



**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 LAS COMPLICACIONES DE LA
EXANGUINOTRANSFUSIÓN EN RECIÉN NACIDOS
CON HIPERBILIRRUBINEMIA SEVERA**

PRESENTA:

DR. BRUNO ANDRÉ DOMÍNGUEZ MAZZOCCO

TUTOR DE TESIS:

DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI

ASESORES METODOLÓGICOS:

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



CIUDAD DE MÉXICO, 2024.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**“DESCRIPCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA
EXANGUINOTRANSFUSIÓN EN RECIÉN NACIDOS CON
HIPERBILIRRUBINEMIA SEVERA”**



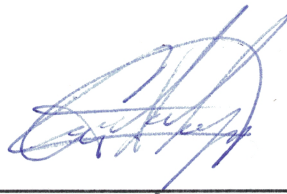
**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI
TUTOR DE TESIS**

*<<La palabra
siempre logra que un niño se esconda
y salga de sus ojos disfrazado.
Cuidando los ojos
y lo que miran los ojos.
Imitando, aprendiendo,
militarizando el vuelo de las manos:
su certeza de pájaros navieros
sobre el mundo que queda, que se hace olas>*

- A. E. Quintero, extracto.

Esta tesis es un abrazo para todas las personas que me abrazaron y me han hecho lo que soy, para mi niño interior y para todos los que me esperan en el futuro.

CONTENIDO

1. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	1
1.1 DEFINICIÓN.....	1
1.1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS	1
1.2 HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL.....	2
1.2.1 EPIDEMIOLOGÍA	2
1.2.2 FISIOPATOLOGÍA.....	2
1.2.2.1 METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA	2
1.2.2.2 PREMATUREZ	7
1.2.2.3 HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA.....	7
1.2.2.4 HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA.....	7
1.2.2.5 KERNICTERUS	7
1.2.3 TRATAMIENTO	8
1.2.3.1 EXANGUINOTRANSFUSIÓN	9
1.2.3.1.1 COMPLICACIONES DE LA EXANGUINOTRANSFUSIÓN.....	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
4. JUSTIFICACIÓN	11
5. OBJETIVOS	11
5.1 OBJETIVO GENERAL	11
5.2 OBJETIVOS ESPECÍCOS	11
6. MATERIAL Y MÉTODO	11
6.1 CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	11
6.2 UNIVERSO DE ESTUDIO.....	11
6.2.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	12
6.2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	12
6.2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	12
6.3 VARIABLES.....	12
6.4 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	14
6.5 TAMAÑO DE MUESTRA	14
6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
6.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS	14
6.8 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	15
7. RESULTADOS	15
8. DISCUSIÓN	18
9. CONCLUSIONES	20
10. REFERENCIAS	20

DESCRIPCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA EXANGUINOTRANSFUSIÓN EN RECIÉN NACIDOS CON HIPERBILIRRUBINEMIA SEVERA

1. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

1.1 DEFINICIÓN

La exanguinotransfusión es el procedimiento mediante el cual se extrae una pequeña cantidad de sangre del receptor en repetidas ocasiones y es sustituida con sangre del donante hasta que se haya intercambiado una gran proporción del volumen sanguíneo(1). Es utilizada como tratamiento en distintas enfermedades tales como eritroblastosis fetal, hiperbilirrubinemia neonatal, coma hepático, anemia de células falciformes, coagulación intravascular diseminada, septicemia, quemaduras, púrpura trombopénica trombótica y paludismo fulminante.

La hiperbilirrubinemia neonatal es la acumulación de bilirrubina en la sangre durante las primeras semanas de vida(2). La afección puede ser autolimitada o patológica con niveles tóxicos de bilirrubina.

1.1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La ictericia en los recién nacidos se ha reconocido durante muchos siglos. De hecho, el análisis talmúdico antiguo dedica espacio a este tema debido a que se consideraba motivo para retrasar la circuncisión del varón recién nacido. Hasta principios del siglo XIX, generalmente sólo se reconocían las formas más graves de ictericia neonatal. Esta incapacidad para apreciar las formas más leves de ictericia puede deberse a las tasas de mortalidad neonatal extraordinariamente altas de esa época. Además, la enfermedad neonatal, independientemente de la etiología, probablemente se asoció con frecuencia con ictericia exagerada debido a inanición, deshidratación e infección generalizada (3).

A principios del siglo XIX comenzó a surgir una perspectiva sobre la ictericia neonatal en la que la *ictericia gravis neonatorum* se distinguía de la ictericia más benigna o fisiológica del recién nacido, se pensaba que la fisiopatología estaba relacionada a la obstrucción del conducto biliar ya sea por bilis glutinoso o por meconio. Además se habló de la atresia biliar cuando se observó la ausencia congénita del conducto biliar o la obliteración de este en autopsias(3).

En 1724 ya había documentos que intentaban distinguir las formas clínicas de ictericia, cuando Juncker diferencia la "ictericia verdadera" del tinte ictérico que puede observarse en los bebés, inmediatamente después del nacimiento. El primer reconocimiento registrado de la tinción amarilla de los ganglios basales del cerebro fue realizado por Hervieux en 1847. Schmorl, etiquetó esta lesión como "kernicterus" en 1903 y describió la patología del cerebro, señalando que los cerebros de los bebés que morían con ictericia grave estaban teñidos con bilirrubina. Esch, describió las manifestaciones clínicas de la lesión cinco años después(3).

Los descubrimientos históricos del factor Rh realizados por Landsteiner y Wiener (4,5) establecieron las bases para que en 1924 Levine y colaboradores demostraran el papel de los anticuerpos Rh en la etiología de la eritroblastosis fetal(3). Aunque Halban en 1900 sugirió la idea de que la isoimmunización de la madre podría ser la base de la eritroblastosis, y Ottenberg en 1923 propuso que la transfusión feto-materna era etiológicamente responsable (3). En 1944, Halbrecht (6) informó del primer reconocimiento de la enfermedad hemolítica ABO del recién nacido. Poco después Coombs et al (7) describieron la prueba ahora estándar para la detección de eritrocitos recubiertos de anticuerpos.

En cuanto a tratamiento, ya en 1925 Hart (8) realizó la primera exanguinotransfusión en un recién nacido. En 1946, Wallerstein(9) informó del éxito de la exanguinotransfusión de tres lactantes con eritroblastosis fetal. Su técnica utilizó el seno sagital para la extracción de sangre y una vena periférica para la infusión, tuvo un éxito considerable con su técnica y preparó una película didáctica que llevó por todo el país instruyendo a los pediatras en el nuevo método. Sin embargo, al cabo de un año, Diamond(10) introdujo la intubación de la vena umbilical para exanguinotransfusión, estableciendo la técnica definitiva que todavía se utiliza de forma generalizada.

La siguiente era terapéutica importante se inició en 1958 con el informe de Cremer et al.(11) sobre la eficacia de la luz para reducir las concentraciones de bilirrubina sérica en los recién nacidos, se describió la aparente disminución de la coloración icterica en los niños que habían sido expuestos al sol en el *General Hospital in Rothford*, en Gran Bretaña.

1.2 HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL

1.2.1 EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente el 60% de los recién nacidos a término y el 80% de los prematuros tienen ictericia clínica en la primera semana después del nacimiento, pero solo del 0,02 al 0,16% de ellos desarrollan hiperbilirrubinemia grave (bilirrubina sérica total (BST)> 25 mg / dl), que es una emergencia porque puede causar encefalopatía neonatal por bilirrubina(12–14).

Se ha estimado que la hiperbilirrubinemia severa tiene una tasa de mortalidad de 119/100.000 nacidos vivos en Europa del Este / Asia Central, América Latina, sub -África del Sahara y Asia meridional, en comparación con 1 / 100.000 nacidos vivos en los países de ingreso alto; mientras que la prevalencia de kernicterus se estimó en 73 / 100.000 nacidos vivos en países con ingresos bajos, en comparación con 10 / 100.000 nacidos vivos en los países con ingresos altos (15).

1.2.2 FISIOPATOLOGÍA

1.2.2.1 METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

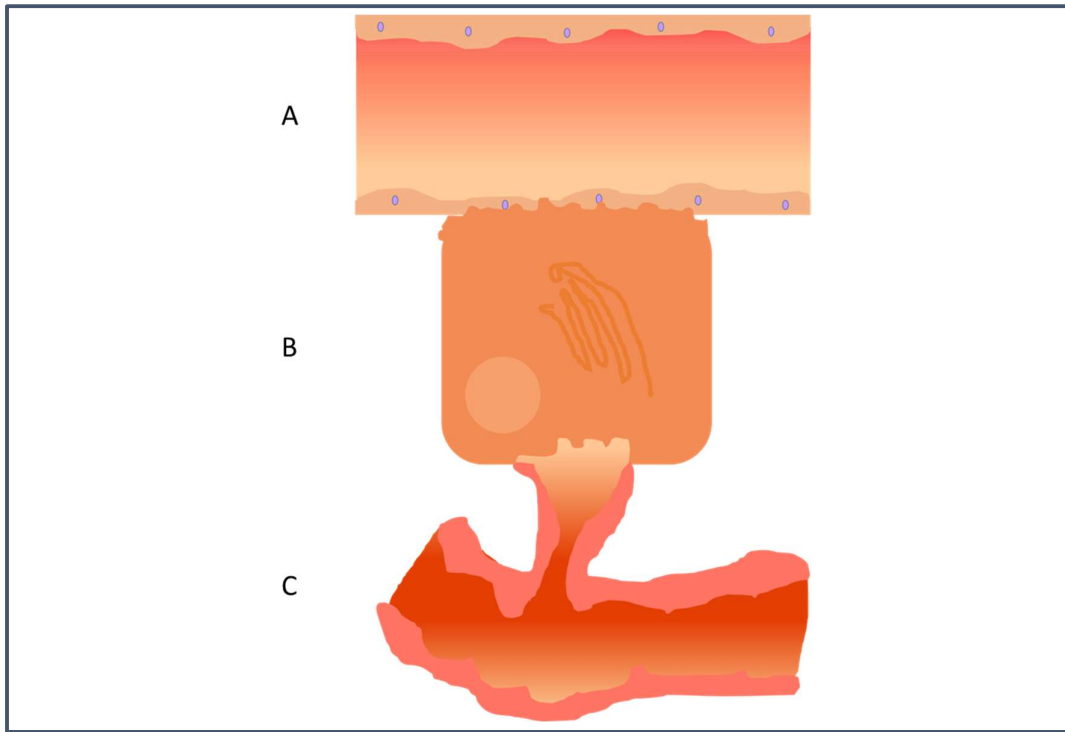


Ilustración 1. Esquema simplificado de los sitios importantes para el metabolismo de la bilirrubina. A. Vaso sanguíneo. B. Hepatocito. C. Vías biliares e intestino

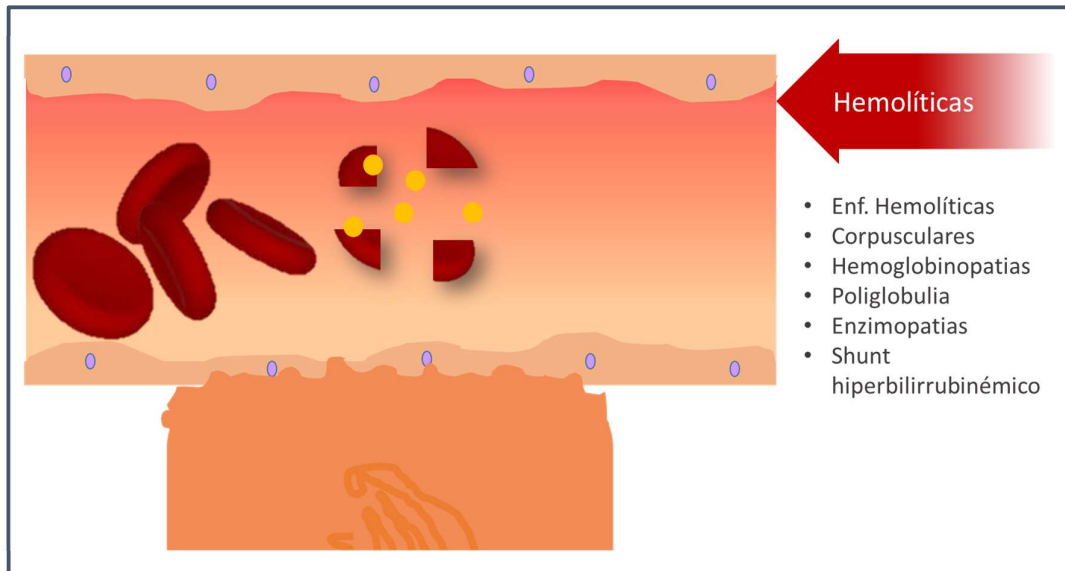


Ilustración 2. Causas hemolíticas de la hiperbilirrubinemia. Los puntos amarillos representan la hemoglobina liberada, convirtiendo el grupo hem a biliverdina por la hemo oxigenasa y posteriormente a bilirrubina no conjugada por la biliverdina reductasa.

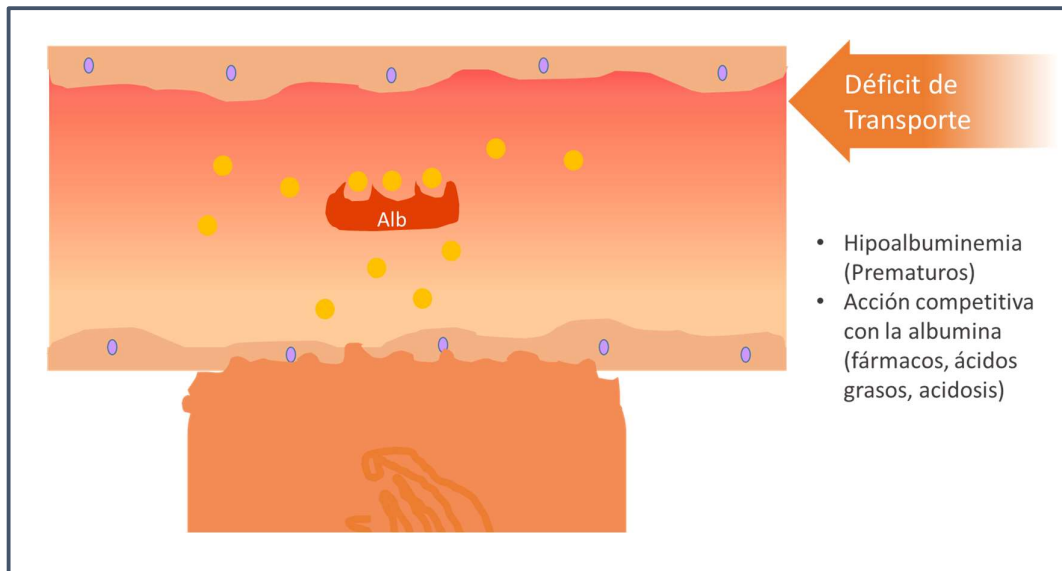


Ilustración 3. Hiperbilirrubinemia causada por déficit en el transporte de bilirrubinas. (Alb= Albúmina)

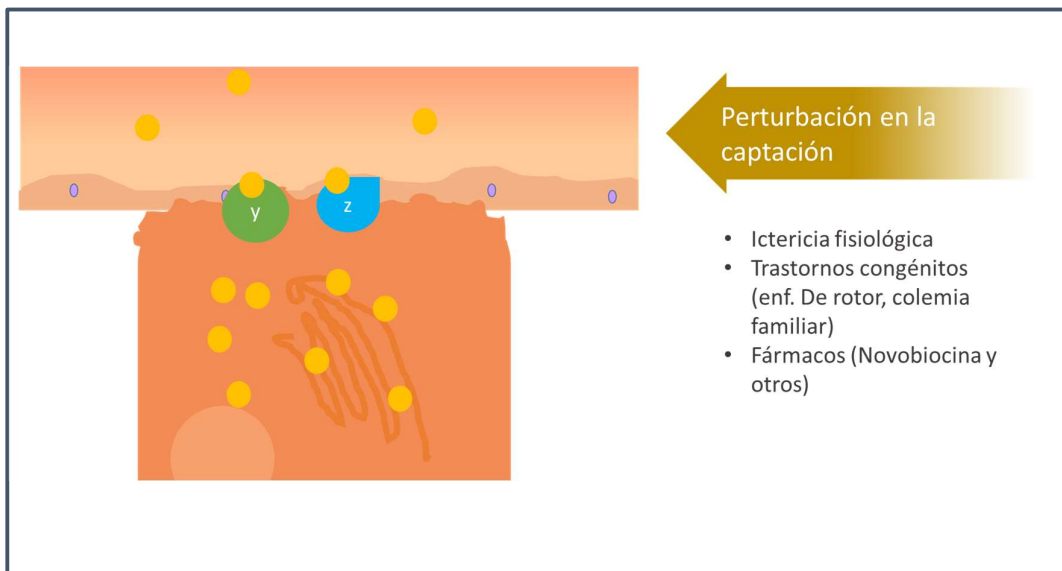


Ilustración 4. Hiperbilirrubinemia causada por alteraciones en la captación de bilirrubina. (Y= Ligandina o proteína Y; Z= Glutation transferasa o proteína Z)

Cuando los glóbulos rojos se someten a hemólisis, se libera hemoglobina. Dentro del sistema reticuloendotelial, la hemo oxigenasa degrada la hemo en biliverdina y monóxido de carbono. La biliverdina reductasa reduce la biliverdina a bilirrubina no conjugada (indirecta) (*Ilustración 2*). La bilirrubina no conjugada se une a la albúmina y se transporta al hígado. La bilirrubina no conjugada puede soltarse si la albúmina está saturada o si la bilirrubina es desplazada de la albúmina por medicamentos (p. Ej., Sulfisoxazol, estreptomycin, cloranfenicol, ceftriaxona, ibuprofeno) (*Ilustración 3*). La bilirrubina no conjugada libre puede atravesar la barrera hematoencefálica y es tóxica para el sistema nervioso central(2,16).

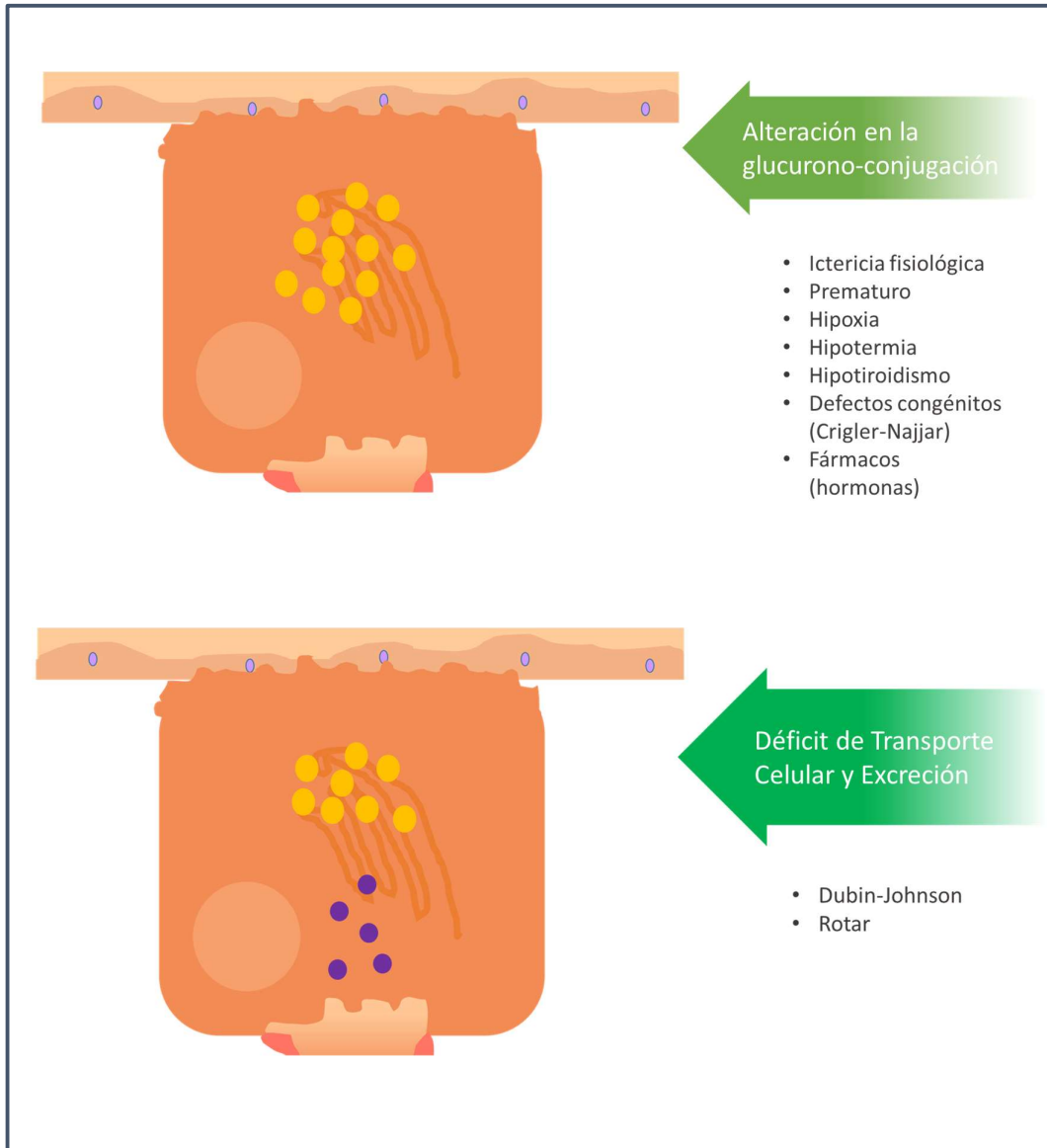


Ilustración 5. Hiperbilirrubinemia causada por alteraciones en la glucurono-conjugación y Déficit de transporte Celular y Excreción. Los puntos morados representan la bilirrubina conjugada por la UGT1A1.

Una vez que la bilirrubina no conjugada llega al hígado, se conjuga con uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT1A1) (*Ilustración 5*). La UGT1A1 hepática aumenta drásticamente en las primeras semanas después del nacimiento. A las 30 a 40 semanas de gestación, los valores de UGT1A1 son aproximadamente el

1% de los valores de los adultos, y aumentan a concentraciones adultas a las 14 semanas de edad(17) . La bilirrubina conjugada (directa) se excreta en el intestino a través de la vesícula y los conductos biliares (*Ilustración 6*). Las bacterias en el intestino pueden desconjugar la bilirrubina, lo que permite que se reabsorba en la sangre (*Ilustración 7*). El resto de la bilirrubina se excreta con las heces(2,16).

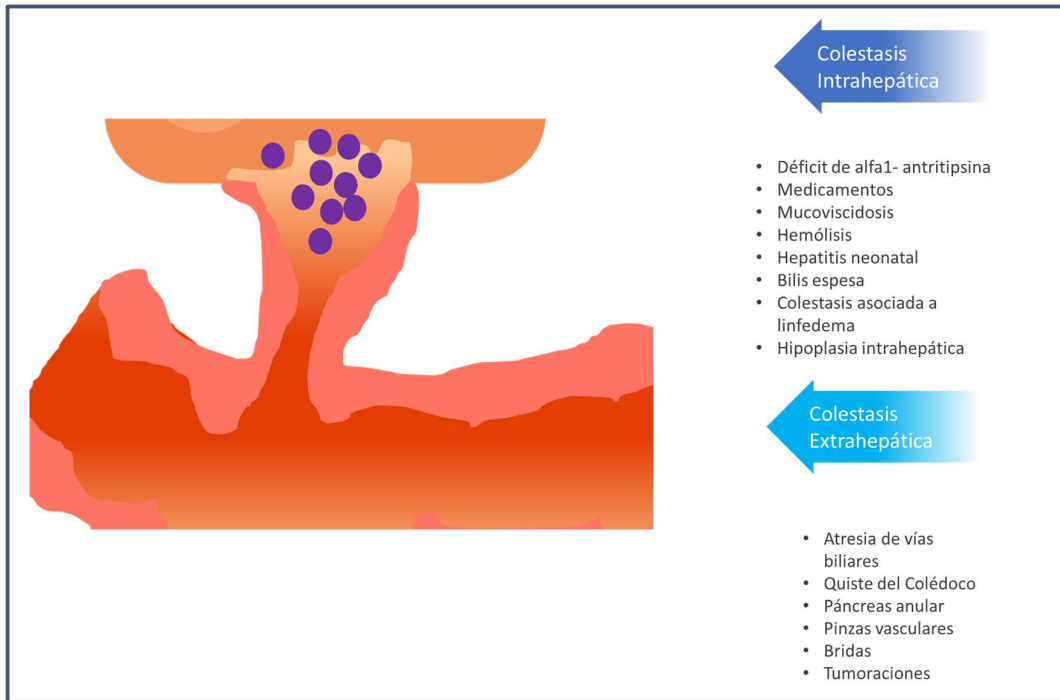


Ilustración 6. Causas colestásicas de Hiperbilirrubinemia. Excreción de la Bilirrubina a través de los conductos biliares hacia el intestino.

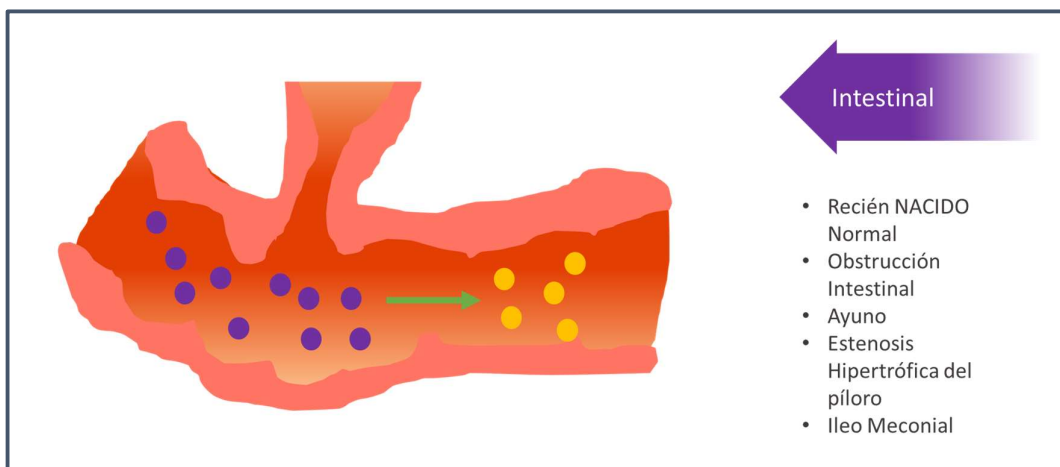


Ilustración 7. Causas Intestinales de Hiperbilirrubinemia. Desconjunción de las bilirrubinas.

1.2.2.2 PREMATUREZ

Aunque los bebés prematuros desarrollan hiperbilirrubinemia por los mismos mecanismos que los bebés a término, es más común y grave en los bebés prematuros y dura más tiempo. Este resultado está relacionado con la inmadurez relativa de los glóbulos rojos, las células hepáticas y el tracto gastrointestinal. Los recién nacidos prematuros enfermos tienen más probabilidades de tener un retraso en el inicio de la nutrición enteral, lo que resulta en un aumento de la circulación enterohepática. A pesar de la prevalencia de hiperbilirrubinemia en recién nacidos prematuros, el kernicterus es extremadamente infrecuente. Sin embargo, el kernicterus ocurre a concentraciones más bajas de TSB, incluso sin signos neurológicos agudos (12). Sin embargo, no está claro a qué valor se produce la lesión del sistema nervioso central por bilirrubina. Los valores de TSB tan bajos como 10 a 14 mg/dL (171,0 a 239,5 $\mu\text{mol} / \text{L}$) han dado lugar a formas más leves de disfunción neurológica inducida por bilirrubina en recién nacidos prematuros (12,18).

1.2.2.3 HIPERBILIRUBINEMIA NO CONJUGADA.

La hiperbilirrubinemia patológica en un recién nacido se produce por cuatro mecanismos: aumento de la producción de bilirrubina, deficiencia de la captación hepática, alteración de la conjugación de bilirrubina y aumento de la circulación enterohepática(2).

Se produce un aumento de la producción en los lactantes que tienen deficiencias de enzima-eritrocitos, incompatibilidad de grupos sanguíneos o defectos estructurales en los eritrocitos. La incompatibilidad ABO puede causar anemia en el primer hijo, pero la incompatibilidad Rh rara vez lo hace. La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es un factor de riesgo significativo para kernicterus(19).

Múltiples condiciones pueden causar hiperbilirrubinemia a través de la conjugación alterada de bilirrubina. El síndrome de Gilbert es una afección autosómica recesiva en la que la actividad de UGT1A1 disminuye levemente en los hepatocitos, lo que típicamente da como resultado una hiperbilirrubinemia benigna no conjugada. La probabilidad de hiperbilirrubinemia grave aumenta si el lactante también tiene deficiencia de G6PD. En el síndrome de Crigler-Najjar tipo I, la deficiencia grave de UGT1A1 produce encefalopatía por bilirrubina en los primeros días o meses después del nacimiento. En el síndrome de Crigler-Najjar tipo II, la incidencia de encefalopatía por bilirrubina es baja(20).

1.2.2.4 HIPERBILIRUBINEMIA CONJUGADA.

La hiperbilirrubinemia conjugada elevada puede estar relacionada con una infección del tracto urinario o sepsis. En un lactante mayor de 3 semanas de edad, se debe medir la bilirrubina total y conjugada para descartar colestasis y atresia biliar, que están asociadas con concentraciones elevadas de bilirrubina conjugada. También debe revisarse porque las anomalías tiroideas y la galactosemia son causas adicionales de hiperbilirrubinemia conjugada(20).

1.2.2.5 KERNICTERUS

El kernicterus es la secuela neurológica crónica o permanente de la toxicidad por bilirrubina (21). La bilirrubina puede atravesar la barrera hematoencefálica e ingresar al tejido cerebral si no está conjugada y no se une a la albúmina o si hay daño en la barrera hematoencefálica. La asfixia, acidosis, hipoxia, hipoperfusión, hiperosmolaridad y sepsis pueden dañar la barrera hematoencefálica, lo que permite que la bilirrubina unida a la albúmina ingrese al tejido cerebral (20).

Puntaje BIND para determinar la Disfunción Neurológica Inducida por Bilirrubinas y su Interpretación.

Tabla 1. Puntaje BIND para determinar la Disfunción Neurológica Inducida por Bilirrubinas y su Interpretación.

SÍGNOS CLÍNICOS	PUNTAJE BIND	ABE
<i>Estado Mental</i>		
Normal	0	Ninguno
Dormido, pero responde a estímulos. Disminución de la alimentación	1	Sutil
Aletargado, mala succión y/o irritable/agitado con succión fuerte	2	Moderado
Comatoso, apnea, incapacidad para alimentarse, convulsiones, coma.	3	Avanzado
<i>Tono Muscular</i>		
Normal	0	Ninguno
Hipotonía persistente de leve a moderada	1	Sutil
Hipertonía leve a moderada alternando con hipotonía, inicia arqueado del cuello y el tronco a la estimulación.	2	Moderado
Movimiento distónico del cuello hacia atrás (Retrocolis) persistente y opistótonos, sacudida de manos y pies.	3	Avanzado
<i>Patrón de Llanto</i>		
Normal	0	Ninguno
De tono alto cuando se estimula	1	Sutil
Estridente, difícil de consolar	2	Moderado
Llanto inconsolable, débil o ausente.	3	Avanzado

Adaptado de Johnson y cols (22).

Abreviaciones: BIND, Disfunción Neurológica Inducida por Bilirrubinas (*Bilirubin-Induced Neurological Dysfunction*).

ABE, Encefalopatía Aguda por Bilirrubinas (*Acute Bilirubin Encephalopathy*)

Puntaje 1-3: Signos sutiles de ABE en lactantes con hiperbilirrubinemia.

Puntaje 4-6: Representa ABE moderado y es probable que sea reversible con estrategias urgentes y rápidas de reducción de bilirrubina.

Puntaje 7-9: Representa ABE avanzado: se recomienda una intervención urgente, rápida e individualizada para prevenir más daño cerebral, minimizar la gravedad de las secuelas y posiblemente revertir el daño agudo.

1.2.3 TRATAMIENTO

Ayudar a las madres a amamantar adecuadamente puede disminuir la probabilidad de hiperbilirrubinemia grave. Las madres deben amamantar al menos de 8 a 12 veces en los primeros días después del nacimiento (17,19). Un

adecuado número de tomas asegura un tránsito intestinal adecuado, lo cual ayuda a excretar los productos de degradación de la bilirrubina en las heces.

La fototerapia funciona convirtiendo la bilirrubina en lumirrubina, un compuesto hidrosoluble que se excreta en la orina o la bilis sin requerir conjugación en el hígado. Las lámparas con salida en el rango de 460 a 490 nm son las más efectivas para tratar la hiperbilirrubinemia. En la actualidad se utilizan varios tipos de unidades de fototerapia que contienen tubos fluorescentes de luz diurna, blanco frío, azul o “azul especial” o lámparas halógenas de tungsteno. Las luces fluorescentes azules especiales son las más efectivas y deben usarse cuando se requiera fototerapia intensiva(2,23). Aunque se ha demostrado que la luz solar disminuye las concentraciones de bilirrubina, no se recomienda porque es difícil determinar un período de tiempo que sea seguro para exponer a un bebé desnudo a la luz solar sin quemarse con el sol (21).

Una vez que ocurren las primeras etapas del daño cerebral hiperbilirrubinémico, las opciones terapéuticas se limitan al uso inmediato (<8 h) de exanguinotransfusión.

1.2.3.1 EXANGUINOTRANSFUSIÓN

La exanguinotransfusión es el método más rápido y efectivo para disminuir los niveles de bilirrubina en pacientes con hiperbilirrubinemia severa (24). Está indicada cuando los niveles de bilirrubina total en sangre exceden los niveles indicados en el normograma para la edad, o cuando estos son iguales o mayores a 25mg/dL en cualquier momento o niveles mayores a 20mg/dL en niños enfermos o <38 semanas de gestación; además su uso está justificado cuando los niveles de bilirrubina total en sangre continúan subiendo a pesar de fototerapia intensiva o administración de inmunoglobulina intravenosa(21).

Existen alternativas a este tratamiento, como el uso de inmunoglobulina humana específica, inmunoglobulina específica anti-Rh (D), transfusiones intrauterinas y la fototerapias de alta intensidad(21,25–28); sin embargo algunas de éstas no están disponibles o son inaccesibles en los países en desarrollo, por lo que al valorar el riesgo costo-beneficio, la exanguinotransfusión sigue siendo una terapéutica aceptable.

1.2.3.1.1 COMPLICACIONES DE LA EXANGUINOTRANSFUSIÓN

A pesar de que la exanguinotransfusión es un tratamiento relativamente común en países de ingresos medianos y bajos, no se trata de un proceso inocuo. La realización de este procedimiento puede conducir a cambios en el medio interno de los neonatos; los eventos adversos asociados a la Exanguinotransfusión pueden ser atribuibles a fluctuaciones en el volumen sanguíneo y la presión, cambios en el equilibrio ácido-base, alteraciones en el conteo plaquetario debido al uso de concentrados eritrocitarios sin plaquetas y factores de coagulación; alteraciones electrolíticas y la introducción de agentes infecciosos(29).

Las complicaciones más frecuentes que se mencionan en la literatura (30–32). pueden dividirse en:

- Alteraciones de los electrolitos como hipocalcemia, hipercalemia, hipocalemia, hipernatremia, hiponatremia, hipercloremia, hipoclorémia e hipomagnesemia.
- Alteraciones respiratorias como falla respiratoria y apnea.
- Alteraciones metabólicas como hiperglucemia, hipoglucemia y acidosis metabólica.
- Alteraciones de la coagulación como Coagulación Intravascular Diseminada,
- Alteraciones hematológicas como anemia y trombocitopenia asintomática
- Alteraciones infectológicas como Sepsis, Enterocolitis Necrotizante y Onfalitis secundaria a cateterismo umbilical.
- Alteraciones neurológicas como convulsiones.
- Alteraciones hemodinámicas como bradicardia, choque, paro cardiaco y muerte

Entre las complicaciones más raras que se han descrito, se incluyen: trombosis (necrosis de extremidades, perforación del ángulo esplénico del intestino, obstrucción aórtica), trombocitopenia que derivo a hemorragia pulmonar, neumoperitoneo masivo, acidosis hipertensión renovascular, erupción purpúrica similar a porfiria. rash petequeal por trombocitopenia, sangrado de muñón umbilical.

Las causas de muerte atribuibles a la exanguinotransfusión que se han reportado (33) son complicaciones infecciosas como sepsis, síndrome de vena cava superior, hemorragia intraventricular, convulsiones intratables, falla respiratoria secundaria a embolismo, encefalopatía hepática, colapso cardiovascular, enterocolitis necrotizante, sepsis bacteriana y hemorragia pulmonar.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los países de bajos y medianos recursos como México, la exanguinotransfusión continúa siendo un tratamiento común para las hiperbilirrubinemias severas, éstas representan 2 de cada 3 transfusiones de productos hemáticos que se realizan en recién nacidos (34). La exanguinotransfusión es eficaz y se considera un procedimiento seguro; sin embargo, no está exento de riesgos y se han reportado complicaciones y las tasas de mortalidad varían de 0.5 a 3.3%(35).

En México, la exanguinotransfusión continúa empleándose como una terapéutica relativamente común para el tratamiento de hiperbilirrubinemias neonatales graves; sin embargo, sigue habiendo una escasez de datos poblacionales de calidad, y no existe información actual publicada. Es por eso que en este estudio se plantea describir la frecuencia de complicaciones de la exanguinotransfusión en un centro de tercer nivel de nuestro país para tener datos más recientes que puedan describir las características clínicas y complicaciones que ocurren en nuestra población.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Cuáles son las principales complicaciones que se dan en los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del Instituto Nacional

de Pediatría en los que se ha realizado exanguinotransfusión para el tratamiento de hiperbilirrubinemia severa?

4. JUSTIFICACIÓN

En ausencia de informes nacionales o regionales directos, este estudio servirá para obtener información actual, relevante y de calidad sobre la frecuencia de las complicaciones asociadas a la exanguinotransfusión, que puedan describir mejor a nuestra población. En este contexto, este estudio compartirá la experiencia de exanguinotransfusión en la UCIN de un centro de atención terciaria como lo es el Instituto Nacional de Pediatría y ampliará el conocimiento sobre la población de estudio.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

1. Describir las complicaciones de la exanguinotransfusión en recién nacidos con hiperbilirrubinemia severa que hayan estado hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del Instituto Nacional de Pediatría entre el 1 de enero del 2019 y el 31 de Diciembre del 2021

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la frecuencia de complicaciones presentadas posterior a la exanguinotransfusión en la población de estudio.
2. Describir las características demográficas de la población estudiada.
3. Conocer el grado de disfunción neurológica inducida por bilirrubinas con el que se presentaron los pacientes al momento de la exanguinotransfusión.
4. Identificar la causa de muerte de los pacientes que presentaron complicaciones posteriores a la realización de la exanguinotransfusión y fallecieron.

6. MATERIAL Y MÉTODO.

6.1 CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

- De acuerdo con la intervención: Observacional
- Tipo de Investigación: Clínica
- De acuerdo con el momento en el que ocurre el fenómeno a estudiar: Retrospectivo
- De acuerdo con la manera de recolección de datos: Retrolectivo
- De acuerdo con el número de mediciones: Transversal
- De acuerdo con el tipo de estudio: Descriptivo

6.2 UNIVERSO DE ESTUDIO

Recién nacidos que hayan requerido exanguinotransfusión para el tratamiento de hiperbilirrubinemia neonatal grave.

6.2.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Recién nacidos con hiperbilirrubinemia grave en los que se haya realizado exanguinotransfusión, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría del 1 de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2021

6.2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes masculinos y femeninos, recién nacidos de menos de 28 días.
- Que cuenten con expediente disponible en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría
- Que hayan requerido la realización de una o más exanguinotransfusiones para el tratamiento de hiperbilirrubinemia grave.

6.2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Que cuenten con alguna comorbilidad que requiera exanguinotransfusión, que no sea hiperbilirrubinemia severa o encefalopatía hiperbilirrubinémica.
- Que su expediente no esté localizable en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría o que no cuente con información de las variables del estudio.

6.2 VARIABLES

Tabla 2. Variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
Sexo	Condición orgánica de los genitales	Identificación del sexo por familiar a cargo	Cualitativa nominal politómica	Masculino/ Femenino/ No diferenciado
Edad	Tiempo de vida	Número de días que han pasado desde el nacimiento hasta la fecha de realización de la exanguinotransfusión	Cuantitativa discreta	Días
Semanas de Gestación	Tiempo que duró la gestación	Número de semanas, estimado por fecha de última menstruación o por ultrasonido, que pasaron desde la concepción hasta el término de la gestación	Cuantitativa discreta	Semanas
Grupo Sanguíneo Neonatal	Antígenos presentes en los glóbulos rojos del plasma sanguíneo del neonato	Grupo sanguíneo del neonato reportado por banco de sangre del INP	Cualitativa nominal politómica	0= O 1= A 2= B 3= AB
RH Neonatal	Antígenos presentes en los glóbulos rojos del plasma sanguíneo del neonato	RH del neonato reportado por banco de sangre del INP	Cualitativa nominal dicotómica	0= Negativo 1= Positivo
Grupo Sanguíneo Materno	Antígenos presentes en los glóbulos rojos	Grupo sanguíneo de la materno reportado por banco de sangre del INP	Cualitativa nominal politómica	0= O 1= A 2= B

	del plasma sanguíneo de la madre			3= AB
RH Materno	Antígenos presentes en los glóbulos rojos del plasma sanguíneo de la madre	RH de la madre reportado por banco de sangre del INP	Cualitativa nominal dicotómica	0= Negativo 1= Positivo
Prueba de Coombs Directo	Prueba que busca anticuerpos que puedan fijarse a los glóbulos rojos y causar su destrucción prematura	Resultado de la prueba de Coombs directo reportado por banco de sangre del INP	Cualitativa nominal politómico	0= Negativo 1= Positivo X= No se realizó
Eluido	Identificación del anticuerpo adsorbido en los hematíes de recién nacidos con Test de Coombs Directo (TCD) positivo.	Resultado de eluido reportado por banco de sangre del INP	Cualitativa nominal politómico	0= Negativo 1= Positivo X= No se realizó
Niveles Máximos de Bilirrubina Total	Niveles máximos de bilirrubina total en la sangre	Niveles máximos de bilirrubina total en la sangre reportado por el laboratorio del INP durante la estancia hospitalaria correspondiente a la exanguinotransfusión.	Cuantitativa continua	Mg/Dl
Gravedad de la Encefalopatía Inducida por Bilirrubina	Clasificación de la gravedad de la Encefalopatía Inducida por Bilirrubinemia	Resultado de la interpretación del puntaje obtenido en la escala BIND	Cualitativa nominal politómica	Leve Moderado Severo
COMPLICACIONES				
Acidosis Metabólica	Sobreproducción de ácido	Presencia de pH por gasometría de < 7.35 asociado a elevación de bicarbonato por arriba de 22	Cualitativa nominal dicotómico	0= No 1= Si
Apnea	Cese de la respiración	Presencia de apnea referido en las notas clínicas del expediente	Cualitativa nominal dicotómico	0= No 1= Si
Enterocolitis Necrotizante	Muerte del tejido intestinal	Presencia en ultrasonido de neumatosis intestinal y/o gas portal o imagen de asa fija, distensión intestinal, desaparición del aire, ascitis o edema de pared intestinal, asociado a características clínicas de distensión abdominal, sangre oculta en heces, o vómitos.	Cualitativa nominal dicotómico	0= No 1= Si
Hipocalcemia	Bajo nivel de calcio en la sangre	Cifra total de calcio sérico menor a 8.5 o calcio ionizado menor a 5	Cualitativa nominal dicotómico	0= No 1= Si
Hipercalemia	Bajo nivel de potasio en la sangre	Cifra de potasio sérico mayor a 5.5	Cualitativa nominal dicotómico	0= No 1= Si
Hipoglicemia	Bajo nivel de glucosa en la sangre	Cifra de glucosa menor a 45	Cualitativa nominal dicotómico	0= No 1= Si

Hipotermia	Baja temperatura corporal	Temperatura axilar o rectal menor a 36°C	Cualitativa nominal dicotómico	0= No 1= Si
Onfalitis	Infección del muñón umbilical	Presencia de induración, eritema, mal olor y/o dolor de la piel periumbilical, asociado o no a exudado purulento de la base del ombligo	Cualitativa nominal dicotómico	0= No 1= Si
Septicemia	Infección en la sangre	Cínica de sepsis (fiebre o hipotermia, dificultades para la alimentación, alteración en los signos vitales), hemograma alterado (leucocitosis o leucopenia, índice de neutrófilos inmaduros/maduros > 0,2 o inmaduros/totales > 0,16, trombocitopenia, etc.), alteración de reactantes de fase aguda (proteína C Reactiva > 10-15 mg/L, Procalcitonina (PCT) > 3 ng/ml) y hemocultivo positivo a germen patógeno	Cualitativa nominal dicotómico	0= No 1= Si
Trombocitopenia	Niveles bajos de plaquetas en la sangre	Recuento plaquetario inferior A $150 \times 10^9/L$.	Cualitativa nominal dicotómico	0= No 1= Si

6.4 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se solicitó al archivo clínico los expedientes de pacientes con diagnóstico de ictericia neonatal, la selección de los pacientes se hizo de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, se recabaron los datos demográficos, tratamiento, exanguinotransfusión y complicaciones hasta una semana posterior al procedimiento.

6.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un muestreo por conveniencia de los casos que cumplieron los criterios de inclusión del 1 de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2021.

6.6 ANALISIS ESTADISTICO.

Se extrajo la información de los expedientes y se concentró la información obtenida de todas las variables en una hoja electrónica de Excel (Microsoft, 2023), posteriormente se exportó a la plataforma de software estadístico SPSS Statistics Grad Pack 29.0 para Windows (IBM, 2023). Se ocupó estadística descriptiva, se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión en variables cuantitativas.

6.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por tratarse de un estudio retrospectivo requerimos consentimiento informado para la recolección de datos. Se respetó la identidad de los sujetos y se guardó confidencialidad de los datos individuales.

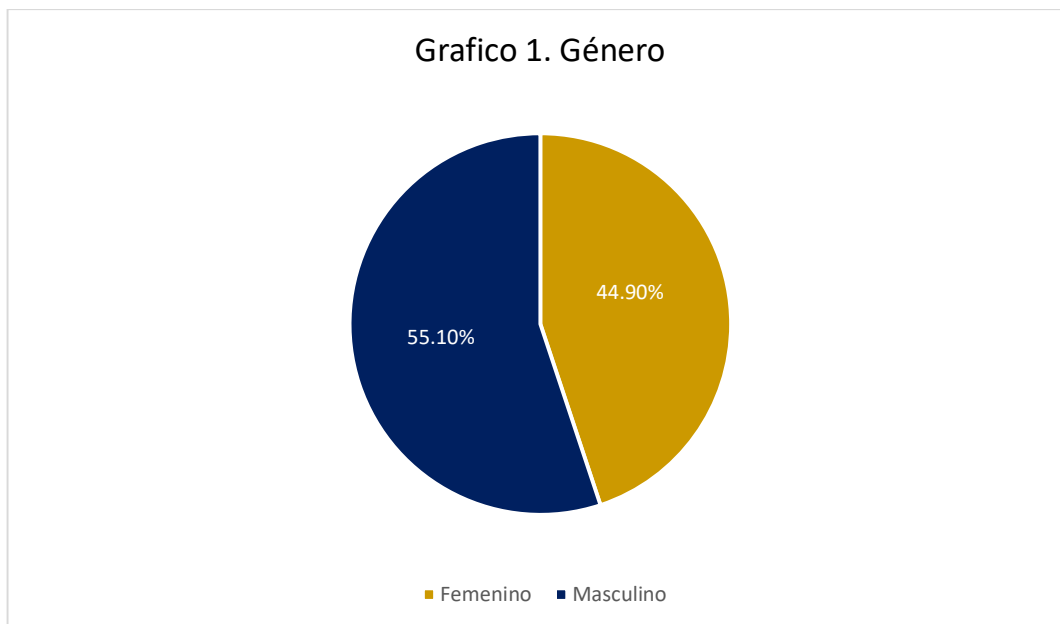
6.8 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Tabla 3. Cronograma de actividades

ACTIVIDADES/ FECHAS	2021		2022												2023					
	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J
Búsqueda bibliográfica	■																			
Marco teórico	■																			
Justificación	■																			
Objetivos	■																			
Material y Métodos	■																			
Plan de análisis	■																			
Entrega del Protocolo Final		■	■	■	■	■	■	■	■											
Recolección de la Información						■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Procesamiento de la información																■	■			
Análisis de la Información																		■		
Redacción de la Tesis																		■	■	■

7. RESULTADOS

Se obtuvo la información de 49 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, ningún paciente cumplió con algún criterio de exclusión. De los cuales 22 eran de género femenino (44.9%), 27 género masculino (55.1%).



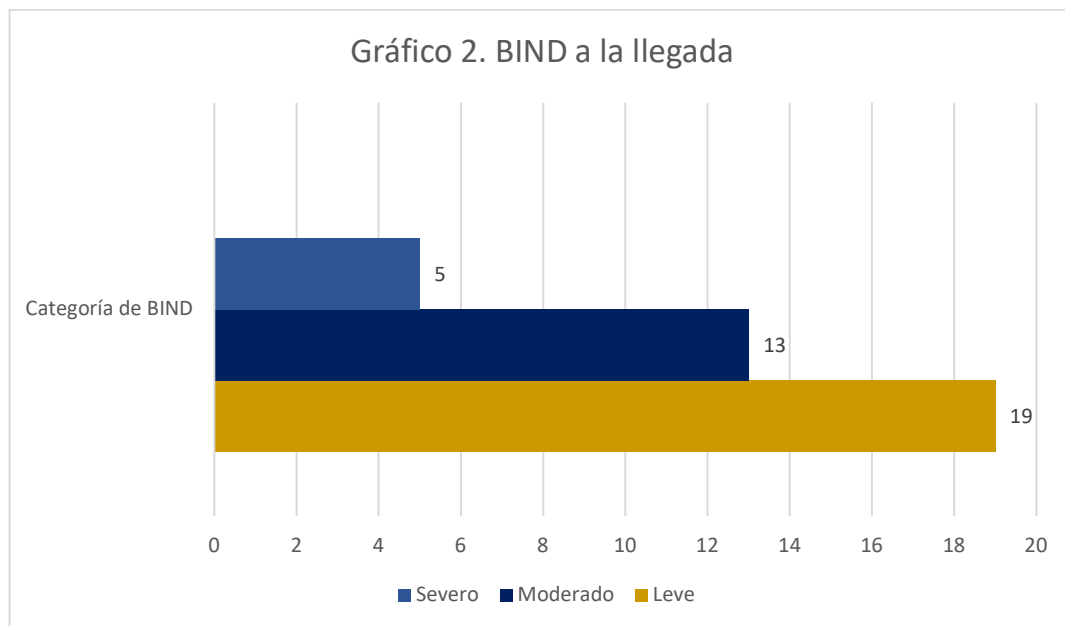
La edad promedio de los pacientes fue 9.22 días (Desviación Estándar, DE: 5.91) con una edad mínima de 2 días y máxima de 26 días. La edad materna media fue de 25.96 (DE 6.46) con una mínima de 16 y máxima de 42.

La media de las semanas de gestación (SDG) al nacimiento fue de 37.6 (DE 2.49) semanas de gestación, con un mínimo de 28 y máximo de 4. Teniendo que 9 pacientes se clasificaban de acuerdo con su edad gestacional como pretérmino (18.4%) y 40 pacientes de término (81.6%).

Sin contar la prematuridad, 10 sujetos (20.4%) presentaban otras comorbilidades como enfermedad principal, mientras que 39 (79.6%) eran previos sanos. Dichas comorbilidades fueron cardiopatías en 2 pacientes (4.1%) hernia inguinal bilateral en 1 ocasión (2%), hipotiroidismo congénito 1 caso (2%), restricción del crecimiento intrauterino fue reportado 1 vez (2%), se presentó sepsis neonatal no asociada a la exanguinotransfusión en 3 pacientes (6.1%), síndrome de dificultad respiratoria tipo 1 modificado por surfactante 1 mención (2%) y trisomía 21 en un sujeto (2%). Las cardiopatías asociadas presentadas fueron persistencia del conducto arterioso, comunicación inter-auricular, ventrículo derecho hipoplásico y estenosis valvular aórtica severa.

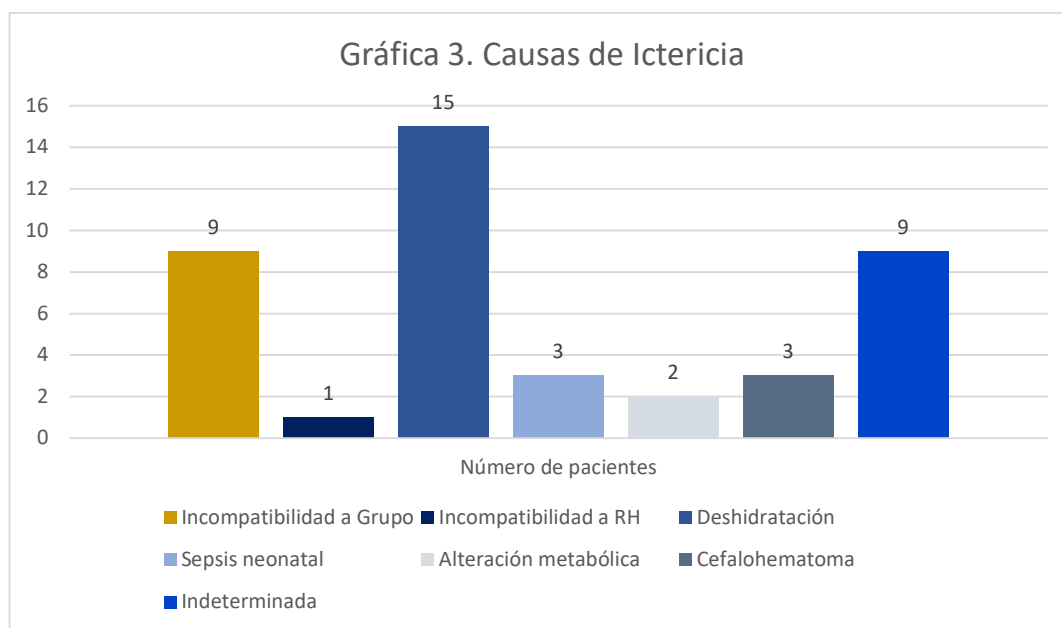
El promedio de peso al nacimiento se encontró en 2868 gramos (DE 575.4) con un mínimo de 615g y máximo de 3775g; mientras que el peso que se encontró el día de realización de la exanguinotransfusión se encontró con una media de 2587g (DE 536.2) peso mínimo de 670g y máximo de 3440g.

A su llegada se calculó el puntaje para BIND a 37 pacientes, el resultado más frecuente fue 4, con un total de 8 pacientes (16.3%). El valor mínimo obtenido fue 0 en un total de 5 pacientes (10.2%) y el máximo 7 en 5 pacientes (10.2%). Teniendo así 19 pacientes con BIND leve (38.7%), 13 con BIND moderado (26.5%) y 5 con BIND severo (10.2%), esta información no estuvo disponible en 12 pacientes (24.5%).



Los grupos sanguíneos que encontramos en los pacientes fueron O en 31 ocasiones (63.3%), A en 12 pacientes (24.5%), B 5 veces (10.2%) y AB en 1 solo paciente (2%), todos los pacientes con Rh +. Mientras que en las madres se observó que hubo 43 casos O (87.8%), A en 5 ocasiones (10.2%) y B en 1 ocasión (2%), con Rh + en 48 madres (98%) y Rh – en 1 sola ocasión (2%). Todos los pacientes cuentan con test de Coombs realizado, de los cuales 40 (81.6%) se reportaron como negativo, y 9 (18,4%) como positivo. Se realizó eluido únicamente en 18 pacientes, de los cuales se obtuvieron 6 con resultado negativo, lo que representa un 12.2% del total de pacientes, así como 12 reportado como positivo (24.5%). Se encontraron 10 pacientes con reporte de isoimmunización a grupo A, 3 con isoimmunización del grupo B (3%), y 1 persona con isoimmunización a grupo A y RH (2%).

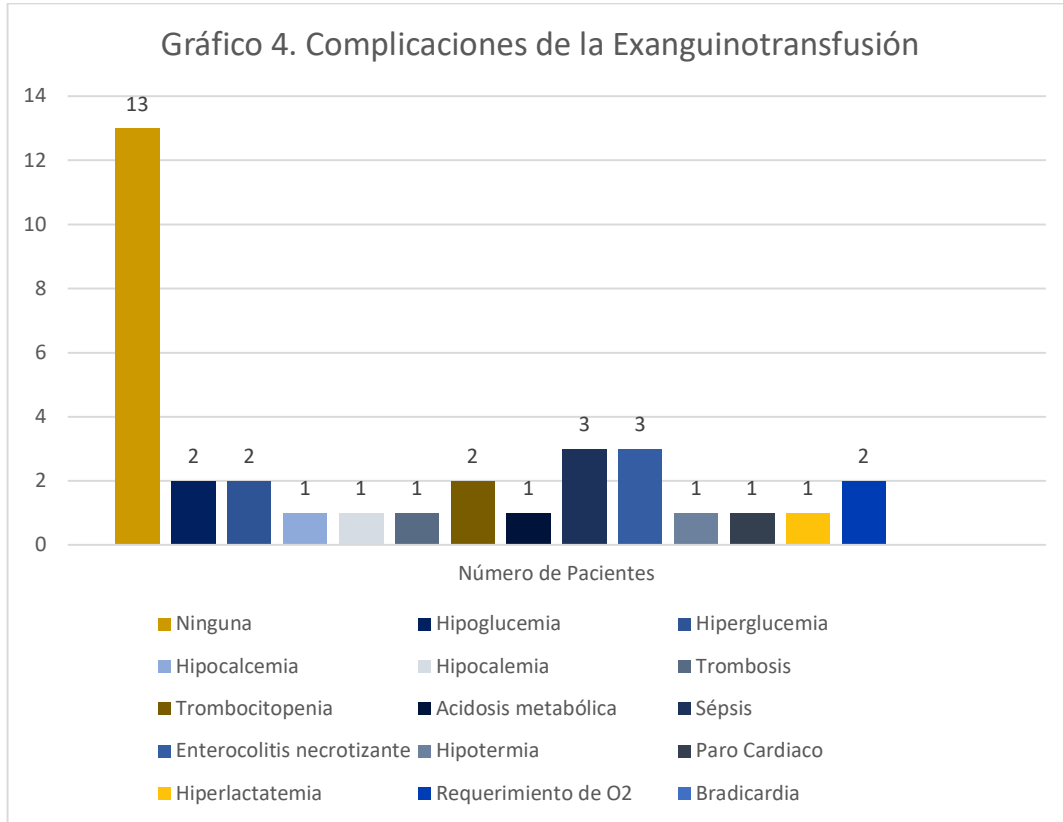
La principal causa de ictericia que se encontró fue deshidratación en 15 pacientes (30.6%), seguido de incompatibilidad a grupo en 9 ocasiones (18.4%), cefalohematoma en 3 casos (6.1%), sepsis neonatal se reportó 3 veces (6.1%), alteración metabólica en 2 pacientes (4.1%) e incompatibilidad a Rh en 1 ocasión (2%), no se logró determinar la causa de la ictericia en 9 casos (18.4%). Las causas metabólicas que propiciaron la ictericia fueron deficiencia de glucosa -6-fosfato deshidrogenasa en 1 paciente y 1 caso de hipotiroidismo congénito.



En cuanto al procedimiento, ningún paciente requirió de la realización de más de 1 exanguinotransfusión. El acceso vascular preferido fue por vía femoral en 27 procedimientos (55.1%), seguido de acceso en extremidad en 15 pacientes (15%) y umbilical con una frecuencia de 7 (14.3%). El promedio de bilirrubinas séricas de entrada fue 24.86mg/dL (DE 6.3) con una máxima de 44.8mg/dL y una mínima en 11.5mg/dL y bilirrubinas séricas de salida con una media en 12.39mg/dL (DE 3.3), una máxima de 21.8 y una mínima de 4mg/dL. Se realizó administración rutinaria de gluconato de calcio cada 5 recambios en 43 ocasiones (87.8%), se omitió este paso en 6 casos (12.2%). Se aplicó

gammaglobulina como coadyuvante para isoimmunización por incompatibilidad a grupo ABO a 2 pacientes (4.1%)

Encontramos que 13 pacientes (26%) presentaron complicaciones, las cuales fueron hipoglucemia 2 (4.1%), hiperglucemia 2 (4.1%), hipocalcemia 1 (2%), hipocalcemia 1 (2%), trombosis de la extremidad 1 (2%), trombocitopenia 2(4.1%), acidosis metabólica 1 (2%), sepsis 3 (6.1%), enterocolitis necrotizante 3 (6.1%), hipotermia 1 (2%), paro cardiaco (2%), hiperlactatemia 1 (2%), requerimiento de oxígeno suplementario 2 (4.1%) y bradicardia 1 (2%). No se encontraron casos de hipercalcemia, hipercalemia ni onfalitis.



Los pacientes permanecieron hospitalizados por una media de 7 días, siendo el número mínimo de días 1 y el máximo 36. La mayoría fueron dados de alta por mejoría, con un total de 47 pacientes (95.9%) mientras que 2 se reportaron como defunción (4.1%), no asociada a la exanguinotransfusión. De los pacientes en los cuales se reportó su fallecimiento, 1 de ellos fue 2 meses posterior al procedimiento, por síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar y choque cardiogénico, se estableció diagnóstico de trisomía 18; el otro paciente falleció por taquicardia ventricular, choque cardiogénico y choque séptico secundario a los padecimientos de base. El paciente en el que se reportó paro cardiaco posterior a la exanguinotransfusión fue exitosamente reanimado, otorgando cuidados post-paro.

8. DISCUSIÓN

Se reporto una alta incidencia de procedimientos realizados en los 3 años que abarca este estudio, en contraste con lo reportado nacional(36) e internacionalmente(37); esto en gran medida se debe a que somos un centro nacional de referencia con una incidencia no poblacional, como si lo es en el caso de Buthani y colaboradores(37); así como el hecho de que en nuestro estudio también se incluyeron pacientes menores a 35 semanas de gestación, que corresponden al 18.4% de la población de este estudio. Similar a lo reportado en la literatura (36,38), la mayoría de nuestros pacientes eran género masculino, con una relación 1:1.22, Mujeres:Hombres.

El peso medio al nacimiento fue mayor que el peso del día de la exanguinotransfusión; esto puede estar relacionado a la pérdida fisiológica de aproximadamente 10% del peso al nacimiento, debido a la pérdida de líquido extracelular, alcanzando su pérdida máxima en el 3er al 4to día de vida(39,40); sin embargo, como la principal causa de hiperbilirrubinemia neonatal se encontró deshidratación, donde el mejor indicadores para determinar su grado es la pérdida de peso; lo que podría explicar la disminución considerable que observamos, situación que ya se encuentra descrita como causa de hiperbilirrubinemia neonatal(41).

El grupo sanguíneo más frecuentemente reportado en nuestros pacientes fue O, y el Rh positivo, en línea con lo reportado en estadísticas mexicanas(42). La isoimmunización más frecuente fue por grupo ABO, encontrándose 1 solo caso de isoimmunización a RH, en línea con la incidencia más alta de casos de incompatibilidad a grupo que ha sido reportada en la literatura(43).

La principal causa de ictericia fue deshidratación seguida de incompatibilidad a grupo, resultados diferentes a los encontrados por los estudios realizados en Corea(44), Estados Unidos (22,45) y Turquía (46) donde la principal causa fue anemia hemolítica por incompatibilidad a grupo materno.

Posterior al procedimiento de exanguinotransfusión hubo una disminución de bilirrubinas con una media de 12.47 mg/dL. Este procedimiento actúa disminuyendo la bilirrubina indirecta eliminando los productos de la hemólisis, mejorando la capacidad de unión de la albúmina y reduciendo los niveles de bilirrubina libre tóxica para el cerebro; sin embargo, el 13 % de los glóbulos rojos sensibilizados permanece en el sistema vascular, además este procedimiento elimina únicamente un aproximado de 25 % de la bilirrubina corporal total, ya que la mayor parte de la bilirrubina del lactante se encuentra en el compartimento extravascular, por lo que posteriormente se presenta un “rebote” debido a que estos factores se superponen con la hemólisis de los eritrocitos transfundidos, que tienen una vida media reducida, conduciendo nuevamente a la saturación de la albúmina(47,48) Ya que posterior al procedimiento las bilirrubinas totales de todos los pacientes quedaron por debajo del umbral de exanguinotransfusión contemplado en las guías internacionales(49,50) no se requirió un segundo procedimiento en ningún caso.

La frecuencia de complicaciones de la exanguinotransfusión en nuestro instituto es menor a la reportada en la literatura(38,44–46,51–54) Las principales complicaciones asociadas al procedimiento fueron enterocolitis necrotizante y

sepsis, a diferencia de lo reportado en otras series de casos donde las causas más comunes son trombocitopenia,(38,44–46), la cual se posicionó como la segunda causa más frecuente en nuestro estudio, trastornos hidroelectrolíticos (en especial hipocalcemia), y acidosis metabólica(30,55); la diferencia en cuanto a los trastornos hidroelectrolíticos, puede deberse a que en nuestro instituto se realiza de manera rutinaria la aplicación de gluconato de calcio debido la evidencia existente(53) de la hipocalcemia que causa el ácido-citrato-dextrosa utilizado para preservar las bolsas de sangre; procedimiento utilizado con base en una revisión sistemática(56) en donde se encontró que en los grupos tratados con calcio profiláctico no reportaron arritmias cardíacas y los niveles de calcio fueron normales hasta una semana posterior a la exanguinotransfusión, a pesar de esto no hubo casos reportados de hipercalcemia. Una complicación remarcable fue la trombosis de las extremidades, no asociado al procedimiento en sí, si no a la colocación de las vías de acceso; complicación menos frecuente en otras series de casos(38,44,46) ya que nuestro instituto la vía umbilical no es la vía preferida para la realización del procedimiento debido a que se trata de un centro nacional de referencia y no se atienden a los pacientes desde el momento del nacimiento.

A pesar de que la mortalidad asociada al procedimiento ha disminuido progresivamente del 12% en 1951 a una mortalidad actual del 1-2% (30,33,52,57), no hay aproximación con la mortalidad de 0% que se encontró en este estudio; sin embargo, consideramos necesario ampliar este estudio con la información de más años, con lo que nuestras cifras de mortalidad podrían asemejarse con las ya mencionadas.

9. CONCLUSIONES

Las complicaciones más frecuentes encontradas en este estudio fueron sepsis y enterocolitis necrotizante, seguidas por trombocitopenia, hiperglucemia e hipoglucemia y finalmente hipocalcemia, hipocalemia, acidosis metabólica y trombosis de la extremidad.

La mayoría de nuestros pacientes fueron de género masculino con una relación 1:1.2, con edad promedio de 9 días y una media de semanas de gestación de 37, siendo en su mayoría de término. Presentaron un peso medio al nacimiento de 2868 gramos y de 2587 gramos el día de la exanguinotransfusión.

La mayoría de los pacientes tuvieron un grado de disfunción neurológica inducida por bilirrubinas leve

En este estudio no se presentaron casos de muerte asociada al procedimiento. Es necesario ampliar este estudio con información de más años para dar a conocer un panorama más amplio de las complicaciones relacionadas con la exanguinotransfusión que se presentan en nuestro instituto.

10. REFERENCIAS

1. Chacham S, Kumar J, Dutta S, Kumar P. Adverse events following blood exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: A prospective study. *J Clin Neonatol.* 2019;8(2):79.
2. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med.* 2001;344(8):581–90.

3. Gartner LM. Historical Review and Recent Advances in Neonatal and Perinatal Medicine. Med Johnson Nutritional Division; 1980.
4. Landsteiner K, Wiener AJ. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proc Soc Exp Biol & Med.* 1940;43(223).
5. Landsteiner K, Wiener AJ. Studies on an agglutinin (Rh) in human blood recognizable by human sera for rhesus blood. *J Exp Med.* 1941;74(309).
6. Halbrecht L. Role of hemagglutinins anti-A and anti-B in pathogenesis of jaundice of newborn (icterus neonatorum precox). *Amer J Dis Child.* 1944;68(248).
7. Coombs RRA, Mourant AE, Race RR. A new test for detection of weak and 'incomplete' Rh agglutinins. *Brit J Exp Path.* 1946;26(255).
8. Hart AP. Familial icterus gravis of the newborn and its treatment. *Canad Med Assn J.* 1925;15(1008).
9. Wallerstein H. Treatment of severe erythroblastosis fetalis by simultaneous removal and replacement of the blood of the newborn infant. *Science* (1979). 1946;103(583).
10. Diamond LK. Erythroblastosis fetalis or hemolytic disease of the newborn. *Proc Roy Soc: Med.* 1947;40(546).
11. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet.* 1958 May 24;1(7030):1094–7.
12. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am.* 2004 Aug;51(4):61–843.
13. F Ebbesen CAHVCGLPBJP. Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr.* 94(1):59–64.
14. Hansen T. Kernicterus in term and near-term infants--the specter walks again. *Acta Paediatr.* 89(10):7–1155.
15. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res.* 2013 Dec;74 Suppl 1(Suppl 1):86–100.
16. Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(6).
17. Watchko JF, Lin Z. Exploring the genetic architecture of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Jun;15(3):169–75.
18. Smitherman H, Stark AR, Bhutan VK. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006 Jun;11(3):214–24.
19. Maisels MJ. Jaundice in a newborn: answers to questions about a common clinical problem. First of two parts. *Contemp Pediatr.* 2005;22(5).
20. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the Newborn. *Pediatr Rev.* 2011 Aug 1;32(8):341–9.
21. Hyperbilirubinemia AA of PS on. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):297–316.
22. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J Perinatol [Internet].* 2009 [cited 2023 Jun 10];29 Suppl 1:S25–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19177057/>
23. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med.* 2008 Feb 28;358(9):920–8.
24. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics.* 1992 May;5:809–18.

25. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002 Jul 22;
26. Mukhopadhyay K, Murki S, Narang A, Dutta S. Intravenous Immunoglobulins in Rhesus Hemolytic Disease. *Indian J Pediatr*. 2003;70(9):697–9.
27. Aggarwal R, Seth R, Paul VK, Deorari AK. High dose intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of rhesus hemolytic disease. *J Trop Pediatr*. 2002;48(2):116–7.
28. Gottstein R, Cooke RWI. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(1).
29. Iijima S. Exchange Transfusion in Neonatal Sepsis: A Narrative Literature Review of Pros and Cons. *J Clin Med*. 2022 Mar 1;11(5).
30. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *Journal of Pediatrics*. 2004;144(5):626–31.
31. Gharehbaghi MM, Hosseinpour SS. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinaemia: A comparison between citrated whole blood and reconstituted blood. *Singapore Med J*. 2010 Aug;51(8):641–4.
32. Ogunlesi TA, Lesi FEA, Oduwale O. Prophylactic intravenous calcium therapy for exchange blood transfusion in the newborn. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Oct 12;2017(10).
33. JC J. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics*. 1997;99(5).
34. Ogunlesi TA, Ogunfowora OB. Pattern and determinants of blood transfusion in a Nigerian neonatal unit. *Niger J Clin Pract*. 2011 Jul;14(3):354–8.
35. Sabzehei MK, Basiri B, Shokouhi M, Torabian S. Complications of Exchange Transfusion in Hospitalized Neonates in Two Neonatal Centers in Hamadan, A Five-Year Experience. *Journal of Comprehensive Pediatrics* 2015 6:2. 2015 May 23;6(2).
36. Vásquez-Hoyos P, Romero H, Álzate JP, Riaño LH, Góngora MM, Roa RA. Factores de riesgo asociados a exanguinotransfusión por ictericia neonatal en un hospital universitario: Estudio de casos y controles. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2020;87(3):91–6.
37. Bhutani VK, Meng NF, Knauer Y, Danielsen BH, Wong RJ, Stevenson DK, et al. Extreme hyperbilirubinemia and rescue exchange transfusion in California from 2007 to 2012. *J Perinatol [Internet]*. 2016 Oct 1 [cited 2023 Jun 10];36(10):853–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27442156/>
38. Wolf MF, Childers J, Gray KD, Chivily C, Glenn M, Jones L, et al. Exchange transfusion safety and outcomes in neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol [Internet]*. 2020 Oct 1 [cited 2023 Jun 10];40(10):1506–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32152492/>
39. Kellams A, Harrel C, Omega S, Gregory C, Rosen-Carole C. ABM Clinical Protocol #3: Supplementary Feedings in the Healthy Term Breastfed Neonate, Revised 2017. *Breastfeed Med [Internet]*. 2017 May 1 [cited 2023 Jun 10];12(4):188–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28294631/>
40. Knowles V, Yajamanyam PK. Physiological weight loss in term newborn infants. *Arch Dis Child [Internet]*. 2021 Feb 1 [cited 2023 Jun 10];106(2):195–7. Available from: <https://adc.bmj.com/content/106/2/195.1>
41. Qiao L, Zhang H, Yuan Y, Zhu W, Yuan J, Hu Y, et al. The Relationship between Gestational Newborn Weight Loss and Hospitalization in the First Week after Birth.

- Appl Bionics Biomech [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 10];2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35979238/>
42. del Peón-Hidalgo L, Pacheco-Cano MG, Zavala-Ruiz M, Madueño-López A, García-González A. Frecuencias de grupos sanguíneos e incompatibilidades ABO y RhD, en La Paz, Baja California Sur, México. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2002 [cited 2023 Jun 10];44(5):406–12. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342002000500004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 43. Mohan DR, Lu H, McClary J, Marasch J, Nock ML, Ryan RM. Evaluation of Intravenous Immunoglobulin Administration for Hyperbilirubinemia in Newborn Infants with Hemolytic Disease. *Children* [Internet]. 2023 Mar 2 [cited 2023 Jun 10];10(3):496. Available from: </pmc/articles/PMC10047662/>
 44. Kim MS, Chung Y, Kim H, Ko DH, Jung E, Lee BS, et al. Neonatal exchange transfusion: Experience in Korea. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jun 10];59(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31948914/>
 45. Patra K, Storer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr* [Internet]. 2004 [cited 2023 Jun 10];144(5):626–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126997/>
 46. Hakan N, Zenciroglu A, Aydin M, Okumus N, Dursun A, Dilli D. Exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: An 8-year single center experience at a tertiary neonatal intensive care unit in Turkey. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2015 Sep 2;28(13):1537–41.
 47. HS F. Past and present in neonatal exchange transfusion. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Jun 10];114(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27079400/>
 48. Valaes T. Problems With Prediction of Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* [Internet]. 2001 Jul 1 [cited 2023 Jun 10];108(1):175–7. Available from: </pediatrics/article/108/1/175/66849/Problems-With-Prediction-of-Neonatal>
 49. Amos RC, Jacob H, Leith W. Jaundice in newborn babies under 28 days: NICE guideline 2016 (CG98). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 Jun 10];102(4):207–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179382/>
 50. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Jun 10];150(3):2022058859. Available from: </pediatrics/article/150/3/e2022058859/188726/Clinical-Practice-Guideline-Revision-Management-of>
 51. D S, JV A, E C, L S. Metabolic effects of exchange transfusion. II. Delayed hypoglycemia following exchange transfusion with citrated blood. *J Pediatr* [Internet]. 1971 [cited 2021 Oct 26];79(4):589–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5106701/>
 52. Falciglia HS, Greenwood CS. Double volume exchange transfusion: A review of the “ins and outs.” *Neoreviews*. 2013;14(10).
 53. Farquhar JW, Smith H. Clinical and biochemical changes during exchange transfusion. *Arch Dis Child* [Internet]. 1958 [cited 2023 Jun 10];33(168):142–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13534748/>

54. Chitlangia M, Shah GS, Poudel P, Mishra OP. Adverse events of exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of Nepal Paediatric Society*. 2014;34(1):7–13.
55. Falciglia H. Exsanguinotransfusion en el recién nacido. *Proneo*. 2007;7(3):113–40.
56. Ogunlesi TA, Lesi FEA, Oduwole O. Prophylactic intravenous calcium therapy for exchange blood transfusion in the newborn. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Oct 12 [cited 2023 Jun 10];2017(10). Available from: [/pmc/articles/PMC6485915/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36044411/)
57. Diamond L. Erythroblastosis foetalis or haemolytic disease of the newborn - PubMed. *Proc R Soc Med*. 1947;40(9):546–50.