



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“EFECTOS SECUNDARIOS DE EXANGUINOTRANSFUSIÓN COMO
TRATAMIENTO DE HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL SEVERA EN LA
UNIDAD DE NEONATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.
ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 6 AÑOS”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. FERNANDA MONGE URREA

TUTOR:

DR. CARLOS LÓPEZ CANDINI



CIUDAD DE MEXICO 31 DE JULIO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



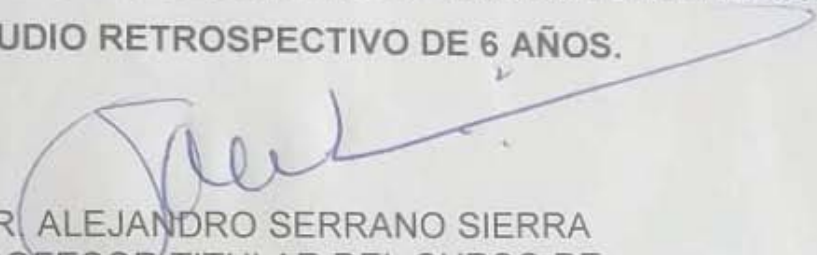
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.


EFFECTOS SECUNDARIOS DE EXANGUINOTRANSFUSIÓN COMO
TRATAMIENTO DE HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL SEVERA EN LA
UNIDAD DE NEONATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.
ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 6 AÑOS.



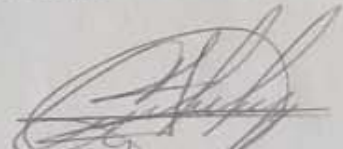
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



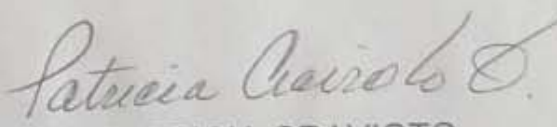
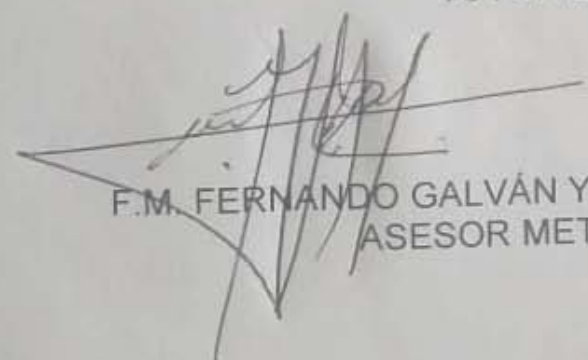
DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI
TUTOR DE TESIS



F.M. FERNANDO GALVÁN Y DRA. PATRICIA CRAVIOTO
ASESOR METODOLÓGICO

DEDICATORIA

A mi esposo Jorge, mi piedra y apoyo incondicional.

ÍNDICE

1. Marco teórico	4p
a. Antecedentes históricos	4p
b. Epidemiología	6p
c. Fisiopatología	7p
d. Etiología	8p
e. Planteamiento del problema	9p
2. Justificación	10p
3. Objetivos	10p
a. Objetivo general	10p
b. Objetivos específicos.....	10p
4. Material y método	11p
5. Tamaño de la muestra	12p
6. Análisis estadístico	12p
7. Resultados	12p
8. Análisis	14p
9. Conclusión	18p
10. Bibliografía	19p
11. Cronograma de actividades	21p
12. Anexos	22p

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La ictericia neonatal se ha observado desde 1724 y fue descrita por primera vez por Juncker en el *Conspectus Medicinae Theoreticopracticae*, sin embargo no fue sino hasta 1875 donde se correlacionó el tinte icterico encontrado en el recién nacido con la presencia de depósitos de bilirrubina en ganglios basales de neonatos con ictericia severa; fue hasta 1903, que se acuñó el término *kernicterus* por Schmorl para describir este fenómeno.¹⁵

La primera descripción de una exanguinotransfusión como tratamiento de ictericia fue en 1925 por el Dr. A.P. Hart en el *Toronto's Hospital for Sick Children*, donde se utilizó una técnica del cirujano Dr. Bruce Robertson, que utilizaba la exanguinotransfusión como tratamiento de choque tóxico secundario a quemaduras severas y sepsis, donde se creía que la enfermedad era debida a disfunción hepática secundaria a toxinas y por lo tanto se planeaba su uso como un purgante, sin embargo fue hasta 1946 que se utilizó como tratamiento de eritroblastosis fetal. En 1938 Darrow cambió la idea de esta "toxina" y describió que la eritroblastosis fetal se debía a una reacción antígeno-anticuerpo, sin embargo no se logró identificar dicho antígeno hasta 1940, cuando Landsteiner y Wiener encontraron un anticuerpo a través de la aglutinación de los eritrocitos presente en el 80% de la población contra sangre Rhesus, por lo cual eventualmente obtuvo el nombre de factor Rhesus o factor Rh. En 1941 Levine ligó esta información a la eritroblastosis fetal y concluyó que la isoimmunización de la madre al factor Rh heredado del padre era la etiología de dicha enfermedad.¹⁵

Inicialmente, el tratamiento para la eritroblastosis fetal era únicamente una transfusión de sangre Rh negativo que servía únicamente para corrección de la anemia, sin embargo no incidía en la mortalidad secundaria a kernicterus, particularmente en pacientes con datos tempranos de edema o ictericia marcada,

por lo que eventualmente se comprendió que la mortalidad no estaba ligada únicamente a la cifra de hemoglobina sino a la hemólisis. Fue bajo esta línea de pensamiento que Dr. H. Wallerstein en 1946 propuso que el tratamiento para eritroblastosis fetal debería de incluir tanto remover los productos terminales de la hemólisis como los eritrocitos Rh positivos para prevenir mayor hemólisis, y realizó la primera exanguinotransfusión para cumplir ese propósito.

Una vez descrito el procedimiento se propusieron distintas técnicas para realizarlo, en un principio con un abordaje doble con remoción a través del seno sagital y transfusión a través de la vena safena interna o en otros casos a través de la vena y arteria radial, con lo que se alcanzaba intercambiar doble volumen circulante con una remoción del 80% de los eritrocitos iniciales, sin embargo estos procedimientos requerían el uso abundante de heparina con lo cual se asociaban múltiples complicaciones hemorrágicas. En el mismo año el Dr. L.K. Diamond había observado que los neonatos con eritroblastosis fetal que habían sido transfundidos con eritrocitos Rh negativos aún tenían anticuerpos maternos anti-Rh libres en la sangre y que para removerlos necesitaría extraer una gran cantidad de sangre del neonato por lo que se requeriría un acceso venoso mayor, y es con esto que se ideó el uso de la vena umbilical para el intercambio a través de la introducción de un catéter umbilical, con lo cual se lograba el reemplazo de 90% de los eritrocitos neonatales.¹⁹

Posterior a esto, se utilizó la exanguinotransfusión como método para la remoción de bilirrubina del cuerpo no sólo en caso de eritroblastosis fetal sino también en neonatos prematuros con ictericia severa, lactantes a término con ictericia de etiología no identificada, ictericia neonatal severa causada por síndromes hemolíticos tóxicos o congénitos. En países en vías de desarrollo se ha utilizado incluso como tratamiento de sepsis por remoción de toxinas bacterianas y citosinas pro-inflamatorias.^{5, 9}

Una vez estandarizado su uso, se observó el impacto de éste en la morbimortalidad neonatal. En los 1950s, en Estados Unidos, aproximadamente 1 en 200 recién nacidos vivos desarrollaban eritroblastosis fetalis secundaria a isoimmunización a Rh y de estos la tasa de mortalidad era cercana al 50%, en gran medida secundarias a kernicterus y sus complicaciones tardías, con el inicio de la exanguinotransfusión la mortalidad se redujo a < 10%, ésto sin contar otras causas de hiperbilirrubinemia como incompatibilidad de grupo, incompatibilidad a subgrupos como Kell, deficiencias enzimáticas, o alteraciones eritrocitarias.¹⁰

Con el advenimiento de la administración de inmunoglobulina Rh a madres Rh negativas con hijos Rh positivos en 1968 y el uso de fototerapia el rol de la exanguinotransfusión en países desarrollados ha disminuido marcadamente, sin embargo sigue siendo una opción terapéutica en particular para neonatos con enfermedad hemolítica por isoimmunización materno fetal a grupo y a Rh e incluso como tratamiento de hiperamonemia secundaria a enfermedades metabólicas del ciclo de la urea.¹⁹

EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor del 60% de todos los recién nacidos vivos llegan a desarrollar ictericia neonatal en algún punto de la primera semana de vida, sin embargo gracias a mejoras en su tratamiento y prevención, el número de casos en países desarrollados ha disminuido marcadamente desde la década de los 90's. Actualmente, la incidencia de hiperbilirrubinemia severa es de 31.6 por cada 100,000 RN con una incidencia de encefalopatía aguda y encefalopatía crónica en 1 a 3.7 y 0.4 a 2.7 por cada 100,000 RN vivos respectivamente y una mortalidad secundaria a patología por Rh o hiperbilirrubinemia extrema es de 1 por cada 100,000 RN vivos.¹²

Sin embargo, en países en vías de desarrollo, de bajos y medios recursos, la incidencia, prevalencia e impacto en la morbimortalidad es diferente; se estima que la mortalidad secundaria a enfermedad hemolítica por Rh o hiperbilirrubinemia

extrema es de 119 por cada 100,000 RN vivos donde se estima una prevalencia de kernicterus de 73 por cada 100,000 RN vivos. En el 2016 se realizó un estudio CHERG (Child Health Epidemiology Reference Group) donde se estimó que el 78% de los casos de hiperbilirrubinemia severa eran secundarios a enfermedad isoimmune Rh, 6% por deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y 2% a nacimientos pretérmino tardíos. Dentro del estudio el 80% de los neonatos afectados pertenecían a países con una tasa de mortalidad neonatal de ≥ 15 por cada 1,000 RN vivos.¹²

FISIOPATOLOGÍA

Para comprender la hiperbilirrubinemia es necesario entender el metabolismo de la bilirrubina. Durante la hemólisis, hay liberación de hemoglobina que en el retículo endoplásmico se degrada a través de la hem oxigenasa a biliverdina, monóxido de carbono y hierro; la biliverdina es a su vez convertida a través de la biliverdin reductasa en bilirrubina indirecta. Esta bilirrubina es liposoluble y por lo tanto no excretable en líquidos corporales pero puede penetrar las células a través de la doble capa de lípidos y si es excesiva, generar toxicidad. La bilirrubina indirecta o no conjugada se une a la albúmina para su transporte al hígado donde se conjuga por la UDP glucuronil transferasa. Una vez conjugada, la bilirrubina se excreta al intestino a través de la vesícula y la vía biliar, donde por efecto de la beta glucuronidasa intestinal, se puede revertir la conjugación y permitir su reabsorción a la sangre a través de la circulación enterohepática, el resto de la bilirrubina se excreta con las evacuaciones.¹⁵

En algunas ocasiones la bilirrubina indirecta puede permanecer libre si la albúmina está saturada o si la bilirrubina se desplaza de su unión con la albúmina por medicamentos como las sulfas, estreptomycin, cloranfenicol, ceftriaxona e ibuprofeno. La bilirrubina indirecta libre puede cruzar la barrera hematoencefálica y se considera tóxica para el sistema nervioso central, causando cambios neurológicos y en el comportamiento. En las primeras semanas después del nacimiento hay un aumento en la UDP glucuronil transferasa, sin embargo de las

30 a 40 SDG los valores de ésta son de 1% los valores del adulto y no se elevan a cifras normales sino hasta las 14 semanas de vida extrauterina.¹⁴

ETIOLOGÍA

Dentro de las distintas etiologías de la hiperbilirrubinemia neonatal se encuentran las fisiológicas, donde hay una elevación transitoria que ocurre a partir del segundo día de vida extrauterina y puede durar hasta una semana, por lo general los niveles tienen su pico máximo de 12 mg/dl los primeros 3 a 5 días y después disminuyen a niveles adultos a través de las primeras semanas, a los 4 días de vida el 95% de los neonatos tienen una bilirrubina sérica total de < 17 mg/dl; por lo general, surge por el aumento en la producción de bilirrubina secundaria a un hematocrito elevado y a una vida media eritrocitaria disminuida de 70 a 90 días vs 120 días en el adulto, y por una alteración en la capacidad de extracción de la misma, por inmadurez de la UDP glucuronil transferasa. Además de esto, la hiperbilirrubinemia se puede asociar a la lactancia, ya sea por privación calórica, que aumenta la circulación enterohepática, deshidratación asociada a mala técnica alimentaria o a disminución en el paso del meconio, y suele ocurrir desde el sexto día hasta la segunda semana¹⁴.

Dentro de las causas patológicas, se subdividen según su mecanismo en aumento en la producción de bilirrubina, alteración en la conjugación de la bilirrubina y disminución en la excreción de la bilirrubina. El aumento en la producción de bilirrubinas es el más relevante dentro de la discusión de exanguinotransfusión por lo que se discutirá más a fondo, existe un aumento en la producción de bilirrubina en alteraciones estructurales o enzimáticas eritrocitarias, es decir talasemia, esferocitosis, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa entre otras, incompatibilidad de grupo ABO, que se asocia a anemia hemolítica en el primer embarazo o incompatibilidad a Rh que suele presentarse hasta el segundo embarazo.¹⁴

En la década de los 90's se iniciaron estudios y revisiones para detallar las distintas complicaciones asociadas a la exanguinotransfusión, particularmente como tratamiento a anemia hemolítica por isoimmunización que se encontraba en alrededor de 55% de los neonatos que ameritaban este procedimiento. Dentro de los principales efectos adversos se encontraron trombocitopenia en 44%, hipocalcemia 29% y acidosis metabólica en 24%.²⁰

Actualmente, siguen habiendo riesgos asociados a una exanguinotransfusión. Entre los más importantes se encuentran embolismo aéreo, trombosis de la vena porta, sobrecarga cardiaca, tromboflebitis, enterocolitis necrosante, infecciones transfusionales.²⁰ En un estudio retrospectivo de 15 años realizado de 1970 a 1995 en dos hospitales en estados unidos donde se buscaba identificar los efectos adversos asociados a exanguinotransfusión en neonatos, se encontraron únicamente efectos adversos severos en 12% predominando dentro de estas la hipocalcemia y trombocitopenia. En dicho estudio las complicaciones se agruparon de la siguiente manera: Alteraciones laboratoriales asintomáticas (sin requerir tratamiento), complicaciones asintomáticas que requirieron tratamiento (transfusión plaquetaria, antibiótico, corrección electrolítica), complicaciones transitorias severas (resolución rápida de la complicación posterior al tratamiento), complicaciones prolongadas severas, secuelas severas y muerte.⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA (PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN)

Alrededor del 60% de todos los recién nacidos vivos llegan a desarrollar ictericia neonatal en algún punto de la primera semana de vida sin embargo gracias a mejoras en su tratamiento y prevención, el número de casos en países desarrollados ha disminuido marcadamente¹²

En países en vías de desarrollo, la prevalencia de Kernicterus es de 73 por cada 100,000 recién nacidos vivos. Dentro del tratamiento para la hiperbilirrubinemia neonatal severa, la exanguinotransfusión es de elección, sin embargo puede tener

potenciales complicaciones como lo son: trombocitopenia, la hipocalcemia y la acidosis metabólica, embolismo aéreo, anemia o hipervolemia, dichas complicaciones pueden poner en riesgo la vida del neonato.⁹

¿Cuál es la frecuencia y qué tipo de efectos secundarios se asocian a exanguinotransfusión en recién nacidos, en el Instituto Nacional de Pediatría?

JUSTIFICACIÓN

No existen estudios en población mexicana acerca de las complicaciones de la exanguinotransfusión. Al ser un procedimiento en desuso en países desarrollados, se han dejado de estudiar las complicaciones asociadas al mismo. En el Instituto Nacional de Pediatría este procedimiento se realiza con relativa frecuencia, en el 2016 se realizaron 36 exanguinotransfusiones por hiperbilirrubinemia intensa. Aunque se utilizan ciertas medidas para prevenir las complicaciones más comunes reportadas en la literatura, desconocemos número y tipo. Este estudio pretende describir las principales complicaciones para así poder incidir en un tratamiento para prevenirlas.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir las principales complicaciones asociadas a la realización de una exanguinotransfusión en pacientes con hiperbilirrubinemia neonatal.

Objetivo específicos

1. Describir la tasa de complicaciones asociadas a exanguinotransfusión en el recién nacido por cada 100 exanguinotransfusiones
2. Establecer el tipo de complicaciones más frecuentes asociadas a este procedimiento

MATERIAL Y MÉTODO

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio retrospectivo, Retrolectivo, observacional y descriptivo correspondiente a una serie de casos

POBLACIÓN UNIVERSO

Recién nacidos con ictericia menores de 28 días de vida extrauterina

POBLACIÓN ELEGIBLE

Recién nacidos con ictericia atendidos en el servicio de neonatología del Instituto Nacional de Pediatría del 1 de Enero del 2013 al 31 de Diciembre del 2018 que requirieron exanguinotransfusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Recién nacidos a quienes se les realiza exanguinotransfusión
2. Pacientes que cuentan con un expediente clínico localizable

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Realización de exanguinotransfusión fuera del servicio de neonatología
2. Alta voluntaria o traslado antes del egreso médico
3. Expediente incompleto respecto a ictericia, procedimiento y complicaciones

MÉTODOS

Se solicitó al archivo clínico listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de egreso de ictericia neonatal y específicos de patología que lleva a hiperbilirrubinemia indirecta: P55, P 58, P59 (CIE-10).

Se localizaron expedientes y se incluyeron según los criterios de inclusión. En caso de cumplir con los criterios de inclusión se recabaron datos demográficos de ictericia, tratamiento, exanguinotransfusión y complicaciones eventuales hasta una

semana posterior al procedimiento. Se llenó el formato elaborado para ésta investigación (anexo).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestreo por conveniencia. Se incluyeron 190 casos de los cuales se excluyeron 3 casos por no tener el expediente completo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvo una muestra por conveniencia de los últimos seis años, no aleatoria. Se elaboró una base de datos en el programa Excel con las variables a analizar para el estudio, las cuales se exportaron y procesaron en programa estadístico SPSS versión 20. Se obtuvieron frecuencias simples y relativas y medidas de tendencia central y se presentó la información en tablas y gráficas.

RESULTADOS

Se analizó una población de 190 pacientes recién nacidos a quienes se les realizó exanguinotransfusión del 1 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2018 en el servicio de neonatología del Instituto Nacional de Pediatría. Se excluyeron 3 pacientes por no contar con un expediente electrónico y físico completo. De los 187 casos restantes se encontró una edad promedio de 7.4 días al momento de la exanguinotransfusión con una desviación estándar de 5.1, con una muy discreta mayoría en el género masculino con 99 casos, 87 casos del género femenino y 1 caso de ambigüedad de genitales. Se encontró una edad gestacional en promedio de 37 semanas con una desviación estándar de 3, encontrando el 27.2% con ≤ 36 SDG, agrupamos la edad gestacional en prematuro tardío de 32 a 36 SDG, muy prematuro de 28 a 32 SDG y extremadamente prematuro con < 28 SDG, encontrando en nuestro estudio una frecuencia de 20.3%, 3.7% y 2.1% respectivamente, con pacientes a término ≥ 37 SDG en 72.7%. Se documentó un peso al nacer promedio de 2773 gramos con una desviación estándar de 630

gramos y un peso al momento de la exanguinotransfusión de 2511 gramos con una desviación estándar de 628 gramos. La edad materna al ingreso fue de 26 años en promedio con una desviación estándar de 7 años, el grupo sanguíneo materno fue en su mayoría O, en 135 pacientes (72.1%), seguida de A en 51 pacientes (27.3%), y B en 9 casos (4.8%) (algunos son AB), con Rh positivo en 182 casos como se describe en la Figura 1.

A su ingreso se presentaron con un puntaje en la escala de BIND (Bilirubin-induced neurologic dysfunction) leve (1 a 3 puntos) el 29.4%, moderado (4 a 6 puntos) el 7.4%, severo (7 a 9 puntos) el 2.1% con un puntaje indeterminado en el 2.1% y negativo (0 puntos) en el 11.7 %.

La etiología fue en primer lugar multifactorial, en 116 casos (64%), seguido de hiperbilirrubinemia hemolítica no inmune y en tercer lugar isoimmunización a grupo y Rh como se muestra en la Gráfica 2, encontrando un total de 37 pacientes con isoimmunización, ya sea a ABO, Rh o ambas, la cual se desglosa en la Figura 4.

Dentro del procedimiento de la exanguinotransfusión se colocó un catéter inguinal en 135 casos seguido de umbilical en 19 y en tercer lugar cuello en 15 pacientes. En todos los casos se calculó el volumen total a doble volemia circulante (160 ml) por el peso, obteniendo un promedio de 384 ml con una desviación estándar de 111 ml, lo que se transfundió en un promedio de 39 recambios con una desviación estándar de 12, en todos los casos se aplicó 100 mg de calcio por cada 10 recambios . La bilirrubina sérica total máxima fue en promedio de 24.6 mg/dL con una desviación estándar de 3.6 y un valor medio de 31.6 mg/dL pre exanguinotransfusión, y de 13.2 mg/dL con desviación estándar de 3.6 post exanguinotransfusión.

Se analizaron las complicaciones asociadas a la exanguinotransfusión y se encontró al menos una complicación en 140 casos , representando una tasa de 74.5 por cada 100 exanguinotransfusiones, dentro de las cuales lo más común fue

la trombocitopenia en 36.7%, seguida de hiperglicemia en 18.1, hipoglicemia en 12.8% e hipercalcemia en 13.3% como se observa en la Figura 3. Se encontraron 3 defunciones como complicación de exanguinotransfusión que representa una mortalidad de 1.6%, así como 7 complicaciones asociadas a catéter que representan el 3.7% dentro de las que se encontraron absceso en el sitio de punción, infección asociada a catéter y disfunción del catéter durante el procedimiento. En los casos de mortalidad el primer caso fue un paciente masculino de 4 días de vida de 38 SDG con peso al momento de la exanguinotransfusión de 3240 gramos con isoimmunización a Rh con BT sérica de 23.54 mg/dl, que se realizó el procedimiento a través de un catéter en extremidad, que presentó hipotensión y bradicardia durante el procedimiento con subsecuente paro cardiorrespiratorio. El segundo caso fue un paciente femenino de 2 días de vida de 27 SDG con peso al momento de la exanguinotransfusión de 980 gramos con hiperbilirrubinemia multifactorial con BT sérica de 14.32 mg/dl, que se realizó el procedimiento a través de catéter en cuello, presentando paro cardiorrespiratorio durante el procedimiento. El tercer caso se trató de un paciente masculino de 1 día de vida de 27 SDG con peso al momento de la exanguinotransfusión de 840 gramos con hiperbilirrubinemia multifactorial con BT sérica de 13.63 mg/dl que se realizó el procedimiento a través de un catéter en cuello, que presentó apnea y bradicardia durante el procedimiento que terminó en paro cardiorrespiratorio. Se documentaron otros dos casos de defunción que no se asociaron al procedimiento sino a la patología de base, un paciente de 8 días de vida masculino de 28 SDG con sepsis y un paciente de 10 días de vida masculino de 39 SDG con hiperbilirrubinemia secundaria a sepsis.

ANÁLISIS

La exanguinotransfusión es un procedimiento común en el Instituto Nacional de Pediatría sin embargo no ampliamente realizado en el ámbito internacional por lo que no hay estadísticas actualizadas, el estudio más grande que encontramos fue un estudio retrospectivo de 55 neonatos en un periodo de 10 años en Estados

Unidos ¹⁹ a diferencia de nuestra muestra de 187 pacientes en un periodo de 6 años. El discreto predominio del género masculino (52%) encontrado en nuestro estudio coincide con la literatura reportada del 55%, sin embargo llama la atención que la edad gestacional promedio en nuestro estudio fue de 37 semanas con una desviación estándar de 3 y un peso promedio de 2773 gramos, encontrando una población prematura únicamente en el 27.2% y dentro de estos la mayoría prematuros tardíos en 20.3% en comparación con la literatura que reporta una edad gestacional promedio de 35 con una desviación estándar de 4 y un peso promedio de 2388 g.

Dentro de la etiología en nuestro estudio ésta fue multifactorial en el 64% que difiere de la literatura donde la primera causa se describe como isoimmunización a Rh en 34% y en segundo lugar incompatibilidad a grupo ABO ¹⁹ e incluso superior al 70% en el modelo CHERG (Child Health Epidemiology Reference Group) en casos de hiperbilirrubinemia extrema definida como BT > 25 mg/dl ¹² Un factor que podría apoyar el aumento en la incidencia de exanguinotransfusiones en nuestro centro a diferencia de la literatura encontrada, es los niveles de bilirrubinas totales máximos, obteniendo en nuestro estudio un nivel de bilirrubina sérica total máxima de 32.7 mg/dl, en comparación con la literatura donde se reporta un máximo de 22 mg/dl.

No encontramos reporte en la literatura del porcentaje de neonatos que se presentaron con datos de encefalopatía por hiperbilirrubinemia ni el uso de la escala de BIND así que no podemos comparar los resultados de nuestro estudio, sin embargo en la mayoría de los mismos se encontró únicamente una encefalopatía leve con un 29.4% y el 11.7% se presentaron sin manifestaciones neurológicas al momento del procedimiento.

En lo que respecta al procedimiento, en nuestro centro se realizó la exanguinotransfusión a través de un catéter umbilical solamente en el 10.1%, prefiriendo un acceso inguinal en 72.1%, mientras que en la literatura

históricamente se describe únicamente el uso del catéter umbilical ya sea venoso o arterial y el uso de dos vías separadas para realizar el procedimiento según la técnica de LK Diamond de 1950 en California, USA ¹⁹ mientras que en nuestro centro en el 100% de los casos se realizó a través de un solo acceso con el uso de dos lúmenes diferentes, en el estudio retrospectivo realizado en Cleveland 1992 a 2002 también se utiliza únicamente vía umbilical para realizar el procedimiento ¹⁹. En dicho estudio reportan que el 12% de los pacientes requirieron una segunda exanguinotransfusión, mientras que en nuestro instituto esto se realizó en el 2%.

En cuanto a las complicaciones, Patra K, J Pediatr 2004 reporta la presencia de por lo menos una complicación en el 71% de los casos que se aproxima a nuestra frecuencia de 74.5%. Dentro de las complicaciones más frecuentemente reportadas en la literatura se encuentra la trombocitopenia y la hipocalcemia con 44 % y 29% respectivamente, en nuestro estudio también encontramos como principal complicación la trombocitopenia en 36.7% y en segundo lugar hiperglicemia en 18.1% e hipercalcemia en 13.3%, lo que difiere con la literatura, ya que encontramos únicamente el 3.7% con hipocalcemia. Esto se relaciona al hecho de que al 100% de los pacientes se les administró rutinariamente una dosis de 100 mg/dl de gluconato de calcio por cada 10 recambios realizados, lo que obliga a revalorar las pautas para dicha conducta.

Dentro de las otras complicaciones asociadas frecuentemente se encuentra la enterocolitis necrosante y la acidosis metabólica ³, sin embargo en nuestro estudio encontramos únicamente 3 casos de la primera (1.6%) y 12 casos de la segunda (6.4%). Se encontraron 10 (5.3%) complicaciones asociadas a catéter, de las cuales 3 (30%) fueron disfunción del mismo y 4 (40%) fueron infección asociada a catéter, que se compara con una disfunción de catéter en la literatura según Patra K et al del 9%¹⁹ sin embargo no hay estadística para infección asociada a catéter en la misma. Se encontraron 5 defunciones en total, dos de las mismas como consecuencia de sepsis como enfermedad principal y tres como complicación

directa con el procedimiento, lo cual representa una mortalidad del 1.6%, comparándose con la reportada en la literatura del 2%, sin embargo a diferencia de nosotros no se reporta en la literatura ninguna defunción durante el procedimiento. Dentro de los casos de defunción asociadas a la exanguinotransfusión, las tres fueron por paro cardiorrespiratorio durante el procedimiento, en dos de los tres casos se trató de un prematuro extremo de 27 SDG con peso menor de 1000 gramos al momento del procedimiento y el procedimiento se realizó a través de un catéter en cuello, con un volumen de recambio total de 55 ml/kg en el primer caso y 160 ml/kg en el segundo, ambas con alícuotas de 5 ml por cada recambio, en ambos casos se reportó un BIND leve al momento del procedimiento, en el último caso se trató de un paciente de 38 SDG con peso de 3240 gramos por isoimmunización a Rh, con un BIND leve, realizándose el procedimiento a través de un catéter en extremidad y un volumen de 130 ml/kg con alícuotas de 10 ml por cada recambio.

En la literatura se reporta una diferencia en la incidencia de las complicaciones dependiendo el método y el sitio del catéter para la realización del procedimiento ³, lo cual no se realizó en nuestro estudio y clasifican las complicaciones según su tiempo de duración y el requerimiento de tratamiento para las mismas, lo cual tampoco se especifico en nuestro estudio, únicamente se documentó el total de pacientes que recibieron transfusión plaquetaria secundaria a la trombocitopenia reportada, que fue del 17.3%. Clasificar las complicaciones según la necesidad de tratamiento y la presencia de síntomas secundaria a las mismas, sería útil para ampliar nuestro estudio y determinar el riesgo beneficio de realizar este procedimiento debido a la alta incidencia del mismo y al alto porcentaje de complicaciones asociadas. A pesar de que la mortalidad no es muy elevada, la morbilidad es marcada y los datos de repercusión por hiperbilirrubinemia que se midieron (Escala BIND) muestra que en la mayoría de los pacientes ésta no es importante, encontrando un BIND severo únicamente en el 2.1%.

CONCLUSIÓN

Las principales complicaciones asociadas a la realización de una exanguinotransfusión en pacientes con hiperbilirrubinemia neonatal son trombocitopenia en un 36.7%, hiperglicemia en 18.1% e hipercalcemia en 13.3%. La tasa de complicaciones asociadas es de 74.5 por cada 100 exanguinotransfusiones y el tipo de complicaciones más frecuentes asociadas son hematológicas e hidroelectrolíticas sin embargo no se estableció la repercusión en las mismas en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas W., Attia N., Hassanein S. 2012. Two-stage single-volume exchange transfusion in severe hemolytic disease of the newborn
2. Ahlfors CE. 1994. Pediatrics. Criteria for Exchange Transfusion in Jaundiced Newborns.
3. Altunhan H, Annagur A, Tarakci N, Konak M, Ertugrul S, Rahmi O. 2015. Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. Fully automated simultaneous umbilical arteriovenous exchange transfusion in term and late preterm infants with neonatal hyperbilirubinemia
4. Amaral C., Santos MC, Carvalho M., Moreira M. 2009. Adverse events related to exchange transfusion in newborn infants with hemolytic disease: ten years of experience
5. Aradhya A, Sundaram V, Kumar P, Ganapathy S, Jain A, Rawat A. 2015. Indian J Pediatr. Double Volume Exchange Transfusion in Severe Neonatal Sepsis.
6. Aziz RA, El-Mazary A., Saidii A. 2017. Can exchange transfusion normalize serum levels of Copper, Zinc, and Magnesium in Severe Neonatal Hyperbilirubinemia.
7. Behjati S., Sagheb S, Aryasepehr S., Yaghmai B. 2009. Adverse Events Associated with Neonatal Exchange Transfusion for Hyperbilirubinemia
8. Chessman JC, Bown JR, Ford JB 2016. Neonatal exchange transfusion in tertiary and non-tertiary hospital settings, New South Wales, 2001-2002
9. Criado EA. Exanguinotransfusión. An Pediatr Contin. 2014; 12(3): 137-41)
10. Diamond LK. 1983 Vox Sang. Historic Perspective on Exchange Transfusion.
11. Gharenbaghi MM, Hosseinpour SS. 2010. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinemia: a comparison between citrated whole blood and reconstituted blood.
12. Greco C, Arnold G, Boo N, Iskander I, Okolo A. Et al. 2016. Neonatology. Neonatal Jaundice in Low and Middle-Income Countries: Lessons and Future Directions from the 2015 Don Ostrow Trieste Yellow Retreat.
13. Jacson J. 1997 Pediatrics. Adverse Events Associated With Exchange Transfusion in Healthy and Ill Newborns.

14. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S, Maisels MJ, Lau J. 2004 Pediatrics. An Evidence-Based Review of Important Issues Concerning Neonatal Hyperbilirubinemia.
15. Lauer B, Spector ND. 2011. Pediatrics. Hyperbilirubinemia in the Newborn.
16. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. 2012. Journal of Perinatology. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation
17. Martinez-Cruz CF, Alonso-Themann PG, Poblano A., Cedillo-Rodriguez I. 2014. Hearing and Neurological Impairment in Children with History of Exchange Transfusion for Neonatal Hyperbilirubinemia.
18. Olusanya B, Imam Z, Emokpae A. Revisiting the criteria for exchange transfusion for severe neonatal hyperbilirubinemia in resource limited settings. 2016. Neonatology
19. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. 2004 J Pediatr. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990's
20. Phillip AG. The Rise and Fall of Exchange Transfusion. Neoreviews 2003.
21. Salas A, Mazzi E. 2008. Acta Paediatrica. Exchange transfusion in infants with extreme hyperbilirubinemia: an experience from a developing country.
22. Smits-Wintjens VEH, Rath ME, van Zwet EW, Oepkes D, Brand A, Walther F, Lopriore E. Neonatal Morbidity after Exchange Transfusion for Red Cell Alloimmune Hemolytic Disease. 2013. Neonatology.
23. Weng Y., Chiu Y. 2011. Comparison of efficacy and safety of exchange transfusion through different catheterizations: Femoral vein versus umbilical vein versus umbilical artery/vein.
24. Wickremasinghe AC., Risley RJ., Kuzniewicz MW., Wu YW., Walsh EM, Wi S., McCulloch CE., Newman TB. 2015. Risk of Sensorineural Hearing Loss and Bilirubin Exchange Transfusion Thresholds.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DEL PROYECTO DE TESIS

Actividades		Mayo - Julio 2017			Agosto - Octubre 2017			Noviembre - Enero 2017			Febrero - Abril 2018			Mayo - Julio 2018			Agosto - Octubre 2018			Noviembre - Enero 2018		
		MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT	NOV	DIC	ENER	FEB	MAR	APRIL	MAY	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT	NOV	DIC	ENER
Elección de un tema	P																					
	R																					
Reunión con tutor	P																					
	R																					
Elaboración de marco teórico	P																					
	R																					
Elaboración de material y métodos	P																					
	R																					
Reunión con tutor	P																					
	R																					
Elaboración de base de datos	P																					
	R																					
Análisis de resultados	P																					
	R																					
Conclusiones	P																					
	R																					

P = PLANEADO
R = REALIZADO

ANEXOS

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operativa
Edad	Años y meses desde el nacimiento hasta el procedimiento	Variable numérica en escala discreta.
Sexo	Característica biológica que define hombre o mujer.	Variable cualitativa dicotómica
Hiperbilirrubinemia severa	Definida como nivel de bilirrubinas en minimoles por arriba del umbral en la tabla de Butany	Variable numérica continua
Diagnóstico	Etiología de la hiperbilirrubinemia severa	Variable cualitativa
Exanguinotransfusión	Realización de exanguinotransfusión	Variable cualitativa dicotómica
Semanas de gestación	Definida como las semanas de gestación al nacimiento	Variable cualitativa ordinal
Grupo sanguíneo materno	Tipo de grupo sanguíneo y RH de la madre	Variable cualitativa nominal
Grupo sanguíneo paterno	Tipo de grupo sanguíneo y RH del padre	Variable cualitativa nominal
Grupo sanguíneo neonatal	Tipo de grupo sanguíneo y RH del neonato	Variable cualitativa nominal
COOMBS directo	Presencia o ausencia de glóbulos rojos recubiertos con IgG y C3D	Variable cualitativa dicotómica
Trombocitopenia	Número total de plaquetas menor a	Variable numérica continua
Hipocalcemia	Cifra total de calcio sérico menor a 8.5 o calcio ionizado menor a 5	Variable numérica continua
Hipoglicemia	Cifra de glucosa menor a 45	Variable numérica continua
Acidosis metabólica	Presencia de pH por gasometría de < 7.35 asociado a elevación de bicarbonato por arriba de 22	Variable numérica continua
Hipokalemia	Cifra de potasio sérico menor a 3	Variable numérica continua
Hiperkalemia	Cifra de potasio sérico mayor a 5.5	Variable numérica continua
Hipercalcemia	Cifra de calcio mayor a 12	Variable numérica continua



Instituto Nacional de Pediatría
Exsanguinotransfusión Datos 2018
FRD

IDENTIFICACION			
A	Número de caso	No anotar	A
B	Apellidos - Nombre		B
C	Expediente		C
DATOS DEMOGRÁFICOS			
D	Edad	Días a la EXT	D
E	Género	0: Femenino 1: Masculino 2: Ambigüedad	E
F	Edad gestacional	Semanas completas	F
G	Peso al Nacer	Gramos	G
H	Apgar 5 minutos		H
I	Edad materna	Años completos al Ingreso	I
J	Grupo Sanguíneo materno	0: O 1: A 2: B 3: AB	J
K	Rh materno	0: Negativo 1: Positivo	K
L	Peso a EXT	Gramos	L
PADECIMIENTO ACTUAL			
M	Enfermedad principal	Anote	M
N	Grupo sanguíneo paciente	0: O 1: A 2: B 3: AB	N
O	Rh del paciente	0: Negativo 1: Positivo	O
P	Coombs	0: Negativo 1: Positivo X: No se realizó	P
Q	Eluido	0: Negativo 1: Positivo X: No se realizó	Q
R	Isoinmunización	0: No 1: A 2: B 3: Rh 4: Gpo A y Rh 5: Gpo. B y Rh	R
S	Causa de ictericia		S
T	Bilirrubina sérica total pre EXT	mg/dL	T
EXSANGUINOTRANSFUSION			
U	Vía (catéter)	0: Umbilical 1: Cuello 2: Ingle 3: Extremidad	U
V	Número de EXT		V
W	Eritrocitos tipo	0: O 1: A 2: B 3: AB	W
X	Plasma tipo	0: O 1: A 2: B 3: AB	X
Y	Volumen total	ml	Y
Z	Recambios	Número	Z
AA	Ayuno previo a EXT	Horas	AA
AB	¿Se aplicó calcio?	0: No 1: Sí	AB
AC	Bilirrubina sérica total post EXT	mg/dL	AC
COMPLICACIONES			
AD	Hipoglicemia	0: No 1: Sí	AD
AE	Hiperglicemia	0: No 1: Sí	AE
AF	Hipocalcemia	0: No 1: Sí	AF
AG	Hipercalemia	0: No 1: Sí	AG
AH	Hipokalemia	0: No 1: Sí	AH
AI	Hiperkalemia	0: No 1: Sí	AI
AJ	Trombocitopenia	0: No 1: Sí	AJ
AK	Acidosis metabólica	0: No 1: Sí	AK
AL	Sepsis	0: No 1: Sí	AL
AM	Enterocolitis necrosante	0: No 1: Sí	AM
AN	Otras complicaciones		AN
AO	Estancia hospitalaria	Días totales	AO
AP	Motivo de egreso	1: Mejoría 2: Defunción 3: Traslado/ voluntaria	AP
AQ	Observaciones		AQ

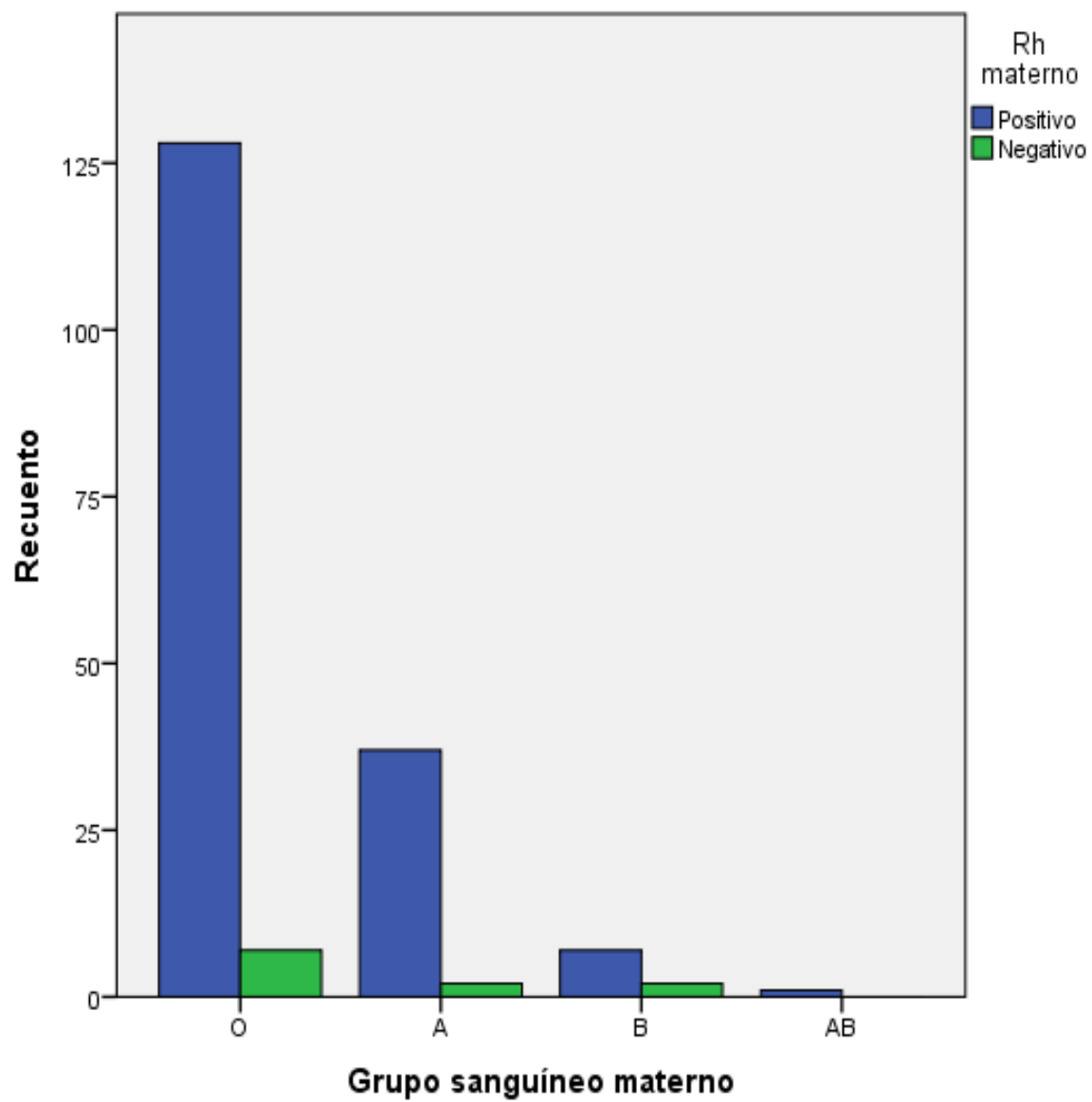


Figura 1. Grupo sanguíneo materno , INP 2013 a 2018.

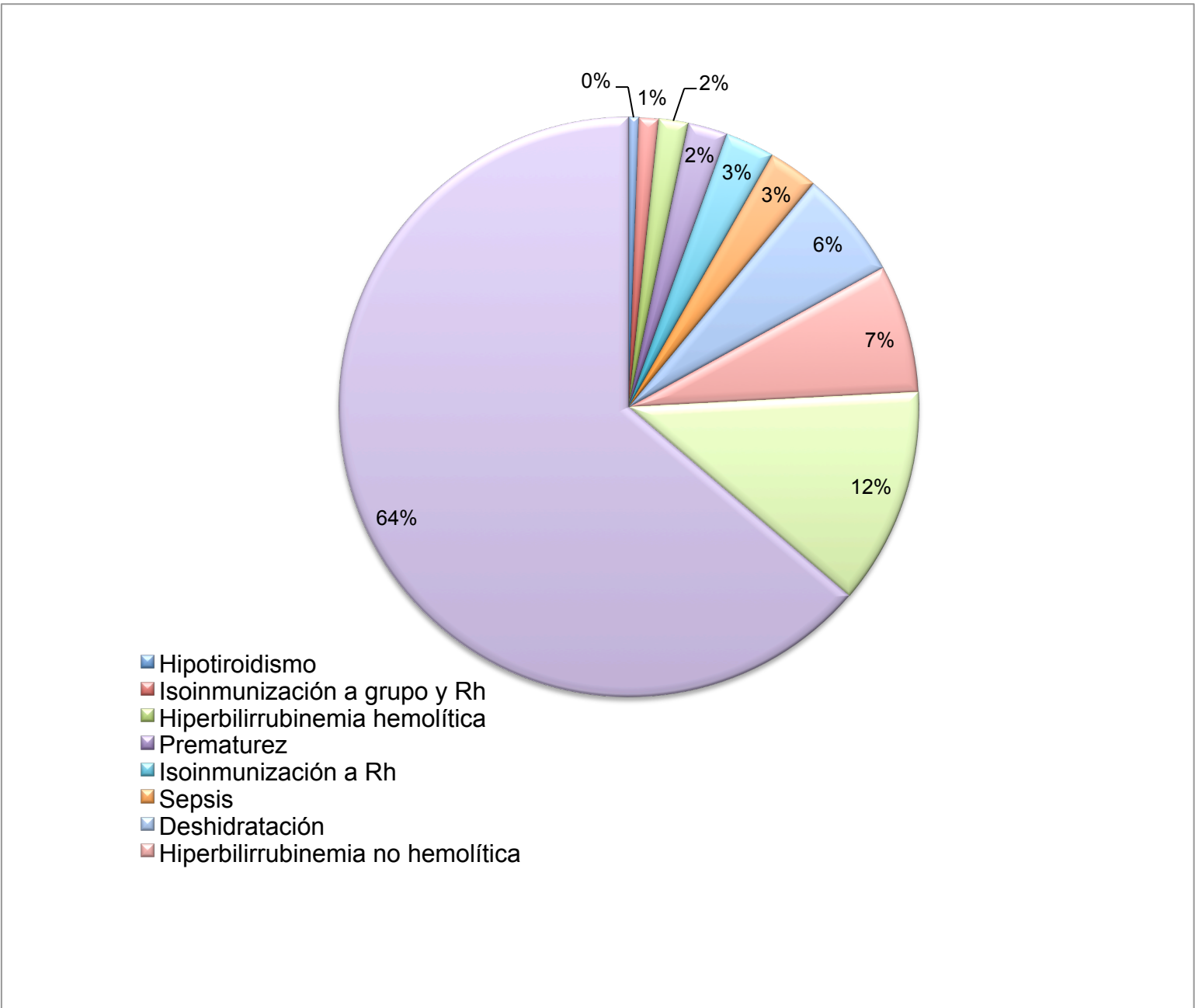


Figura 2. Causa de ictericia según porcentaje, INP 2013 a 2018.

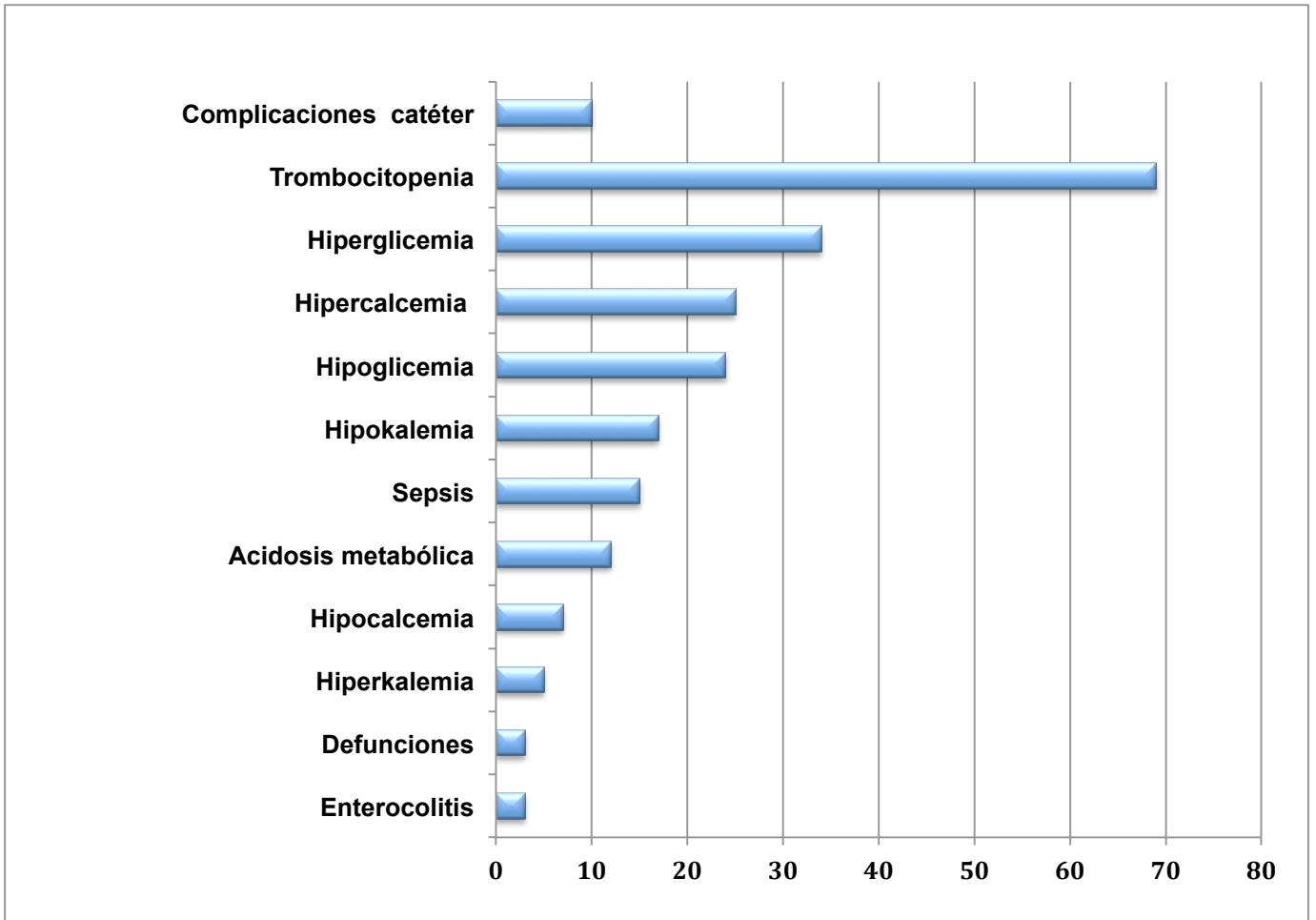


Figura 3. Complicaciones post-exanguinotransfusión, INP 2013--2018

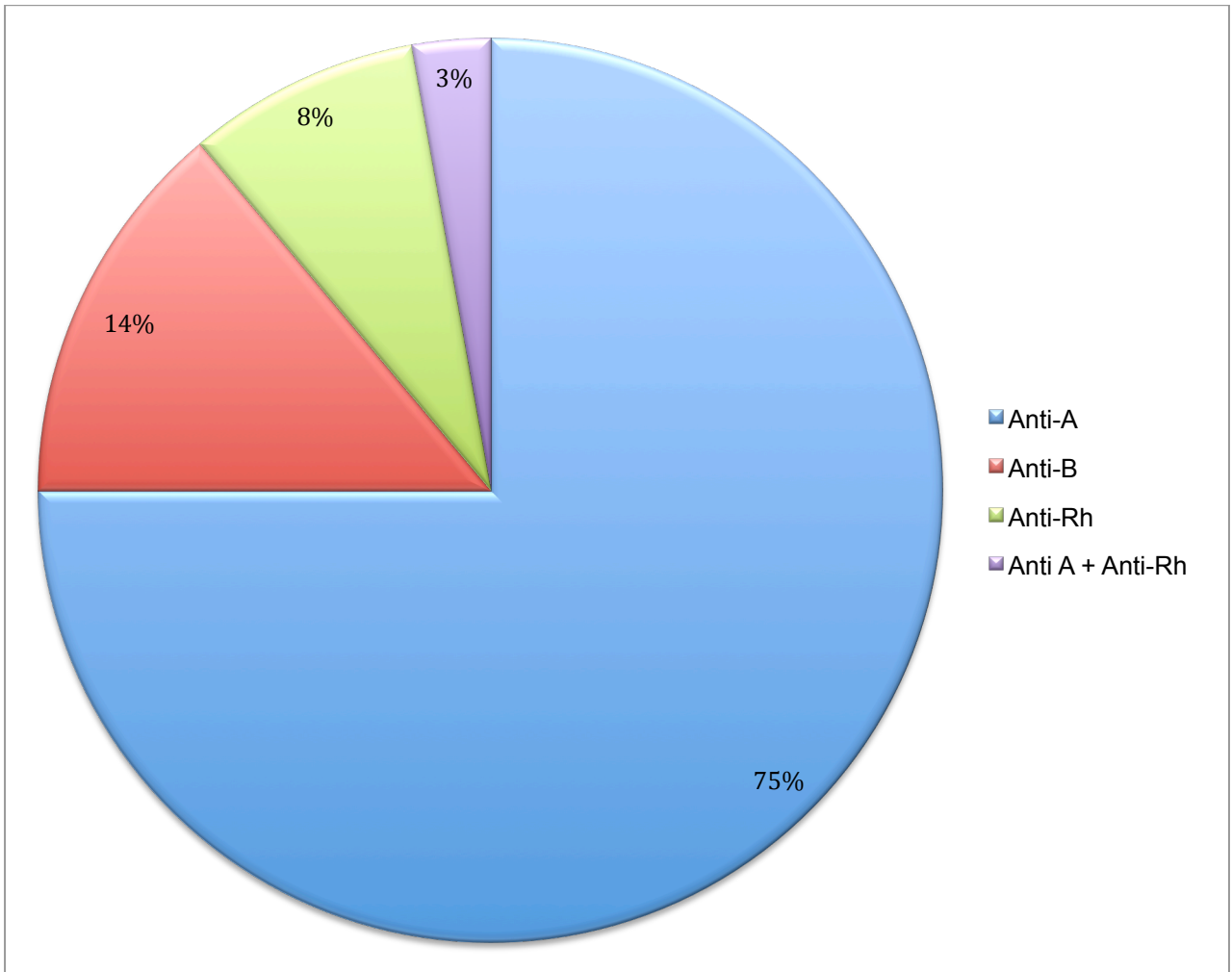


Figura 4. Tipos de isoinmunización, INP 2013--2018