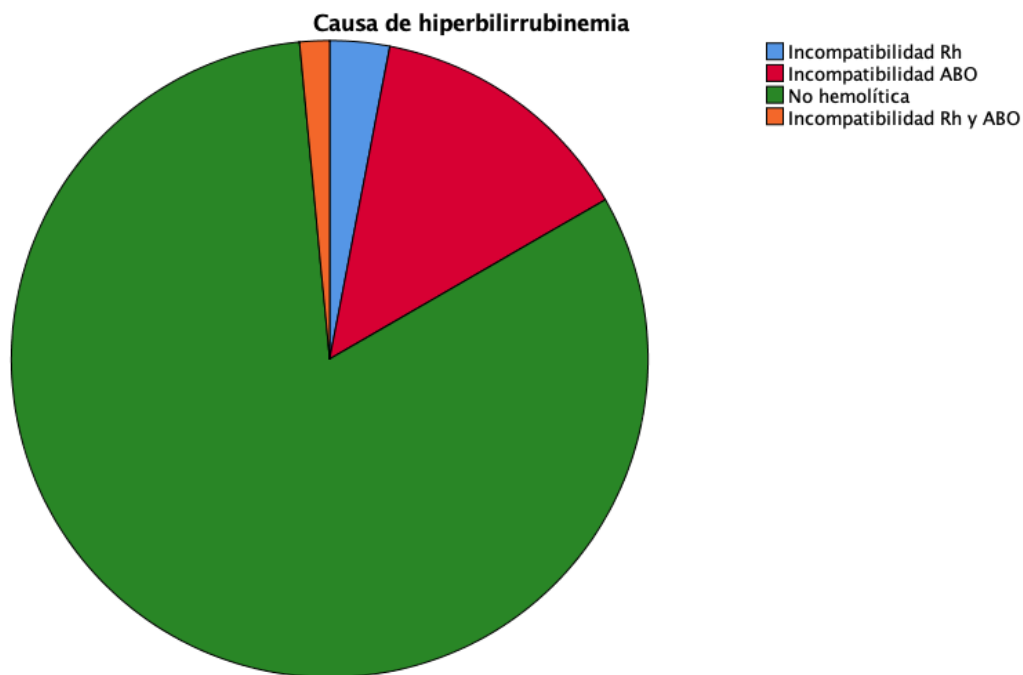


El 97% de los pacientes sólo requirieron la realización de una exanguinotransfusión y solamente el 3% (2 pacientes) requirieron la realización de una segunda exanguinotransfusión por permanecer en niveles de exanguinotransfusión posterior a la realización del primer

procedimiento. Después del procedimiento la disminución promedio de las cifras de bilirrubina fue del 39%, con una disminución mínima del 15.8% (4.1 mg/dL) y una máxima de 76% (22.9 mg/dL).

Respecto a las causas de hiperbilirrubinemia, la causa mas frecuente fue no hemolítica con el 81.8% de los casos, por otra parte, dentro de las causas hemolíticas la más frecuente fue la incompatibilidad ABO con el 13.6%, la incompatibilidad Rh representó el 3% y únicamente el 1.5% presento tanto incompatibilidad ABO y Rh (**Gráfico 4**).

**Gráfica 4. Causa de hiperbilirrubinemia**



Por último, en cuanto a los eventos adversos, el 7.6% de los pacientes tuvieron hiponatremia (sodio menor de 135 mg/dL antes del inicio del procedimiento), este porcentaje aumentó al 28.6% posterior a la

realización de exanguinotransfusión. Por el contrario, el el 37.9% presentaron hipernatremia (sodio mayor a 145 mg/dL) al inicio del procedimiento, porcentaje que disminuyó a 12.5% posterior al mismo. El 4.5% presentó hipokalemia (potasio menor a 3.5 mg/dL) previo al procedimiento, porcentaje que aumentó a 38.6% posterior al procedimiento. Por otro lado, sólo el 1.5% presentó hiperkalemia (potasio mayor a 5.9 mg/dL) previo al procedimiento comparado con el 0.8% posterior al procedimiento. Al inicio del procedimiento ningún paciente presentó hipomagnesemia (magnesio menor a 1.6 mg/dL), sin embargo, posterior al procedimiento el 3.4% presentaron dicho diagnóstico. Así mismo, al inicio del procedimiento ningún paciente presentó hipermagnesemia (magnesio mayor a 2.4 mg/dL), no obstante, posterior al mismo el 4.4% la presentaron. Respecto a la hipocalcemia (calcio sérico menor a 7.6 mg/dL o calcio ionizado menor a 3.9 mg/dL) al inicio de procedimiento únicamente la presentó el 6.4% de los pacientes, porcentaje que disminuyó al 4% posterior al procedimiento, sin embargo, el 1.4% presentó hipercalcemia previo al inicio del procedimiento (calcio sérico mayor a 10.4 mg/dL o calcio ionizado mayor a 6 mg/dL) porcentaje que aumentó considerablemente hasta 58.8% posterior al mismo. En cuanto a la hipoglucemia, el 16.4% de los pacientes presentaron una glucosa menor a 47 mg/dL al inicio del procedimiento, porcentaje que disminuyó hasta el 1.8%. Las alteraciones hidroelectrolíticas fueron comunes, el 31.5% presentaron acidosis previo al procedimiento comparado con el 34% posterior al mismo, por otro lado, el 20.4% presentaron alcalosis comparado con el 6% posterior al mismo. En cuanto a la trombocitopenia (plaquetas menores a 150,000) sólo el 6.3% la presentaron previo al procedimiento



respecto al 64.3% posterior al mismo, de los cuales el 14.3% fueron trombocitopenias graves (plaquetas menores a 50,000), sin embargo, ninguna de estas se asoció a datos clínicos de sangrado.

Durante el procedimiento el 16.7% presentó bradicardia y el 6.1% hipotermia, ninguno de los pacientes presentó datos de sobrecarga hídrica ni embolismo aéreo, solo un paciente presentó paro cardiorrespiratorio durante el procedimiento, por lo cuál no se tuvieron bilirrubinas de control posterior al mismo, por lo que se excluyó del análisis estadístico, el 7.6% de los pacientes presentaron apnea, sólo un paciente (1.5%) presentó trombosis del catéter venoso central (CVC), mismo que posteriormente desarrolló acortamiento de la extremidad donde ocurrió la trombosis, el 3% (2 pacientes) desarrollaron sepsis, siendo el 1.5% (un paciente) relacionado a infección del CVC, el 1.5% (un paciente) desarrolló datos de celulitis en el lugar de inserción del CVC, sólo el 1.5% (un paciente) desarrolló datos de enterocolitis necrosante y por último sólo el 1.5% (un paciente) presentó crisis convulsivas, sin embargo, ninguno de los pacientes presentó hemorragia intraventricular.

## Discusión

La hiperbilirrubinemia neonatal es uno de los padecimientos más comunes durante el periodo neonatal, la cual puede cursar con un curso leve y benigno. Sin embargo, también puede ser severa y ocasionar discapacidad importante a lo largo de la vida, dentro de la literatura existen múltiples factores de riesgo según la Asociación Americana de

Pediatría (AAP)<sup>5</sup> para el desarrollo de hiperbilirrubinemia neonatal severa, en esta revisión se encontró que el 100% de los pacientes tuvo al menos un factor de riesgo, siendo el más común los niveles de bilirrubina dentro de la zona de alto riesgo y el segundo factor más frecuente la lactancia materna exclusiva, particularmente con técnica no adecuada o pérdida de peso excesiva. Llamó la atención que a pesar de ser un factor predisponente la incompatibilidad ABO o Rh, ésta sólo representó menos del 20% de los pacientes que requieren exanguinotransfusión, a diferencia del estudio de Kousiki Patra, et al.<sup>25</sup>, donde la principal causa de exanguinotransfusión fue la incompatibilidad ABO y Rh.

Dentro de los eventos adversos asociados a dicho procedimiento, en esta revisión encontramos que el más común fue la trombocitopenia, hallazgo que comparten los estudios de Kousiki Patra et al. y Criado Vega<sup>25,26</sup>.

A su vez, se presentaron alteraciones hidroelectrolíticas como hiponatremia, hipokalemia e hipomagnesemia, concordando con los efectos adversos reportados en la literatura<sup>17,23,25,26</sup>, sin embargo, a diferencia de los estudios revisados donde uno de los efectos adversos más comunes es la hipocalcemia<sup>13,25,26</sup>, en esta revisión el número de pacientes con hipocalcemia disminuyó posterior a la realización del procedimiento de exanguinotransfusión, lo cuál puede estar asociado a la administración rutinaria de gluconato de calcio a la mitad del procedimiento como prevención de la toxicidad por citratos contenidos en los concentrados eritrocitarios. No obstante, es importante

mencionar que poco más de la mitad de los pacientes desarrollaron hipercalcemia posterior al procedimiento, la cuál pudiera ser de origen iatrogénico por el uso de gluconato de calcio de forma universal, por lo que una línea de investigación que se puede derivar de este estudio es el desarrollo de protocolos para determinar qué pacientes se beneficiarían del uso de gluconato de calcio con la finalidad de prevenir la hipocalcemia que pudiera ocasionar arritmias graves durante el procedimiento, pero sin ocasionar hipercalcemias en la mayoría de los pacientes.

Asimismo, un tercio de los pacientes desarrolló acidosis metabólica, por lo que el procedimiento *per se*, dado que el recambio de sangre que contiene citratos pudiera influir en precipitar acidosis metabólica, por lo que la vigilancia del estado ácido base y electrolitos son fundamentales antes y posterior al desarrollo de este.

A diferencia de los estudios revisados donde no se reporta la bradicardia como un efecto adverso <sup>25,26</sup>, en nuestro estudio el 16.7% de los pacientes presentaron bradicardia. Si bien, la velocidad de infusión utilizada no está especificada en dichos expedientes, este último evento adverso pudiera explicarse por la velocidad dado que los cambios bruscos en la volemia pueden producir alteraciones hemodinámicas, por lo que el recambio debe realizarse con volúmenes pequeños (dependiendo del peso del paciente puede realizarse de 3-10 ml) y ser infundido de forma lenta. A su vez, estos cambios bruscos en la volemia pueden producir isquemia intestinal y una enterocolitis necrosante subsecuente, la cual se presentó en un paciente, así como crisis

convulsivas que igualmente se presentaron en un paciente. Estos efectos adversos son poco frecuentes de acuerdo con la literatura <sup>17,23,25,26</sup>, lo cuál concuerda con este estudio.

Por último, para la realización del procedimiento es necesario contar con una vía venosa central para poder realizar el recambio sanguíneo. En esta revisión se presentó trombosis e infección del sitio de inserción, efectos adversos asociados a la técnica de colocación de catéter, más que al procedimiento de exanguinotransfusión, por lo que la colocación con estricta técnica de asepsia y antisepsia, así como vigilancia de funcionalidad del catéter, son fundamentales para su detección oportuna y evitar el desarrollo de complicaciones.

## Conclusiones

Los efectos adversos reportados mas comunes durante la realización de exanguinotransfusión fueron: trombocitopenia, seguido de alteraciones hidroelectrolíticas como hiponatremia, hipokalemia e hipomagnesemia, de los cuáles la mayoría fueron transitorios, así mismo llamo la atención el desarrollo de bradicardia durante el procedimiento de poco más del 15% de los pacientes. Como complicaciones raras se encontraron trombosis del catéter venoso central, sepsis, infección del cateter venoso central, enterocolitis necrosante y crisis convulsivas.

## Referencias bibliográficas

1. Pan DH, Rivas Y. Jaundice: Newborn to age 2 Months. *Pediatr Rev.* 2017; 38 (11): 499-510.
2. CENETEC, Diagnóstico y tratamiento de la ictericia neonatal. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones, México, 2019.
3. Slusher TM, Zamora TG, Appiah D, Stanke JU, Strand MA, Lee BW et al. Burden of severe neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatrics Open.* 2017; 1: 1-10.
4. Ruud Hansen TW, Core Concepts: Billirubin Metabolism. *Neo Rev.* 2010; 11 (6): 316-322.
5. American Academy of Pediatrics, Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics,* 2004; 114 (1): 297-316.
6. Amos RC, Jacob H, Leith W. Jaundice in newborn babies under 28 days: NICE guidelines 2016 (CG98). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2017; 0: 1-3.
7. Noronha SA. Acquired and congenital hemolytic anemia. *Pediatr Rev.* 2016; (37) 6: 235-246.
8. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for Neonatal Jaundice. *N Engl J Med.* 2008; 358: 920-928.
9. Bolajoko OO, Imam ZO, Emokpae AA, Iskander IF. Revisiting the criteria for exchange transfusion for severe neonatal hyperbilirubinemia in resource-limited settings. *Neonatology.* 2016; 109: 97-104.
10. Chhapola V, Goel Sharma A, Kumar Kanwal S, Kumar V, Patra B. Neonatal exchange transfusion at a tertiary care centre in north India:

and investigation of historical trends using change-point analysis and statistical process control. *Int Health*. 2018; 10: 451-456.

11. Kapoor D, Singh P, Seth A. Current perspective on exchange transfusion. *Indian Pediatrics*. 2017; 54: 961-962.
12. Murki S, Kumar P. Blood exchange transfusion for infants with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Perinatol*. 2011; 35: 175-184.
13. Orimadegun AE, Akingbola TS. Routine administration of intravenous calcium during exchange blood transfusion for treatment of severe neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review of quantitative evidence protocol. *JBI Database of systematic reviews & implementation reports*. 2015; 13 (1):134-145.
14. Abdel Azizi RM, El-Mazary AA, Saidii AA. Can exchange transfusion normalize serum levels of cooper, zinc and magnesium in severe neonatal hyperbilirubinemia?. *J. Pediatr Hematol Oncol*. 2017; 0:1-6.
15. Mabogunje CA, Emokpae AA, Olusanya BO. Predictors of Repeat Exchange Transfusion for Severe Neonatal Hyperbilirrubinemia. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17: 231-235.
16. Altunhan H, Annagur A, Tarakci N, Konak M, Ertugrul S, Ors R. Fully automated simultaneous umbilical arteriovenous exchange transfusion in term and late preterm infants with neonatal hyperbilirubinemia. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015; 1-5.
17. Wolf M, Childers J, Gray K, Chivily C, Glenn M, Jones L, et al. Exchange transfusion safety and outcomes in neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of Perinatology*. 2020; 40:1506-1512.

18. Davutoglu M, Garipardic M, Guler E, Karabiber H, Erhan D. The etiology of severe neonatal hyperbilirubinemia and complications of exchange transfusion. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2010; 52: 163-166.
19. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics*, 1997; 5:1-6
20. Behjati SH, Sagheb S, Aryaepehr S, Yaghmai B. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion for hyperbilirubinemia. *Indian Journal of Pediatrics*, 2009; 76: 83-85
21. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of Kernicterus and Bilirubin-Induced Neurologic Dysfunction (BIND). *Journal of Perinatology*. 2005; 25:54-59.
22. Johnson L, Bhutani VK. The Clinical Syndrome of Bilirubin-Induced Neurologic Dysfunction. *Semin Perinatol* 2011; 35: 101-113
23. Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-Induced Neurologic-Damage Mechanisms and Management Approaches. *N Engl J Med*, 2013; 369:2021-2030.
24. Watchko JF. Bilirubin-Induced neurotoxicity in the preterm neonate. *Clin Perinatol*, 2016, in press.
25. Kousiki Patra, Amy Sorfer-Isser, Bonne Sner, John Moore, Maureen Hack. Adverse events associated with neonatal exchangetransfusion in the 1990s. *J Pediatr* 2004; 144:626-31.
26. Criado Vega EA, Exanguinotransfusión. *An Pediatr Contin*. 2014; 12(3):137-41.

# Cronograma de actividades

Actividades	2020										2021												
	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	
Búsqueda bibliográfica	■	■																					
MARCO TEÓRICO Antecedentes Planteamiento del Problema			■	■	■																		
Justificación, Objetivos /General y Específicos)						■	■																
MATERIAL Y MÉTODOS								■															
Plan de análisis								■															
Recolección de la información										■	■	■											
Procesamiento de la información													■	■									
Análisis de la información																■	■						
Redacción de la Tesis																		■	■	■			
Presentación de tesis																						■	