

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA

DISERTACIÓN PREVIA LA OBTENCIÓN DE TÍTULO DE PEDIATRA

TEMA:

UTILIDAD DEL ÍNDICE DE HEMÓLISIS EN LA VALORACIÓN DE SEVERIDAD DE ACTIVIDAD HEMOLÍTICA EN RECIÉN NACIDOS CON INCOMPATIBILIDAD ABO Y SU COMPARACIÓN CON EL COOMBS DIRECTO EN LA UNIDAD DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL SAN FRANCISCO DE QUITO EN EL PERIODO DE MAYO DEL 2015 A MAYO DEL 2016

AUTOR:

ANABEL ROSAS PALACIOS

DIRECTOR DE LA TESIS

DR. CARLOS ESPINOSA RIVAS

DIRECTOR METODOLOGICO

DR. HUGO PEREIRA

QUITO – ECUADOR

2016

DEDICATORIA

Quiero dedicar esta disertación a mis padres por su apoyo constante y su amor incondicional, y por haberme dado un gran ejemplo para seguir adelante.

A mi hermano por su paciencia, por ayudarme en todo lo que ha podido, por haber soportado todo el tiempo que no nos hemos visto y aun así siempre está dispuesto a apoyar.

A mi maravilloso esposo, que ha sido mi piedra angular para soportar los momentos difíciles y que me ha acompañado con tanto amor a cada paso de esta travesía.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a Dios, por no dejarme caer nunca, por guiarme a cada paso del camino, y por hacerme más fuerte.

Agradezco a mis padres por estar tan pendientes y no abandonarme jamás.

A mi otra mitad, a quien adoro y que ha sido el mejor esposo del mundo durante estos años tan complicados.

A los grandiosos amigos que encontré en el posgrado quienes sin duda han hecho que todos los momentos sean memorables, gracias por su amistad chicos.

Al Doctor Carlos Espinosa, por ser un gran profesional y una gran persona, a quien admiro mucho y le agradezco por ser parte de mi proyecto de tesis.

Al Doctor Hugo Pereira, por ser parte fundamental de esta disertación, gracias por el apoyo.

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS	III
LISTA DE GRÁFICOS	VI
LISTA DE TABLAS.....	VII
CAPÍTULO I	1
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
1.2. OBJETIVOS	5
1.3. HIPÓTESIS	5
1.4. MUESTRAS, MATERIALES Y MÉTODOS.....	6
1.5. TIPO DE ESTUDIO.....	6
1.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	6
1.7. UNIVERSO Y MUESTRA	8
1.7.1. <i>INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN</i>	<i>8</i>
1.7.1.1. <i>Criterios de Inclusión.....</i>	<i>8</i>
1.7.1.2. <i>Criterios de Exclusión.....</i>	<i>8</i>
1.8. TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	9
1.9. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	9
1.10. TÉCNICA DE ANÁLISIS DE DATOS	9
1.11. ASPECTOS BIOÉTICOS.....	9
1.11.1. <i>Propósito del estudio.....</i>	<i>9</i>
1.11.2. <i>Procedimiento.....</i>	<i>10</i>
1.11.3. <i>Beneficios para los sujetos involucrados en el estudio</i>	<i>10</i>
CAPITULO II.....	11
2. EL ORIGEN DE LA BILIRRUBINA	11
2.1. EMBRIOLOGIA.....	12
2.2. METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA	13
2.3. METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA FETAL.....	14
2.4. CONJUGACIÓN	16
2.5. EXCRECIÓN.....	17
2.6. CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA	17
2.7. ICTERICIA	18
2.8. HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA NO PATOLÓGICA	19
2.8.1. ICTERICIA FISIOLÓGICA.....	19
2.8.2. FACTORES QUE AFECTAN LOS NIVELES DE BILIRRUBINA.....	21
2.9. HIPERBILIRRUBINEMIA PATOLÓGICA.....	22
2.9.1. ETIOLOGIA.....	22
2.10. ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO	24
2.10.1. ISOINMUNIZACIÓN RH.....	26
2.10.2. ISOINMUNIZACIÓN ABO	28
2.10.3. ISOINMUNIZACIÓN POR OTROS GRUPOS	30
2.11. ENFERMEDAD HEMOLÍTICA HEREDITARIA NO AUTOINMUNE	31
2.11.1. DEFECTOS DE MEMBRANA.....	31

2.11.2.	DEFICIENCIAS ENZIMÁTICAS	33
2.12.	INFECCIONES.....	33
2.13.	ABORDAJE DEL PACIENTE CON ICTERICIA.....	34
2.13.1.	EVALUACIÓN CLÍNICA	34
2.13.2.	BILIRRUBINAS TRANSCUTÁNEAS	35
2.13.3.	OTROS ESTUDIOS DE LABORATORIO.....	36
2.14.	TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON HIPERBILIRRUBINEMIA	42
2.14.1.	FOTOTERAPIA	43
2.14.2.	EXANGUÍNEO TRANSFUSIÓN.....	45
2.14.3.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	46
2.15.	ENCEFALOPATÍA HIPERBILIRRUBINÉMICA	47
CAPÍTULO III		49
RESULTADOS		49
CAPITULO IV.....		60
	DISCUSION	60
CAPÍTULO V		65
	CONCLUSIONES	65
	RECOMENDACIONES	67
CAPÍTULO VI.....		68
	BIBLIOGRAFÍA	68

LISTA DE GRÁFICOS

FIGURA 1.- METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA	18
FIGURA 2.- ZONAS DE KRAMER PARA LA EVALUACIÓN DE ICTERICIA NEONATAL.....	35
FIGURA 3.- NOMOGRAMA PARA LA DESIGNACIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES DE 35 SEMANAS O MÁS DE GESTACIÓN	37
FIGURA 4. GRÁFICAS DE TRATAMIENTO PARA ICTERICIA NEONATAL EN PACIENTES DE 27 SEMANAS	45
FIGURA 5 ICTERICIA EN RELACIÓN CON EL GRUPO SANGUÍNEO DEL RECIÉN NACIDO	51
FIGURA 6 ICTERICIA Y HORAS DE VIDA	53
FIGURA 7 EXANGUINOTRANSFUSIÓN Y GRUPO SANGUÍNEO DE LOS RECIÉN NACIDOS	55
FIGURA 8 TEST DE COOMBS DIRECTO	56
FIGURA 9 PERCENTILES DE HEMATOCRITO INICIAL.....	57
FIGURA 10 PERCENTILES DE HEMATOCRITO DE CONTROL	57

LISTA DE TABLAS

TABLA 1 HORAS DE VIDA AL INGRESO A LA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA.....	50
TABLA 2 GRUPO SANGUÍNEO DE LOS RECIÉN NACIDOS	51
TABLA 3 DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES QUE RECIBIERON FOTOTERAPIA	53
TABLA 4 RELACIÓN ENTRE EXANGUINOTRANSFUSIÓN Y HORAS DE VIDA DE LOS RECIÉN NACIDOS	54
TABLA 5 FRECUENCIA DEL ÍNDICE DE HEMÓLISIS	56
TABLA 6 RELACIÓN ENTRE TEST DE COOMBS Y EXANGUINOTRANSFUSIÓN.....	58
TABLA 7 RELACIÓN ENTRE ÍNDICE DE HEMÓLISIS Y EXANGUINORANSFUSIÓN.....	58
TABLA 8 RELACIÓN ENTRE TEST DE COOMBS VS ÍNDICE DE HEMÓLISIS	59

RESUMEN

Objetivo: Determinar la utilidad del índice de hemólisis en comparación con el test de Coombs directo, para establecer si son o no buenos predictores de severidad de la enfermedad hemolítica en los recién nacidos con incompatibilidad de grupo ABO. La severidad fue evaluada por la necesidad de exanguinotransfusión en una unidad de Neonatología de la ciudad de Quito. Se determinó además cuántos de los pacientes ingresados presentaron ictericia, si recibieron fototerapia, y por último si recibieron el tratamiento más complejo.

Metodología: Se realizó un estudio analítico de corte transversal, mediante la revisión de historias clínicas en el sistema electrónico de la institución, de todos los recién nacidos que fueron ingresados desde mayo de 2015 a mayo de 2016 en la unidad de Neonatología del Hospital San Francisco de Quito, con diagnóstico de Incompatibilidad de Grupo ABO. Se calculó el índice de hemólisis a estos pacientes gracias a los datos de laboratorio, especialmente dos valores de hematocrito, ya sea capilar o dentro de biometría hemática. Los datos se compararon con el test de Coombs directo, examen realizado a todos los recién nacidos del universo en cuestión. Se utilizaron medidas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para las dos pruebas y Chi cuadrado.

Resultados: Desde mayo de 2015 a mayo de 2016 fueron ingresados 118 niños que cumplían con los criterios de inclusión, tenían incompatibilidad de grupo ABO. De éstos 54% fueron hombres y 46% mujeres, en su mayoría pacientes recién nacidos de 37 semanas en adelante. Todos los pacientes tenían al ingreso test de Coombs directo, y se logró obtener el índice de hemólisis con dos valores diferentes de hematocrito, que se

obtuvo de las bases de laboratorio y de las historias clínicas electrónicas de los pacientes. El test de Coombs directo presentó una sensibilidad del 86% y una especificidad del 74%, con un valor Predictivo Positivo de 17%, valor predictivo negativo de 99%, likelihood ratio + de 3.31, likelihood ratio - 0.19. La prueba es sensible, un resultado negativo en verdad descarta la posibilidad de hemólisis en el paciente, sin embargo, no es específica. El índice de hemólisis en cambio presenta una sensibilidad baja del 57%, y una especificidad del 97%, con valor predictivo positivo de 56,9%, valor predictivo negativo de 97%, likelihood ratio + 19, likelihood ratio de - 0.44. El likelihood ratio positivo del índice de hemólisis es mejor que el del test de Coombs, representa que la prueba positiva es 19 veces más frecuente en los pacientes que tienen la enfermedad versus su contraparte donde solo la prueba es en verdad frecuente tres veces más.

Conclusiones: El test de la antiglobulina o también llamado test de Coombs directo, es una prueba ampliamente descrita en la literatura, su positividad se considera como un factor de riesgo para desarrollar enfermedad hemolítica en el recién nacido con isoinmunización, sin embargo, una prueba positiva solo se encuentra ciertos pacientes, el ser negativa, no descarta la posibilidad de tener hemólisis. El índice de hemólisis a diferencia del anterior es una prueba altamente específica. Por estos antecedentes y por los resultados obtenidos, podrían ser utilizadas en conjunto para detectar oportunamente los pacientes en alto riesgo de hemólisis, y de esta forma disminuir la cantidad de niños afectados por la encefalopatía inducida por bilirrubinas.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad hemolítica del recién nacido constituye una patología que trae consigo peligrosas consecuencias como el kernícterus. La frecuencia con la que se presenta en la actualidad ha disminuido, especialmente porque los casos de isoimmunización Rh son raros. Casi todos los casos reportados actualmente se deben a la isoimmunización ABO. (Kaplan, Wong, & Sibley, Neonatal Jaundice and Liver Diseases, 2015)

En países como Estados Unidos la frecuencia de incompatibilidad ABO se encuentra entre el 19 al 55%. En nuestro país no existen datos acerca de la frecuencia con la que se presenten tanto la incompatibilidad ABO, como la enfermedad hemolítica debido a esta causa en específico. En los indicadores del 2010 del ministerio de salud se reportan enfermedad hemolítica en el 2,7%, no se especifican las causas. (MSP, 2010)

La ictericia por otro lado constituye uno de los problemas más frecuentes en las unidades de Neonatología alrededor del mundo, aproximadamente el 90% de los neonatos podría desarrollar algún tipo de ictericia dentro de la primera semana de vida. (Welsh, 2010)

La ictericia se produce por la coloración amarillenta de la piel y de las mucosas debido al incremento de la bilirrubina. La bilirrubina se produce durante el catabolismo del grupo heme, que libera monóxido de carbono y bilirrubina, al final del proceso. Existen algunos pasos antes de que produzca la bilirrubina, primero se libera el grupo heme, sobre el que actúan enzimas como la heme oxigenasa para transformarla en biliverdina que tras una nueva reacción se transforma en bilirrubina. Esta sustancia viaja a través de la sangre unida

a la albúmina, ingresa al hígado, donde es sometida a un proceso de glucoronización, se conjuga y es excretada hacia los ácidos biliares, y al intestino. Una vez que llega al intestino puede eliminarse por las heces, o ser desconjugada y reabsorbida hacia la circulación enterohepática. (Ross, Waldron, Cashore, & Alarcón, 2013)

Son numerosas las causas que puede provocar hiperbilirrubinemia, se describen la sobreproducción, la excreción disminuida y los mecanismos mixtos. La sobre producción puede a su vez estar relacionada con enfermedad hemolítica, anemias hemolíticas por otras causas, defectos de la hemoglobina, defectos de la membrana celular o deficiencias enzimáticas. Los trastornos de la excreción se asocian a alteraciones en la conjugación y trastornos obstructivos. Mecanismos mixtos incluyen sepsis, ictericia fisiológica por leche materna y otros. (Martin & Cloherty, 2009)

El diagnóstico se basa en algunos aspectos, en primer lugar la evaluación clínica: se la realiza gracias a la evaluación mediante las zonas de Kramer descritas desde 1969 (Levene, Tudehope, & Sinha, 2000). Véase Figura 1. Según estas zonas se atribuyen cierto valor de bilirrubinas, por ejemplo si la ictericia se encuentra únicamente en el rostro, se presume que los niveles de bilirrubinas séricas se acerca al 5. La ictericia incrementa de forma cefalocaudal, por lo que se debe considerar las zonas para ordenar los valores séricos. (Ceriani, 2009) Otra evaluación muy utilizada es la medición de bilirrubinas transcutáneas. Estas son altamente sensibles especialmente en niños a término, pues en los prematuros o en los que han sido sometidos previamente a fototerapia, pierde sensibilidad. (Maisels, Jaundice, 2005) Cuando se sospecha que los valores son más altos de lo que aparenta el recién nacido, o los valores de las bilirrubinas transcutáneas sobrepasan los 15 miligramos, se debe solicitar estudios séricos (Maisels, Jaundice, 2005).

En el caso de los pacientes con factores de riesgo para enfermedad hemolítica se debe solicitar además otros estudios como Test de Coombs directo, frotis sanguíneo, biometría completa. (Kaplan, Wong, & Sibley, Neonatal Jaundice and Liver Diseases, 2015)

En el caso de alto riesgo de enfermedad hemolítica, el estudio de hemoglobina, hematocrito, reticulocitos es importante. El índice de hemólisis valora la disminución progresiva del hematocrito del paciente. Su caída brusca podría indicar hemólisis severa y peligro de desarrollar encefalopatía inducida por bilirrubinas. (Torres, Calderón, & Albornoz, 2008)

Cuando los valores de bilirrubina sobrepasan los 20 miligramos/decilitro, existe una alta probabilidad de desarrollar encefalopatía, ésta puede ser aguda o crónica. Y su prevención es el objetivo de esta disertación. (Gomella, Cunningham, & Eyal, 2009)

El tratamiento generalmente se lo realiza inicialmente con fototerapia, en ciertos casos es necesaria la exanguinotransfusión total, especialmente cuando hay indicios de hemólisis severa, o eritroblastosis fetal. El procedimiento debe ser realizado por personal entrenado, y debe informarse a los familiares de las posibles complicaciones. (Jasso, 2008)

JUSTIFICACIÓN

El propósito de este estudio es determinar en los pacientes ingresados con incompatibilidad ABO, que desarrollaron enfermedad hemolítica tenían índices de hemólisis elevados y si además estos eventos se relacionaron o no con un valor del test de Coombs directo positivo.

Muchos pacientes a pesar de tener esta condición de isoinmunización, no desarrollan enfermedad hemolítica del recién nacido. Sin embargo establecer protocolos en las

unidades, previo al alta hospitalaria nos ayudaría a evitar reingresos de los pacientes mencionados.

Se realiza esta disertación con el objetivo de determinar en la unidad de Neonatología la utilidad del índice de hemólisis como predictor de hiperbilirrubinemia severa. Realizarla en todos los pacientes que ingresen con hiperbilirrubinemia por incompatibilidad ABO y determinar su efectividad como predictor de enfermedad grave o severa.

El índice de hemólisis es ampliamente utilizado en diferentes unidades de Neonatología en el país, pues se incluye dentro de los protocolos del Ministerio de Salud y del Componente Normativo Neonatal (CONASA), sin embargo no existe evidencia científica concluyente que demuestre que el uso de este índice en otros países, y ni siquiera en otras regiones del continente. Se desea determinar mediante este estudio, si el uso de este índice determina en realidad la severidad de la enfermedad hemolítica en pacientes con incompatibilidad de grupo.

Sería además importante establecer en la unidad de Neonatología del Hospital San Francisco de Quito, qué porcentaje de pacientes con incompatibilidad presentaron mayor hemólisis o mayores ingresos, si los pacientes de grupo sanguíneo A, o los de grupo B. Pues en estudios en el extranjero se ha visto que los pacientes de grupo B son los que más han presentado hiperbilirrubinemia dentro de las primeras 24 horas y han ingresado para tratamiento por ictericia por incompatibilidad, y si esto se relaciona o no con nuestra población.

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Es el índice de hemólisis un estudio confiable para evaluar la severidad de la enfermedad hemolítica en los recién nacidos con incompatibilidad ABO, en comparación con el test de Coombs directo?

1.2. OBJETIVOS

1.2.1. OBJETIVOS GENERALES

Demostrar que el uso del índice de hemólisis, es un predictor de severidad en la enfermedad hemolítica del Recién nacido por incompatibilidad ABO.

1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.2.2.1. Determinar que el uso del índice de hemólisis en los recién nacidos con incompatibilidad ABO es un predictor de la severidad de la enfermedad hemolítica del recién nacido.

1.2.2.2. Demostrar que el índice de hemólisis es similar al test de Coombs directo en relación a la actividad hemolítica de los recién nacidos con incompatibilidad ABO.

1.2.2.3. Conocer si el grupo de sangre del recién nacido ya sea A o B, influyó en el desarrollo de la enfermedad por incompatibilidad.

1.3. HIPÓTESIS

Los recién nacidos con incompatibilidad ABO, que desarrollaron hemólisis, determinada por la necesidad de procedimientos específicos como la exanguinotransfusión, presentan índices de hemólisis elevado, al igual que un test de Coombs directo positivo.

1.4. MUESTRAS, MATERIALES Y MÉTODOS

1.5. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio analítico de corte transversal.

1.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA
Ictericia	Coloración amarillenta de la piel y de la esclera que resulta de la acumulación de bilirrubina en la piel y membranas mucosas.	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de ictericia 	<ul style="list-style-type: none"> • 0= Sí • 1= No
Índice de Hemólisis	Valor que sugiere hemólisis tras evidenciar la caída del hematocrito. Número obtenido mediante la fórmula: Índice de Hemólisis (IH) = Hematocrito inicial – Hematocrito final / número de horas	<ul style="list-style-type: none"> • Proporción • Valor del índice en mg/dl/hora 	<ul style="list-style-type: none"> • 0= < 0.5 • 1= > 0.5
Test de Coombs Directo	Técnica en la que se detecta la presencia de anticuerpos que ya se han fijado a la superficie de los glóbulos rojos.	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia o ausencia de anticuerpos en la membrana de los glóbulos rojos. 	<ul style="list-style-type: none"> • 0= Positivo • 1= Negativo
Incompatibilidad ABO	Condición de incompatibilidad para el	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia o ausencia de 	<ul style="list-style-type: none"> • 0= Si • 1= No

	antígeno A o B.	incompatibilidad	
Grupo de Sangre	Clasificación de la sangre de acuerdo a las características presentes en el glóbulo rojo.	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo A • Grupo B 	<ul style="list-style-type: none"> • 0= grupo A • 1= grupo B
Neonato	Todo paciente comprendido entre el nacimiento y los 28 días de vida	<ul style="list-style-type: none"> • Recién Nacido extremos • Recién Nacido Muy Prematuro • Recién nacido Prematuro Moderado • Recién nacido Prematuro tardío • Recién nacido a término 	Cualitativa 1= extremos 2= muy prematuros 3=prematuros moderados 4= prematuros tardíos 5= recién nacidos a término
Edad al ingreso	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el ingreso hospitalario.	<ul style="list-style-type: none"> • Horas de vida 	1=< 24 horas 2= 25 – 48 horas 3= 49 – 72 horas 4= 73 - 96 horas 5= 97 – 312 horas
Sexo	Característica fenotípica que diferencia a un hombre de una mujer	<ul style="list-style-type: none"> • Hombre o Mujer 	0= Hombre 1= Mujer
Fototerapia	Tratamiento con luz que ayuda a eliminar la bilirrubina de forma química	<ul style="list-style-type: none"> • Recibe o no recibe el tratamiento 	0= Si 1= No

Exanguinotransfusión	Procedimiento mecánico por el que se extrae la bilirrubina del cuerpo del recién nacido	<ul style="list-style-type: none"> • Recibe o no recibe el tratamiento 	0= Si 1= No
-----------------------------	---	---	------------------------------

1.7. UNIVERSO Y MUESTRA

La muestra será tomada al 100 por ciento de los recién nacidos que ingresaron al servicio de Neonatología del Hospital San Francisco de Quito, específicamente los que presenten incompatibilidad ABO durante el periodo Mayo 2015 a Mayo 2016.

1.7.1. INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

1.7.1.1. Criterios de Inclusión

Se incluirán todos los recién nacidos que nazcan en el Hospital San Francisco de Quito y que presenten incompatibilidad ABO, es decir de grupo sanguíneo A, o B, y madre con grupo sanguíneo O Rh (+).

Se incluirán todos los pacientes ingresados en la unidad de Neonatología del Hospital San Francisco que presenten enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO.

Se incluirán todos los recién nacidos con incompatibilidad de grupo a quienes se les haya realizado el test de Coombs directo.

1.7.1.2. Criterios de Exclusión

Se excluirán todos los recién nacidos que presenten ictericia por otros factores como: sepsis, sobreproducción por trauma obstétrico o cefalohematomas, por falta de aporte de leche materna.

Todos los recién nacidos que presenten incompatibilidad por isoimmunización Rh.

1.8. TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

La autora del presente proyecto se encargará de recolectar la información, mediante el análisis de las historias clínicas.

1.9. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Se utilizará descripción de las variables de estadística descriptiva.

Se utilizará análisis estadístico inferencial Chi cuadrado.

Se describirá sensibilidad y especificidad de las pruebas

1.10. TÉCNICA DE ANÁLISIS DE DATOS

La base de datos se realizará en Excel para posteriormente ser analizada mediante el sistema SPSS.

1.11. ASPECTOS BIOÉTCOS

1.11.1. Propósito del estudio

El propósito del presente estudio es determinar si existe la asociación de los factores presentados con anterioridad y el desarrollo de ictericia en los recién nacidos que tienen incompatibilidad ABO.

Se espera que estos resultados promuevan la prevención y el tratamiento oportuno de estos pacientes con incompatibilidad de grupo, especialmente los que presentan ictericia dentro

de las primeras 24 horas, quienes tienen mayor riesgo de complicaciones e incluso de ser sometidos a terapias invasivas como la exanguinotransfusión.

1.11.2. Procedimiento

Se revisarán las historias clínicas de todos los pacientes que ingresen a la unidad de Neonatología del Hospital San Francisco de Quito, para recibir tratamiento por su incompatibilidad.

1.11.3. Beneficios para los sujetos involucrados en el estudio

Es posible que no todos los niños se beneficien directamente al participar en el estudio; sin embargo, esperamos que los resultados de este estudio ayuden a establecer un protocolo de diagnóstico temprano de la enfermedad hemolítica y el tratamiento oportuno de éstos pacientes antes de ser dados de alta de las unidades de Neonatología en el Distrito Metropolitano de Quito.

1.11.4. Los riesgos y posibles molestias

El estudio actual no presenta riesgos para el paciente, por cuanto no se realiza una intervención sobre el mismo, sino que se evalúan los resultados de laboratorio que son solicitados de rutina en los pacientes que ingresan con el diagnóstico antes descrito.

CAPITULO II

2. *EL ORIGEN DE LA BILIRRUBINA*

Esta disertación trata sobre una patología que se desarrolla durante la vida neonatal, la hiperbilirrubinemia, que en ciertas ocasiones se asocia a secuelas neurológicas importante en el niño. Se describirán a continuación los principales conceptos sobre la hiperbilirrubinemia del recién nacido, empezando por los aspectos básicos cómo: embriogénesis, histología, fisiología, y luego la aparición de la enfermedad hemolítica del recién nacido, sus características, métodos diagnósticos como el uso del test de Coombs directo, índice de hemólisis, etc. Finalmente se describirán las complicaciones más importantes de la enfermedad y su tratamiento.

El hígado es uno de los órganos más importantes en el cuerpo humano, en el paciente recién nacido corresponde aproximadamente al 7% del peso de una persona adulta. Recibe sangre tanto venosa como arterial, la misma que entrega nutrientes, oxígeno y otras sustancias al mismo.

Dentro del hígado existen un sinnúmero de células que cumplen con diversas funciones, los hepatocitos por ejemplo se encargan de la síntesis de proteínas, lípidos, regulación de la glucosa, y la producción de bilis. Las proteínas más importantes producidas por los hepatocitos son: albúmina, factores de la coagulación, complemento, etc.

Existen también otras células que cumplen otras funciones importantes dentro del hígado y que componen los tejidos hepáticos: colangiocitos, células de Kupffer, células endoteliales y otras. (Lobritto, 2011)

2.1. EMBRIOLOGIA

El tejido hepático proviene de la intervención de mensajeros específicos, factores de crecimiento, hormonas, factores de transcripción e interacciones moleculares destinadas a esta función. Inicia su desarrollo a partir de la tercera a cuarta semana de gestación en el endodermo, desde donde se origina el divertículo hepático.

Las células primitivas llamadas hepatoblastos que se encuentran en este divertículo, tienen la capacidad de diferenciarse en colangiocitos y en hepatocitos maduros. En esta etapa pueden sintetizarse sustancias como transferrina, alfa feto proteína, y alfa 1 antitripsina. (Lobritto, 2011)

A las 8 semanas de gestación los hepatoblastos inician su maduración, la mayoría se convertirán en hepatocitos maduros y otros en colangiocitos que serán los encargados de desarrollar el sistema hepático biliar.

Existen numerosos factores de crecimiento que intervienen en el desarrollo del tejido hepático, tales como: el factor de crecimiento fibroblástico, las proteínas morfogenéticas del hueso, así como factores relacionados con el crecimiento de las células hepáticas, que ayudan en la organización estructural. La intervención de estos factores inhibe que se sintetice tejido pancreático, y favorece el desarrollo del tejido hepático en su lugar. (Lobritto, 2011)

Durante el embarazo el hígado recibe sangre oxigenada a través del ligamento falciforme desde la placenta y la vena umbilical, lo que garantiza flujo sanguíneo con alto contenido de oxígeno a través del ductus venoso, hacia la cava inferior y finalmente hacia el corazón por el foramen oval. En el nacimiento tanto el conducto venoso, como la vena umbilical se obliteran, y se establece el flujo sanguíneo normal.

Los canalículos y el sistema biliar también se desarrolla gracias a factores de transcripción que influyen en la diferenciación celular, especialmente en las células llamadas colangiocitos.

Otra función importante que se origina en el hígado es la hematopoyesis, se produce a partir de la sexta semana de gestación, e inicia a partir de las células mesenquimales del septum transversum, esta función se mantiene hasta que la médula ósea inicia la producción de sangre.

El crecimiento del hígado se produce gracias a la ayuda de hormonas circulantes y factores de crecimiento. Existe evidencia científica que demuestra que hormonas como la del crecimiento, el cortisol, la insulina y otras sustancias constituyen mediadores importantes en el crecimiento del órgano durante y después del embarazo. Otros factores de crecimiento que también intervienen en el crecimiento y maduración celular, son: el factor de crecimiento relacionado con la insulina tipo I y II, el factor de crecimiento del hepatocito y el factor de crecimiento epidérmico. (Lobritto, 2011)

2.2. METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

La bilirrubina es una sustancia en constante producción y eliminación. Es producto del catabolismo o destrucción del grupo heme o protoporfirina de hierro, proveniente de la

hemoglobina del torrente sanguíneo, catalizado por la hemo oxigenasa, se convierte en biliverdina y ésta finalmente en bilirrubina. El proceso de producción y eliminación de la bilirrubina debe ser adecuado para evitar alteraciones en el balance del mismo. Es clínicamente importante pues la acumulación de la bilirrubina provoca un pigmento amarillento en la piel y en las mucosas que puede atravesar varias membranas como la placenta, la barrera hacia el encéfalo y la membrana del hepatocito. En determinadas ocasiones, el paso de la bilirrubina a través de la membrana encefálica podría provocar encefalopatía aguda por su depósito en el tejido cerebral.

2.3. METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA FETAL

La bilirrubina fetal puede ser detectada en el líquido amniótico a partir del tercer mes de gestación hasta el final del embarazo. La actividad de la enzima uridin difosfogluconil transferasa (UDPGT) está disminuida en esta etapa, y tan solo representa el 0.1 por ciento de la actividad de la enzima en el adulto. Se cree que la bilirrubina es eliminada a través de la placenta, hacia la madre para luego ser eliminada por el hígado materno.

La bilirrubina no conjugada, es decir la que se encuentra en el torrente sanguíneo antes de ingresar al hígado, es mucho más fácil de excretar que la conjugada, pues ésta última no atraviesa la placenta y podría acumularse en los tejidos. Es importante puntualizar que la exposición prolongada a la bilirrubina no conjugada en el recién nacido, podría provocar lesión en ciertos tejidos en los que se deposita como ya se ha indicado previamente.

La destrucción normal de los eritrocitos en el retículo endoplásmico, produce las tres cuartas partes de la bilirrubina circulante en el recién nacido. Por cada gramo de hemoglobina se obtiene 35 mg de bilirrubina. El cuarto restante de bilirrubina proviene de

otras fuentes como la porción heme que se encuentra libre, y la eritropoyesis inefectiva durante la destrucción de los precursores de los eritrocitos.

Existe una enzima llamada hemo oxigenasa que degrada al grupo heme en dos compuestos biliverdina y dióxido de carbono. La biliverdina en cambio se reduce a bilirrubina gracias a la acción de una enzima llamada biliverdina reductasa. La bilirrubina que llega al hígado se conjuga con glucoronidos para formar bilirrubina monoglucoronido o diglucoronido gracias a la UDPGT.

La bilirrubina actúa como antioxidante ayudando a evitar el daño de membrana mediante la inhibición del proceso de peroxidación, sin embargo el daño neuronal que podría provocar el incremento de la bilirrubina no conjugada en la sangre, siempre debe estar por encima de los efectos beneficiosos. Establecer un límite seguro de la bilirrubina sérica ha sido discutido a lo largo de los años, y gracias a ello se han creado diversas tablas que nos ayudan a discernir los niveles tolerables de este producto, en los recién nacido de acuerdo a su edad y a su peso, y de la presencia o no de factores de riesgo.

Debido a la estructura de la bilirrubina no conjugada, que es insoluble en soluciones acuosas con pH neutro, es necesaria su transformación a bilirrubina conjugada mediante una reacción enzimática en la que se combina con otras sustancias como azúcares y ácido glucorónico, formando así pigmentos de bilirrubina, que son solubles y pueden ser excretados por la vesícula o por el riñón.

Experimentos en mamíferos han demostrado que el primer día de vida se producen aproximadamente 8 a 10 miligramos de bilirrubina, ésta producción disminuye drásticamente a partir del segundo día de vida, en la mayoría de los recién nacidos. La

producción proviene como siempre de la degradación del gramo heme, teniendo en cuenta que la vida de los eritrocitos en el recién nacido es más corta que en el adulto, y que existe una gran cantidad de tejido hematopoyético, que posteriormente deja de funcionar una vez que se ha producido el parto. (Kaplan, Wong, & Eric, 2015)

Cuando la bilirrubina ha dejado el retículo endoplásmico viaja por el torrente sanguíneo unido a la albúmina, es la llamada bilirrubina no conjugada, que se une fuertemente a la albúmina para viajar por la sangre. En el adulto, la unión de la albúmina es muy fuerte, y cada molécula de albúmina puede llevar dos moléculas de bilirrubina, sin embargo en el recién nacido la afinidad de esta unión se encuentra disminuida por la inmadurez del organismo.

2.4. CONJUGACIÓN

Al llegar al hígado, la bilirrubina se libera de la unión con la albúmina y atraviesa la membrana del hepatocito. Aquí se une a las ligandinas también conocidas como glutatión S transferasas, que son proteínas de transporte dentro de las células, y probablemente tengan relación con el desarrollo de la ictericia fisiológica, principalmente porque se cree que al nacimiento tienen una capacidad disminuida de unión a la bilirrubina.

La conjugación se produce cuando cada molécula de bilirrubina se conjuga con dos moléculas de ácido glucorónico que es un producto de la activación de la ácido uridín difosfoglucorónico, que gracias a la intervención de la enzima UDPGT1A1 transfiere uno de los ácidos glucorónicos para reducir la bilirrubina a bilirrubina monoglucorónica, que es la que será eliminada por la bilis hacia el intestino. Para que este proceso funcione como lo hace en el adulto, los estudios en animales han demostrado que puede tardar hasta los cuatro días de vida. Véase Figura 2.

La enzima UDPGT1 que interviene en la conjugación, es codificada por genes localizados en el brazo largo del cromosoma 2, y forma parte de una familia de genes, sin embargo, es la única de su clase que se encarga de la conjugación. Cuando existen mutaciones o polimorfismos de este gen, pueden presentarse alteraciones como hiperbilirrubinemia no conjugada severa. Por ejemplo el síndrome de Crigler Najjar y la enfermedad de Gilbert.(Maisels, 2005) (Kaplan, Wong, & Eric, 2015)

2.5. EXCRECIÓN

La bilirrubina conjugada dentro del hígado ahora ya puede ser eliminada, hacia la vesícula biliar, para ser transportada hasta el intestino y eliminada por las heces. El recién nacido puede tolerar cierta cantidad de bilirrubina para ser excretada en forma normal, cuando la cantidad de ésta aumenta en situaciones patológicas, como la enfermedad hemolítica, la eliminación podría restringirse. Si existe la presencia de patologías acompañadas de daño tisular, o que provoquen obstrucción de los conductos biliares se produce hiperbilirrubinemia conjugada o directa. (Kaplan, Wong, & Eric, 2015)

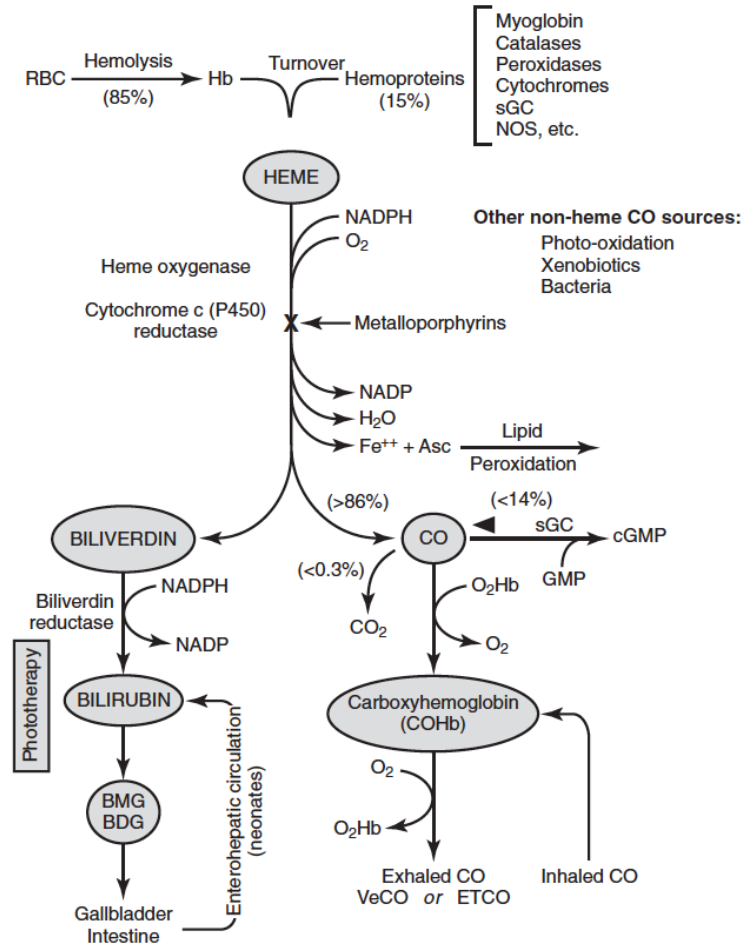
2.6. CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA

La bilirrubina conjugada producida en el hígado, es liberada junto con las sales biliares y otras sustancias al intestino, sin embargo ésta no puede ser reabsorbida, debe ser desconjugada o hidrolizada, para que pueda ser enviada nuevamente al hígado y conjugada otra vez para facilitar su eliminación.

La reacción que se ha descrito se produce gracias a una enzima llamada beta glucoronidasa que se encuentra en concentraciones elevadas en el neonato. El incremento de la bilirrubina intestinal se encuentra en relación estrecha con la producción exagerada de la

misma, la hidrólisis aumentada y además las elevadas concentraciones de bilirrubinas que se encuentran en el meconio. (Kaplan, Wong, & Eric, 2015)

Figura 1.- Metabolismo de la bilirrubina



Tomado de (Kaplan, Wong, & Sibley, Neonatal Jaundice and Liver Diseases, 2015)

2.7. ICTERICIA

Ictericia e hiperbilirrubinemia son palabras utilizadas como sinónimos dentro de la literatura, clínicamente se define ictericia como la coloración amarillenta de la piel y de las mucosas, causada por un incremento de la bilirrubina. Mientras que la hiperbilirrubinemia se asocia al incremento de la bilirrubina sérica. Ictericia proviene de la palabra griega *icterus*, que se refiere al color amarillo. En el adulto esta coloración se evidencia cuando los valores de bilirrubina sobrepasan los 2 miligramos por decilitro, a diferencia del

neonato que con valores superiores a los 4 ó 5 mg/dl según Ceriani, y a los 7 mg/dl según John Cloherty y cols, son valores suficientes para que la ictericia se haga evidente en la piel del niño. (Ceriani, 2009)

Aproximadamente la mitad de los recién nacidos a término tendrán hiperbilirrubinemia, y casi un 80% de los recién nacidos prematuros la padecerán. La mayoría de veces corresponderá a un evento fisiológico sin consecuencias clínicas, pero su presencia también puede determinar eventos adversos de no ser observados cuidadosamente, lo que representa un reto para el médico a cargo de estos pacientes.

Se describirán a continuación tanto la hiperbilirrubinemia no conjugada, o indirecta que será la más importante dentro de esta disertación por lo que la hiperbilirrubinemia conjugada o directa, que obedece a causas diferentes no será tomada en cuenta.

2.8. HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA NO PATOLÓGICA

2.8.1. ICTERICIA FISIOLÓGICA

En el recién nacido existe la presencia de la llamada hiperbilirrubinemia no conjugada “fisiológica”, que tiene relación con varios aspectos normales en el recién nacido. En primer lugar la efectividad con la que la enzima UGT conjuga a la bilirrubina, se encuentra disminuida en el neonato y representa aproximadamente el 1% de la actividad de la enzima en el adulto. Otro factor que determina el incremento tan importante de la bilirrubina no conjugada, es el incremento del volumen de eritrocitos circulantes, su vida media más corta en comparación a los adultos, 70 a 90 días en lugar de 120, por tanto su destrucción es mayor lo que conduce a la liberación de mayor cantidad de sustratos para producir bilirrubina. Otro aspecto presente a esta edad es el incremento de la circulación enterohepática en primer lugar por el bajo aporte calórico durante los primeros días

sobretudo en recién nacidos alimentados con leche materna, y la gran cantidad de bilirrubina presente en el meconio. (Maisels, 2005) (Ceriani, 2009)

Otros autores como Ceriani proponen que en el recién nacido existe una disminución de los aceptadores proteicos en el hígado, por tanto la unión de éstos con la bilirrubina se encuentra disminuida, y otro aspecto interesante de su propuesta es que la posible irrigación del hígado por sangre mal oxigenada durante el shock hemodinámico, tiene un impacto negativo en la circulación y por tanto en las funciones básicas de dicho órgano, especialmente para captar la bilirrubina circulante y conjugarla para su posterior eliminación. (Ceriani, 2009)

Es normal hablar de ictericia fisiológica en el recién nacido a término sano sin factores de riesgo, donde se ha demostrado que existe hiperbilirrubinemia que no obedece a otras causas, y que disminuye paulatinamente en el lapso de dos semanas. Sin embargo no se puede decir lo mismo de la presencia de tal hiperbilirrubinemia en recién nacidos prematuros, en donde el riesgo de no tratar dicha hiperbilirrubinemia, sería la toxicidad por bilirrubina, el más peligroso desenlace. Por tanto la mayoría de prematuros con ictericia, por lo general reciben tratamiento, con la finalidad de evitar fatales consecuencias, de las que se hablará más adelante en el texto. (Beenad, Thilo, & Deacon, 2016)

Existen criterios que aunque no descartan la posibilidad de enfermedad severa en recién nacidos a término, por lo demás sanos, nos orientan a determinar si la ictericia es o no en verdad fisiológica, diversos autores como: José Ceriani o Kamath Rayne Beenad, coinciden en la presencia de ictericia en el primer día de vida como indicador de enfermedad grave, así como también valores de bilirrubina que incrementan más de 0.2

miligramos por decilitro por hora, bilirrubina conjugada mayor de 2.5, o ictericia que persiste por más de dos semanas. (Ceriani, 2009) (Beenad, Thilo, & Deacon, 2016)

Aunque se conoce y se ha descrito previamente en esta disertación que los prematuros tienen más riesgo de hiperbilirrubinemia severa, merecen una mención especial los prematuros tardíos pues conforman un grupo de pacientes que tienen alto riesgo de reingreso a las unidades de neonatología, entre otras causas por hiperbilirrubinemia. En éstos pacientes es necesaria la observación más acuciosa de su ictericia, quizás el realizar análisis sanguíneos o transcutáneos previos al alta sean de utilidad para prevenir los riesgos causados por esta patología. (Kaplan, Wong, & Eric, 2015)

Sobre la severidad de la hiperbilirrubinemia llama la atención estudios realizados en diferentes países sobre la variabilidad en la concentración de la bilirrubina, que determina en ciertas poblaciones la presencia de enfermedad grave en comparación a otras. Mutaciones específicas en el gen de la UGT ha sido encontrada en poblaciones asiáticas, mientras que la deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) se encuentra presente en pobladores de en una isla griega, en comparación con el resto del país. Probablemente otros factores estén relacionados con estas diferencias, por ejemplo: alimentos, factores ambientales, drogas, entre otros que están en estudio. (Kaplan, Wong, & Eric, 2015)

2.8.2. FACTORES QUE AFECTAN LOS NIVELES DE BILIRRUBINA

Existen ciertos factores asociados a la madre, al neonato, al ambiente, tipo de parto, entre otros, que se relacionan con un incremento en el nivel de bilirrubina sérica, especialmente

la no conjugada. Factores maternos, como el tabaco y la diabetes se relacionan con alteraciones en el nivel de bilirrubina en comparación con otros pacientes.

La inducción de la labor con oxitocina se relaciona con hiperbilirrubinemia, su mecanismo fisiopatológico aún se desconoce. El uso de drogas, barbitúricos, narcóticos, fenitoína, disminuyen el valor de bilirrubina sérica. Otro factor descrito es el tipo de parto también puede estar relacionado con diferencias en el valor de bilirrubina. Un estudio escrito por Yamauchi y cols en 1989 describe que los partos por vía vaginal se asocian a un incremento en la bilirrubina en comparación con los bebés nacidos por cesárea. (Yamauchi & Yamanouchi, 1989)

Aunque no se encuentran descritos ampliamente, factores ambientales como el uso de cierto tipo de detergentes, en las superficies cercanas al recién nacido, podrían relacionarse con hiperbilirrubinemia. Incluso la altitud podría alterar la cantidad de bilirrubina circulante. (Maisels, 2005)

2.9. HIPERBILIRRUBINEMIA PATOLÓGICA

Todo recién nacido icterico que no obedezca a los criterios descritos previamente para ictericia fisiológica, debe ser estudiado y observado rigurosamente. Un sinnúmero de causas y factores pueden estar asociadas a este tipo de hiperbilirrubinemia, las mismas que se describirán a continuación.

2.9.1. ETIOLOGIA

Los mecanismos que determinan hiperbilirrubinemia patológica del neonato se basan en tres principios: aumento de la producción, disminución patológica de la eliminación e incremento de la reabsorción de bilirrubina, otros autores incluyen mecanismos mixtos y de dudosa explicación. (Martin & Cloherty, 2009)

La producción excesiva de bilirrubina es una condición que se encuentra comunmente en: la enfermedad hemolítica del recién nacido como la más frecuente, seguida de otras patologías importantes como: anemias hemolíticas hereditarias (esferocitocis hereditaria), sangre localizada en el espacio extravascular, policitemia y el incremento de la circulación enterohepática.

La enfermedad hemolítica del recién nacido es causada por la isoimmunización Rh, la isoimmunización ABO, o la isoimmunización por otros grupos o subgrupos sanguíneos. Las anemias hemolíticas hereditarias constituyen otros porcentaje no menos importante dentro de la etiología de la hiperbilirrubinemia no conjugada, en este grupo destacan: deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, deficiencia de piruvato quinasa, alfa talasemias, beta talasemias y la hemólisis indirecta producida por vitamina K, nitrofurantoína, sulfonamidas, antipalúdicos, penicilina, oxitocina y otros.

Otra causa del incremento en la producción de bilirrubina es la sangre localizada en el espacio extravascular, ya sea por sangre deglutida por el neonato en el momento del nacimiento, hemorragias por trauma obstétrico como en el caso del cefalohematoma, petequias, hematomas y otras hemorragias como la pulmonar, cerebral u hemorragias ocultas. La policitemia puede aparecer por transfusión de la madre al feto, o también por la demora en el clampeo del cordón umbilical.

Finalmente otra causa importante es el aumento de la circulación enterohepática que se produce por estenosis del píloro, íleo meconial, atresia intestinal, Hirschsprung o el ayuno. (Beenad, Thilo, & Deacon, 2016) (Ceriani, 2009) (Martin & Cloherty, 2009)

La disminución patológica de la eliminación de la bilirrubina se relaciona con daños o alteraciones dentro del hígado, que afectan a las funciones relacionadas con la bilirrubina, como la captación, conjugación, transporte y eliminación. La captación disminuida de la

bilirrubina en el hígado podría estar causada por alteraciones en la perfusión sanguínea a nivel de los sinusoides hepáticos, o por deficiencia de las ligandinas. La conjugación se altera por déficit de la UDPGT1 como es el caso del Síndrome de Gilbert, o Crigler – Najjar. Otros déficits enzimáticos también alteran la conjugación como en el síndrome de Lucey Discoll. El transporte de la bilirrubina puede ser inadecuado y provocar disminución en su excreción. La excreción como tal puede estar alterada si hay obstrucción en los tractos biliares de salida ya sea por atresia biliar, quiste del colédoco, Síndrome de Dubin - Johnson, Síndrome de Rotor, fibrosis quística, y tumores o bridas. (Beenad, Thilo, & Deacon, 2016) (Martin & Cloherty, 2009). Ceriani menciona la presencia de errores innatos del metabolismo y el uso de drogas y ciertas hormonas en la etiología de la hiperbilirrubinemia por disminución de la depuración de la bilirrubina.

Los mecanismos mixtos incluyen las infecciones neonatales, intrauterinas, toxoplasmosis, rubéola, herpes, sífilis, síndrome de dificultad respiratoria, asfixia, galactosemia, hipotiroidismo e infantes hijos de madres con diabetes. La etiología dudosa agrupa a los niños asiáticos e indios norteamericanos, y la ictericia por leche materna.

2.10. ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO

En los servicios de neonatología la enfermedad hemolítica del recién nacido aún constituye una patología frecuente. Por su severidad debe ser detectada a tiempo, idealmente durante el embarazo. El diagnóstico prenatal se lo realiza en muchos países en forma rutinaria para iniciar el tratamiento y evitar complicaciones, ya sea con transfusiones intraútero, o fototerapia temprana luego del parto.

El Doctor James Stockman, en su artículo sobre el estado del arte de la enfermedad Rh, sugiere que la primera vez que se describe en la historia esta patología, es en los años 1500

en Europa, con los reyes Catherine de Aragón y Enrique Octavo, cuando cuatro de sus cinco hijos murieron dentro del útero, o muy pequeños, los relatos mencionan la supervivencia de una niña, la Reina Mary I. El autor asume que la historia de esta pareja se relacionaría con algún tipo de ramificación de la enfermedad hemolítica. (Stockman & Pedro, 2001)

En 1970 la enfermedad hemolítica del recién nacido, provocada por la isoimmunización Rh era la más importante y la más devastadora, porque se relacionaba con el apareamiento de hidrops fetal y muerte.

La presencia de hemólisis condiciona generalmente una enfermedad severa y con mayor riesgo para el apareamiento de kernicterus, mientras que la presencia de hiperbilirrubinemia que no se asocia a hemólisis, es considerada menos peligrosa según Watchko en 1983, aunque estudios posteriores demostrarían que la asociación de hiperbilirrubinemia prolongada, y el daño cerebral existe a pesar de no presentar hemólisis. (Kaplan, Wong, & Stevenson, 2012)

La enfermedad más grave provocada por la hemólisis, es la antes llamada eritroblastosis fetal, que se conoce en la actualidad como hidrops fetal. Se caracteriza por edemas generalizados, especialmente con líquido en distintas cavidades como pleura, pericardio, peritoneo, hipoxia, fuga capilar e insuficiencia cardiaca congestiva. Los pacientes afectados por esta condición, deben recibir manejo en una unidad de tercer nivel, que pueda proveer de asistencia ventilatoria, exanguinotransfusión, fototerapia intensa, y que pueda encargarse también de los drenajes para las fugas de fluidos presentes, especialmente en pulmones y pericardio. Este tipo de pacientes tienen una elevada mortalidad.

A largo plazo las consecuencias de tener hiperbilirrubinemia pueden ser evidentes, tal es el caso que reporta un estudio realizado en el año de 1984 por Nilsen y colaboradores, los cuales analizaron a hombres de 18 años con antecedentes de hiperbilirrubinemia en la etapa neonatal, demostrando que éstos presentaban coeficientes intelectuales más bajos que sus contrapartes, lo que explicaría que la enfermedad hemolítica se asocia a más alteraciones a nivel neurológico que otro tipo de hiperbilirrubinemia. (Nilsen & Finne, 1984)

Afortunadamente en la actualidad, el uso de la inmunoglobulina anti D como profilaxis durante el embarazo ha disminuido la incidencia y la severidad de esta enfermedad. Siendo común en países de Norteamérica y Europa, mientras que es raro en India y países de Asia. La hemólisis provocada por incompatibilidad de grupo ABO y por otros grupos ha cobrado mayor importancia en vista de la disminución de la incompatibilidad de factor Rh. (Basu, Kaur, & Kaur, 2011) (Kaplan, Wong, & Stevenson, 2012)

2.10.1. ISOINMUNIZACIÓN RH

Esta condición se produce cuando una madre Rh negativa, se pone en contacto con un antígeno Rh positivo heredado del padre. Existen tres tipos de antígenos descritos en la literatura, que se encuentran en la membrana celular de los eritrocitos, son glucopéptidos que se localizan en el cromosoma 1, se los menciona con letras: CcDEe, el más común el antígeno D. Una vez que ocurre esta reacción, la madre forma anticuerpos contra los antígenos descritos, y destruyen a las células del feto, provocando anemia y hemólisis.

Las mujeres embarazadas podrían ponerse en contacto con los antígenos por diferentes mecanismos, como por ejemplo: luego de un aborto, durante la toma de muestras de las vellosidades coriónicas, luego de una amniocentesis, inserción anormal de la placenta,

embarazo ectópico, cordocentesis, trauma abdominal materno, cirugía fetal, cirugía materna, como cirugía abdominal, esplenectomía o incluso si la madre es una sobreviviente de cáncer en la infancia, o ha tenido historia de transfusiones, pueden considerarse todas estas como factores de riesgo para la sensibilización y posterior desarrollo de enfermedad hemolítica. (Ross, Waldron, Cashore, & Alarcón, 2013) (Kaplan, Wong, & Sibley, 2015)

El antígeno D es el más común presente en aproximadamente 11 al 35 por ciento de la población blanca, y tan solo el 0.5% en Asia y el norte de Africa. En cuanto a la frecuencia de los antígenos, al antígeno D, le siguen el E, en un 1.1% aproximadamente, luego la “c”, “C”, que se encuentra en el 1% de las embarazadas, y la E. (Ross, Waldron, Cashore, & Alarcón, 2013).

La prevención se la realiza en forma prenatal y postnatal. Todas las mujeres embarazadas que sean Rh negativas, deben recibir profilaxis a las 28 semanas de gestación con la inmunoglobulina G anti – D, más conocida como RhoGAM, y hasta 72 horas luego del parto, para prevenir la enfermedad en siguientes embarazos. Se deberían realizar en forma rutinaria exámenes prenatales, tipo de sangre, y otros más específicos como la obtención de ADN por amniocentesis en todas las mujeres que sean Rh negativas. Otro estudio diagnóstico que puede ser utilizado es el eco doppler, que mida la actividad de la velocidad sanguínea de la arteria cerebral media, que en casos de gravedad, presenta incremento de sus valores, especialmente una vez que el feto ha desarrollado anemia. La bibliografía revisada también menciona como tratamiento, la transfusión intrauterina, especialmente cuando se ha demostrado que los valores de hematocrito han bajado a menos de 30 por ciento, tratamiento aún controversial y que requiere más investigación para que pueda considerarse como un procedimiento de rutina. (Kaplan, Wong, & Stevenson, 2012)

2.10.2. ISOINMUNIZACIÓN ABO

La enfermedad hemolítica provocada por isoinmunización Rh ha disminuido drásticamente, en la actualidad la mayor parte de casos de hemólisis en la etapa neonatal corresponde a la incompatibilidad de grupo. Madres de grupo sanguíneo O Rh positivo producen por mecanismo similar al observado en la isoinmunización Rh, anticuerpos IgG anti A y anti B. Se describen además casos de hemólisis en neonatos hijos de madres A positivo con títulos altos de IgG anti B. (Murray & Roberts, 2007). La sensibilización se produce durante el embarazo, e incluso existen mujeres que antes del primer embarazo, ya se encuentran sensibilizadas. Luego de la sensibilización se producen anticuerpos IgM, que no atraviezan la barrera placentaria, motivo por el que problema inicia generalmente luego del parto, no antes. Los neonatos afectados podrían presentar algo de anemia e ictericia dentro de las primeras 24 horas de vida. (Kaplan, Wong, & Stevenson, 2012)

Aunque muchos de los recién nacidos con la incompatibilidad ABO desarrollarán hiperbilirrubinemia, solo una pequeña fracción presentará enfermedad hemolítica severa. (Kaplan, Wong, & Sibley, 2015)

Un estudio realizado en Nigeria corrobora que la distribución de los grupos sanguíneos, varía de acuerdo a los continentes o regiones del mundo, tal como los descritos por el Dr. Simmons, que describe la prevalencia del grupo sanguíneo B en Africa, y en personas de raza negra, mientras que los otros grupos son prevalentes en la población caucásica. (Oseni & Akimolafe, 2011). La prevalencia de hiperbilirrubinemia causada por incompatibilidad, según Murray y cols es del 15 al 25 por ciento. En este estudio es más común la incompatibilidad de grupo A, aunque existen diferencias, especialmente las de tipo racial. (Simmons & Savage, 2015). En 1998 en Londres, se reportan dos casos extremadamente raros de hidrops fetal asociado a incompatibilidad ABO, lo que soporta la importancia de su investigación. (McDonnell, Hannam, & Devane)

En el Ecuador no existen datos exactos acerca de la prevalencia de esta patología. Los indicadores nacionales del año 2010 muestran que el 2,7 por ciento de los neonatos tuvieron enfermedad hemolítica, sin especificar cual fue el tipo de isoimmunización, y otro 6.5 por ciento sufrieron ictericia por otras causas. (MSP, 2010)

La importancia de esta incompatibilidad sanguínea radica en primer lugar en su asociación con ictericia precoz y en la posibilidad de desarrollar hemólisis, muchos de estos pacientes recibirán tratamiento con fototerapia dentro de las primeras horas de vida, pero otros serán dados de alta sin diagnóstico. Un estudio escrito por Bhat y Kumar, demuestra que un gran porcentaje de estos pacientes son detectados luego del alta de la maternidad y reingresan a los servicios de neonatología para recibir tratamiento. (Bhat & Kumar, 2012)

La característica principal de esta incompatibilidad es la presencia de un test de antiglobulina, DAT, por sus siglas en inglés o también conocido como test de Coombs, que detecta los anticuerpos ya sea en forma directa o indirecta. Aunque se conoce que solo un tercio de los pacientes con tipo de sangre A o B, hijos de madre con grupo sanguíneo O, tendrán test de Coombs directo positivo. Su presencia sin embargo actúa como factor de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia, y está relacionado estrechamente con la presencia de hemólisis. Aproximadamente el 32% de los recién nacidos con incompatibilidad tendrán un test positivo, y solo el 20% desarrollarán hiperbilirrubinemia significativa. (Maisels, 2005)

Históricamente se realizaba la búsqueda de monóxido de carbono como otro producto del catabolismo del heme, las determinaciones de este gas indicaban hemólisis. Sin embargo al momento no es una prueba que se encuentre disponible a nivel mundial, por lo que se deben buscar otros métodos diagnósticos.

Kaplan y colaboradores describen que se requiere reunir algunos de los siguientes criterios para el diagnóstico de enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO, entre éstos menciona el tipo de sangre, las madres deben ser O, y los recién nacidos grupos A o B, ictericia precoz, con hiperbilirrubinemia dentro de las 24 horas, reticulocitosis, esferocitosis en algunos casos y la elevación del monóxido de carbono, cuando estaba disponible. (Kaplan, Wong, & Sibley, 2015)

2.10.3. ISOINMUNIZACIÓN POR OTROS GRUPOS

Los antígenos Kell, Duffy, Kidd y MNS, pueden en menor proporción estar relacionados con la presencia de enfermedad hemolítica leve a severa.

El antígeno Kell es una glicoproteína que aparece durante el desarrollo de los eritrocitos, su frecuencia es baja, el anticuerpo anti Kell se encuentra en aproximadamente el 0.1% de las mujeres en gestación, tiene una variante llamada Kel2 que se encuentra asociada a la enfermedad hemolítica severa del recién nacido. En los exámenes de laboratorio pueden encontrarse hiperbilirrubinemia, anemia pero con reticulocitos disminuidos.

Otro antígeno conocido es llamado Duffy, una glicoproteína de membrana, que sirve como factor para investigar plasmodium, comun en personas de África, aunque mucho menos frecuente en la población general, en casos extremos puede asociarse a enfermedad hemolítica grave.

El antígeno Kidd otra glicoproteína que sirve como transportador de urea en la sangre y en los riñones, se ha asociado a la enfermedad hemolítica en pocos casos. Existe otra glicoproteína llamada MN y S, que se encuentran en los precursores eritroides,

corresponden a menos del 5% de los casos de enfermedad grave. (Ross, Waldron, Cashore, & Alarcón, 2013) (Fasano, 2015)

2.11. ENFERMEDAD HEMOLÍTICA HEREDITARIA NO AUTOINMUNE

2.11.1. DEFECTOS DE MEMBRANA

Dentro de esta clasificación se incluyen los defectos de membrana de los eritrocitos, las deficiencias enzimáticas y las infecciones. (Kaplan, Wong, & Sibley, 2015)

Los defectos de la membrana de los eritrocitos producen alteraciones que provocan mayor destrucción celular. Clínicamente se acompañan de hepato esplenomegalia, ictericia con hiperbilirrubinemia y hemólisis.

Muchos casos de neonatos con hiperbilirrubinemia severa han sido dados de alta con el diagnóstico de “hiperbilirrubinemia idiopática”, especialmente cuando no se ha logrado determinar el origen de la hemólisis. El trabajo de Christensen y cols describe detalladamente los diferentes tipos de alteraciones de la membrana del eritrocito, que pueden dar nombre y apellido a las condiciones de estos pacientes.

Cuando la hiperbilirrubinemia aparece dentro de las primeras horas, es severa y no obedece a otras causas como las mencionadas al inicio de este capítulo, se debe sospechar en causas de origen no autoinmune, solo con un frotis de sangre periférica se puede llegar a determinar la presencia de estas alteraciones estructurales. En primer lugar se describirá la esferocitosis hereditaria y luego otras alteraciones como: eliptocitosis, esquistocitosis, equinocitosis y otros. (Christensen, Yaish, & Lemons, 2014)

2.11.1.1. Esferocitosis Hereditaria

Se hereda de forma autosómica dominante o recesiva, su característica principal es la forma, los eritrocitos pierden su forma biconvexa y adoptan una esférica, lo que hace que capten menos oxígeno y sean secuestrados más fácilmente por el bazo. El diagnóstico diferencial se lo realiza con la incompatibilidad ABO, donde en el frotis periférico también pueden evidenciarse microesferocitos. Una de las diferencias entre ambas patologías es la presencia del test de Coombs directo, que suele ser positivo en la hiperbilirrubinemia por incompatibilidad. Otra diferencia importante es que en la incompatibilidad la presencia de los esferocitos es transitoria, con una duración aproximada de 2 meses.

Se menciona que el diagnóstico de la esferocitosis hereditaria se lo realiza además del frotis periférico, con la evidencia de una disminución del volumen corpuscular medio, otros tests como el de fragilidad osmótica y la citometría de flujo EMA, sin embargo los dos últimos son métodos costosos, que no se realizan en todas las unidades hospitalarias.

2.11.1.2. Eliptocitosis

Son como su nombre lo indica eritrocitos con forma de elipse, estos se deforman al paso a través de los capilares, pero suelen volver a su forma natural. No se asocian por lo general a enfermedad hemolítica y su diagnóstico se lo realiza casi siempre gracias al frotis de sangre periférica.

2.11.1.3. Esquistocitos

Son eritrocitos que han perdido su forma normal, no todos tienen la misma forma, y se asocian a daños de la microvasculatura, lo que produce cambios en la forma del eritrocito, pueden obedecer a otras causas como: coagulación intravascular diseminada o hemangiomas de gran tamaño. (Christensen, Yaish, & Lemons, 2014)

2.11.2. DEFICIENCIAS ENZIMÁTICAS

2.11.2.1. Déficit de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PD)

La enzima G6PD se encarga de mantener la membrana libre del estrés oxidativo, la deficiencia ocasiona alteraciones importantes. El déficit de la G6PD corresponde al tipo más común de déficit enzimático causante de ictericia y enfermedad hemolítica. Puede verse desencadenada luego de la ingestión de habas, medicamentos y otras sustancias químicas como naftaleno, hierbas medicinales y cremas con mentol. Los pacientes con enfermedad severa por lo general requieren de exanguinotransfusión, otros casos leves podrían resolverse únicamente con fototerapia. (Kaplan, Wong, & Sibley, 2015)

2.11.2.2. Déficit de Piruvato Kinasa

Esta enzima es importante en la formación de ATP. Su deficiencia se hereda en forma autosómica recesiva, altera el metabolismo de los eritrocitos. Los neonatos tienen todas las características clínicas parecidas a las otras enfermedades hemolíticas no autoinmunes, pueden requerir exanguinotransfusión para su tratamiento. El diagnóstico se lo realiza por análisis enzimáticos, cuando se dispone de estudios moleculares, estos ayudan a confirmar la enfermedad. (Kaplan, Wong, & Stevenson, 2012)

2.12. INFECCIONES

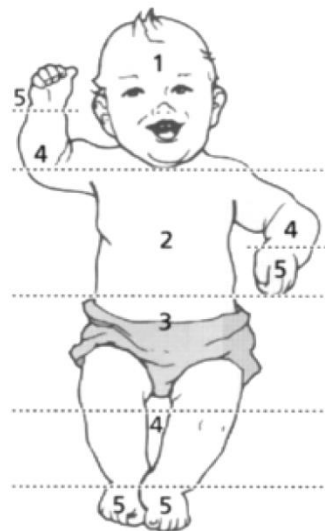
Aunque la sepsis es considerada como una forma mixta de ictericia, los estudios sugieren que en ocasiones la hiperbilirrubinemia obedece a la causa infecciosa. Especialmente pacientes que ingresan con ictericia tardía, y que no presentan otros factores de riesgo, se debe investigar si existen focos infecciosos. La relación no está claramente establecida. (Maisels, 2005)

2.13. ABORDAJE DEL PACIENTE CON ICTERICIA

2.13.1. EVALUACIÓN CLÍNICA

En primer lugar para la evaluación del recién nacido con ictericia, se debe realizar una buena historia clínica, completa y detallada en la que se investiguen antecedentes de importancia en la madre y en el padre e incluso otros miembros de la familia. Los datos sobre el nacimiento y el trabajo de parto también son importantes, además de si la madre estuvo expuesta o no a determinada medicación o droga. Posteriormente en el examen físico al paciente se determinará con la observación clínica la presencia de la misma, dada por la coloración amarillenta de la piel y las mucosas, observación descrita en 1969 por Kramer. (Levene, Tudehope, & Sinha, 2000). Hoy en día se define la ictericia como Zonas de Kramer, las mismas progresan en dirección cefalo caudal, y se relacionan estrechamente con el valor de la bilirrubina, mientras más caudal se evidencie la ictericia, los valores de bilirrubina sérica son más elevados. Véase Figura 2. Por ejemplo Cloherty señala que la ictericia en el rostro del recién nacido equivale a 5 mg/dl aproximadamente, y si todo el cuerpo del paciente tiene ictericia, los valores estarían alrededor de los 18 mg/dl. (Martin & Cloherty, 2009). La evaluación clínica no es muy certera, varía de acuerdo al examinador, valores por encima de 12 miligramos/ decilitro no son confiables únicamente por examinación directa por lo que se requiere confirmación sérica en la gran mayoría de los casos o previo al alta del paciente. (Mishra, Agarwal, & Deorari, 2007)

Figura 2.- Zonas de Kramer para la evaluación de ictericia neonatal



Kramer's rule		Serum indirect bilirubin (per μmol)
Zone	Jaundice	Average
1	Limited to head and neck	100
2	Over upper trunk	150
3	Over lower trunk, thighs	200
4	Over arms, legs, below knee	250
5	Hands, feet	>250

Tomado de (Levene, Tudehope, & Sinha, 2000)

2.13.2. BILIRRUBINAS TRANSCUTÁNEAS

En muchas unidades de Neonatología se disponen de métodos no invasivos para medir la bilirrubina antes de realizar determinaciones séricas. Los dispositivos utilizados para este fin se denominan bilirruginómetros transcutáneos, que utilizan luz que penetra la piel y el tejido subcutáneo. Estudios demuestran que estos aparatos podrían llegar a reemplazar la toma de muestra mediante venopunción, pues los valores, dependiendo de la marca, son muy parecidos a las bilirruginas séricas. Maisels y cols también indican las desventajas pues estos dispositivos pierden su precisión luego de recibir fototerapia, y en pacientes prematuros por debajo de las 30 semanas. (Maisels, 2005) Un estudio iraní corrobora también que el uso de bilirruginómetros transcutáneos son útiles especialmente en recién nacidos a término, con niveles de bilirrubina que no se acerquen a los de exanguinotransfusión. (Mahram, Oveisi, & Jaber, 2015) Ross y colaboradores indican que valores sobre los 15 miligramos/decilitro no deberían ser confiables mediante el uso de

estos dispositivos, y se deberían confirmar con bilirrubinas séricas realizadas en el laboratorio. (Ross, Waldron, Cashore, & Alarcón, 2013)

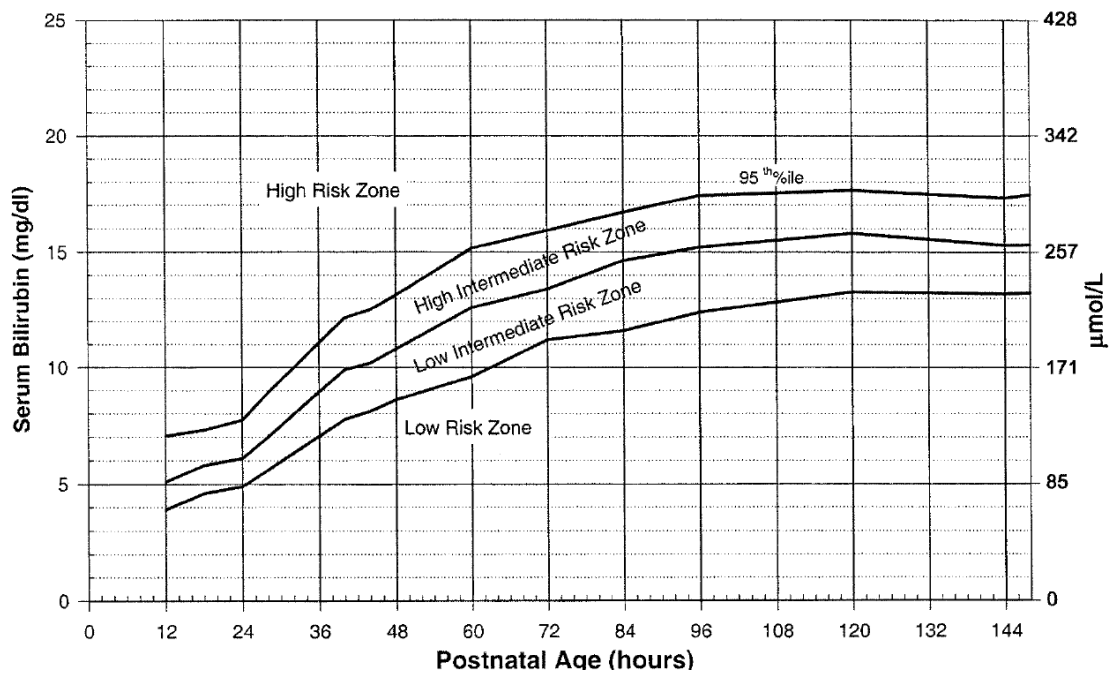
2.13.3. OTROS ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los estudios básicos que deberían ser solicitados según la Academia Americana de Pediatría en sus guías del año 2004 incluyen tanto para la madre como al recién nacido: grupo y factor sanguíneo y test de Coombs directo, obtenido de sangre de cordón. En el paciente con ictericia, según Ross se debe considerar realizar una biometría hemática que incluya hematocrito, conteo de reticulocitos, plaquetas, diferencial de células blancas y frotis de sangre periférica en busca de alteraciones de los eritrocitos. Además de la biometría, se incluiría concentración sérica de bilirrubinas totales y parciales. (Ross, Waldron, Cashore, & Alarcón, 2013)

2.13.3.1. BILIRRUBINAS SÉRICAS

La valoración de la bilirrubina sérica se debe considerar en primer lugar si no se dispone del dispositivo para realizarla en forma transcutánea, en segundo lugar si es un recién nacido prematuro y en tercer lugar si es un recién nacido con factores de riesgo, o que se encuentre enfermo al momento. Estudios descritos por Kaplan indican que se debería investigar a todo recién nacido que presente:

Más de 4 mg/dl en sangre de cordón, una tasa mayor a 0.5 mg/dl por hora en un período de 4 a 8 horas, incremento de bilirrubina mayor a 5 mg/dl por día, o un valor de 13 a 15 mg/dl o más en un infante a término en cualquier momento, o 10 mg/dl en un prematuro, y si la ictericia persiste más allá de los 10 a 14 días. (Kaplan, Wong, & Sibley, 2015)



Todo recién nacido que presente ictericia dentro de las primeras 24 horas de vida, debe ser sometido a la toma invasiva de muestras para bilirrubinas totales y parciales, ó si presenta palidez, hepatoesplenomegalia, y si tiene factores de riesgo para presentar hiperbilirrubinemia severa. Bhutani desarrolló un nomograma, que es utilizado mundialmente, en el que atribuye percentiles a los diferentes valores de bilirrubina, de acuerdo a las hora de nacido, con lo que se puede establecer el riesgo del neonato para enfermedad severa, y para recibir o no tratamiento, ya sea con fototerapia o con exanguinotransfusión. Véase figura 3. (Martin & Cloherty, 2009) (Kaplan, Wong, & Sibley, Neonatal Jaundice and Liver Diseases, 2015)

Figura 3.- Nomograma para la designación del riesgo en pacientes de 35 semanas o más de gestación

Tomado de las Guías de Práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría del 2004.

La Academia Americana de Pediatría en sus guías de práctica clínica del año 2004 recomiendan repetir el estudio de bilirrubinas séricas dependiendo de la zona de riesgo en la que se encuentre la primera evaluación. Además indican que se debe evaluar al paciente dependiendo de las horas que haya tenido al alta, por ejemplo: los pacientes dados de alta antes de las 24 horas, deben ser reevaluados a las 72 horas de vida. Los que salen con el alta entre las 48 a las 72 horas, deberían ser evaluados a los 5 días. (Maisels, Baltz, & Bhutani, Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation, 2004)

Existen estudios actualmente que buscan realizar bilirrubinas en sangre de cordón umbilical, durante el embarazo o justo después, para determinar el riesgo de hiperbilirubinemia y de enfermedad hemolítica. Aún se requiere más información al respecto, para poder protocolizar estas determinaciones. Refiere que realizadas juntas: bilirrubina de cordón, test de Coombs directo y el grupo sanguíneo podrían incrementar el valor del estudio para detectar pacientes de alto riesgo. (Peeters, Geerts, & Mullem, 2016)

2.13.3.2. ESTUDIO DE MONÓXIDO DE CARBONO TELEESPIRATORIO (ETCO)

Durante el catabolismo del grupo heme, se produce además de la bilirrubina, monóxido de carbono, por lo que se considera que podría ser un indicador efectivo de hemólisis, a diferencia de los otros estudios que se mencionan en esta disertación. Cuando se propuso la realización de esta evaluación, se disponía en el mercado de un aparato que lo realizaba, en la actualidad este dispositivo fue retirado, por lo que no puede ser utilizada la prueba con la misma disponibilidad que en el 2004 cuando fue recomendada.

La producción del monóxido de carbono no mejoraba la predicción de la enfermedad en pacientes con otro tipo de ictericias, especialmente las fisiológicas, pero sí en las que producían hemólisis. (Martin & Cloherty, 2009) (Ives, 2012)

Un estudio realizado por Christensen y colaboradores incluso relaciona el estudio de ETCO con el hematocrito del recién nacido, pero no logra establecer relación entre estas dos variables, e insiste en que el reporte del valor de ETCO, es mucho más importante que las determinaciones hematológicas. (Christensen, Lambert, & Henry, 2015)

2.13.3.3. TEST DE COOMBS DIRECTO

Por varios años se ha demostrado la importancia del examen de Coombs directo en sangre de cordón. Muchas instituciones han protocolizado este examen dentro de los estudios de laboratorio en todos los recién nacidos, pues un resultado positivo se relaciona en gran medida a los pacientes con isoimmunización. Se describe que aproximadamente al menos un tercio de los pacientes con incompatibilidad ABO, tendrán test de Coombs positivo. De todos estos pacientes al menos el 20 por ciento tendrán hiperbilirrubinemia. (Kaplan, Wong, & Stevenson, 2012). Por lo referido previamente, un paciente con incompatibilidad ABO con test de Coombs directo negativo, aún podría presentar hemólisis severa y requerir exanguinotransfusión. Por lo cual debemos completar el estudio de los pacientes, apoyándonos en otros estudios de laboratorio.

Özgönel y colaboradores estudiaron una población de raza negra con incompatibilidad de grupo, en donde el test de Coombs directo fue positivo en la mayor parte de pacientes con incompatibilidad de grupo B y en pacientes de raza negra en comparación con otros. Los hallazgos indicaron que el test positivo se relacionó en su mayor parte con los

pacientes que presentaron hiperbilirrubinemia, antes que los pacientes con enfermedad hemolítica. Sin embargo recomiendan observación de estos pacientes y solicitar bilirrubinas y estudios para anemia hemolítica previa al alta. (Özgönenel, Kukreja, & O'Malley, 2015)

El test de antiglobulina directa o Test de Coombs directo impresiona ser de utilidad especialmente en pacientes a término, un estudio en prematuros demostró que solo el 5% de los recién nacidos con incompatibilidad ABO presentaron positividad en el test, lo que contrasta con el 20% usualmente presente en pacientes a término, que también presentan la incompatibilidad. (Yogev - Lifshitz, Leibovitch, & Schushan - Eisen, 2016)

Es uno de los test más utilizados y mayormente descritos en la literatura, sin embargo un test negativo no descarta la posibilidad de presentar enfermedad hemolítica.

2.13.3.4. HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, RETICULOCITOS

Un estudio escrito en Macedonia menciona la importancia de realizar un perfil hematológico a los pacientes ictericos, especialmente a los que presentaban incompatibilidad de grupo ABO, en este estudio se evidencia que los pacientes con incompatibilidad presentaban valores más bajos de hemoglobina, hematocrito y glóbulos rojos, así como una cantidad mayor de reticulocitos, lo que sugiere un proceso hemolítico en estos pacientes. (Cherepnalkovski, Krzelj, & Zafirovska, 2015)

El proceso por el cual la hiperbilirrubinemia por incompatibilidad produce anemia, es básicamente la destrucción incrementada de células sanguíneas, las que a su vez liberan bilirrubina en forma patológica. Además vale la pena recalcar que la vida media de los eritrocitos en el recién nacido es más corta que en el adulto, de 70 a 90 días aproximadamente, en comparación con los 120 del adulto, lo que profundiza aún más la

caída de la hemoglobina y del hematocrito. Este proceso de destrucción de los eritrocitos, acelera la eritropoyesis, lo que genera en forma refleja un aumento en el conteo de reticulocitos. En la anemia hemolítica, una de las características más importantes, es la presencia de reticulocitos elevados. (Christensen, Yaish, & Lemons, 2014) Un estudio realizado en Taiwan confirmó que los índices sanguíneos de sangre de cordón, de recién nacidos con incompatibilidad, eran menores que sus contrapartes sanas especialmente los valores de hemoglobina, hematocrito, reticulocitos (Chen, Lin, Yang, & Lin, 2012)

Se ha descrito también que los pacientes con incompatibilidad ABO que se encuentran en riesgo de realizar hemólisis, presentan anemia leve al nacimiento, por eso se deberían realizar estudios hematológicos. (Mishra, Mishra, & Kumar, 2014)

A pesar de que se ha descrito con mayor énfasis la importancia de todos los estudios complementarios revisados previamente, los valores hematológicos como el conteo de glóbulos rojos, hemoglobina, y hematocrito también son importantes, especialmente cuando hablamos de enfermedad hemolítica y cómo detectarla. Una investigación realizada en Taiwan, evaluaron 3688 muestras de sangre obtenida del cordón umbilical, la mitad de los cuales presentaban incompatibilidad de grupo ABO, y demostraron que los valores de los índices mencionados fueron más bajos que en sus contrapartes sin la incompatibilidad. Los mismos que resultaron estadísticamente significativos; y que además realizar éste análisis junto con el test de Coombs directo, bilirrubinas e inmunoglobulina G, podrían evaluar la severidad de la hemólisis en los recién nacidos afectados. (Chen, Lin, Yang, & Lin, 2012)

Un artículo escrito por Kaplan menciona que no existe ningún estudio que en verdad sea predictor de hemólisis, ni siquiera los índices utilizados habitualmente en las unidades de

Neonatología alrededor del mundo, donde los valores disminuidos de hemoglobina y hematocrito, ni el incremento de los reticulocitos puede ser totalmente confiable para preveer la aparición de hemólisis. (Kaplan, Bromiker, & Hammerman, Hyperbilirubinemia, hemolysis, and increased bilirubin neurotoxicity, 2014)

En el Ecuador dentro del Componente Normativo Neonatal publicado en 2008, se establecen protocolos de manejo de los recién nacidos, aplicables en todo el país. (Torres, Calderón, & Albornoz, 2008)

Aquí se recomienda el uso del índice de hemólisis, el cual es positivo, si es mayor de 0,50. Toma en cuenta el valor del hematocrito de la siguiente forma:

Índice de Hemólisis = Hematocrito inicial – Hematocrito final / Número de horas

Existe un estudio, publicado en el Journal of Perinatology, que relaciona la masa eritrocitaria, medida con hematocrito o hemoglobina, y el monóxido de carbono, refiere que por los valores tan amplios de hemoglobina y hematocrito en los recién nacidos, se podría utilizar una relación con el ETCO en función de establecer un índice de hemólisis más confiable: ETCO/Hematocrito. El estudio fue realizado en pacientes sanos, para demostrar que los valores de ambos factores, se alteran generalmente cuando existe mayor destrucción de glóbulos rojos. El objetivo del estudio era demostrar los valores normales en niños sanos. (Barak, Oron, & Mimouni, 2005)

2.14. TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON HIPERBILIRUBINEMIA

El tratamiento empleado en pacientes con hiperbilirrubinemia por encima de los valores esperados para las horas de vida, asociada o no a factores de riesgo, se basa en dos pilares fundamentales: fototerapia y exanguinotransfusión total. Se mencionan también tratamientos farmacológicos utilizados, que sin embargo se encuentran en investigación y que no suelen administrarse sin la compañía de cualquiera de los dos tratamientos referidos previamente.

2.14.1. FOTOTERAPIA

Los mecanismos principales por los que la luz actúa sobre la bilirrubina, son tres tipos de reacciones químicas: fotoisomerización, isomerización estructural y fotooxidación. La primera es la más importante y se encarga de transformar una molécula en otra isomérica gracias a la intervención de la luz. Los isómeros son moléculas que pueden eliminarse por la sangre hasta la bilis. La fotoisomerización utiliza dosis bajas de fototerapia para su función, y se requieren aproximadamente 12 horas de fototerapia para que se produzca la excreción.

La isomerización estructural convierte a la bilirrubina en una molécula denominada lamirrubina, cuya conversión es irreversible, se excreta en forma rápida sin necesidad de ser conjugada en el hígado, y es la forma más efectiva de eliminación.

Finalmente la fotooxidación es una vía lenta, por la que se generan productos de la bilirrubina más pequeños y que pueden ser eliminados más efectivamente por la orina. (Ceriani, 2009) (Martin & Cloherty, 2009)

La fototerapia ha sido utilizada a lo largo de varias décadas, en las cuales se han realizado numerosas intervenciones para mejorar su funcionamiento. La luz que se ha empleado es la blanca, azul, y verde. La luz azul es la más utilizada, tienen un espectro entre los 470 a 500

nm, provoca mayor isomerización, y es más permanente. Este tipo de luz por lo general disminuye el valor de las bilirrubinas séricas en un 50 por ciento, su pico de acción es de las 24 a las 48 horas. La luz verde también ha sido empleada, tiene un rango de ondas de luz más amplio de 500 a 550 nm, sin embargo aún no es ampliamente utilizada. (Jasso, 2008)

Las indicaciones para que un paciente inicie tratamiento con fototerapia serán en primer lugar los valores de bilirrubinas séricas, de acuerdo a la edad del paciente en horas. Se utilizan diferentes gráficas, como el nomograma de Buthani, que utiliza la Academia Americana de Pediatría, especialmente para recién nacidos de 35 semanas de edad gestacional o más. Para los recién nacidos prematuros se utiliza los nomogramas de las guías clínicas de 2010, publicadas en el Reino Unido. En estas últimas se evidencian los valores con los cuales deberíamos tratar a los pacientes, ya sea con fototerapia o exanguinotransfusión, desde las 27 semanas de gestación en adelante. Véase Figura 4. (Ives, 2012) (Aride, Barron, & al, 2010)

La fototerapia también presenta ciertos efectos adversos dentro de los que se cuentan: erupciones cutáneas, exantemas, deposiciones diarreicas, conjuntivitis, incremento de la pérdida de fluidos por la piel, inestabilidad térmica, bronceado, lesiones en la retina también se han descrito y disminución de la concentración de calcio. Existen ciertas recomendaciones para el uso de la fototerapia: cubrir los ojos del recién nacido, la fuente de luz debe ser de 430 – 490 nm, colocada a 30 centímetros de distancia sobre el recién nacido, controlar el peso diario, control de temperatura frecuente, y control de bilirrubinas al menos cada 24 horas, si se trata de pacientes con enfermedad hemolítica, realizar los controles con mayor frecuencia. (Martin & Cloherty, 2009) (Ceriani, 2009) (Jasso, 2008)

Figura 4. Gráficas de tratamiento para ictericia neonatal en pacientes de 27 semanas

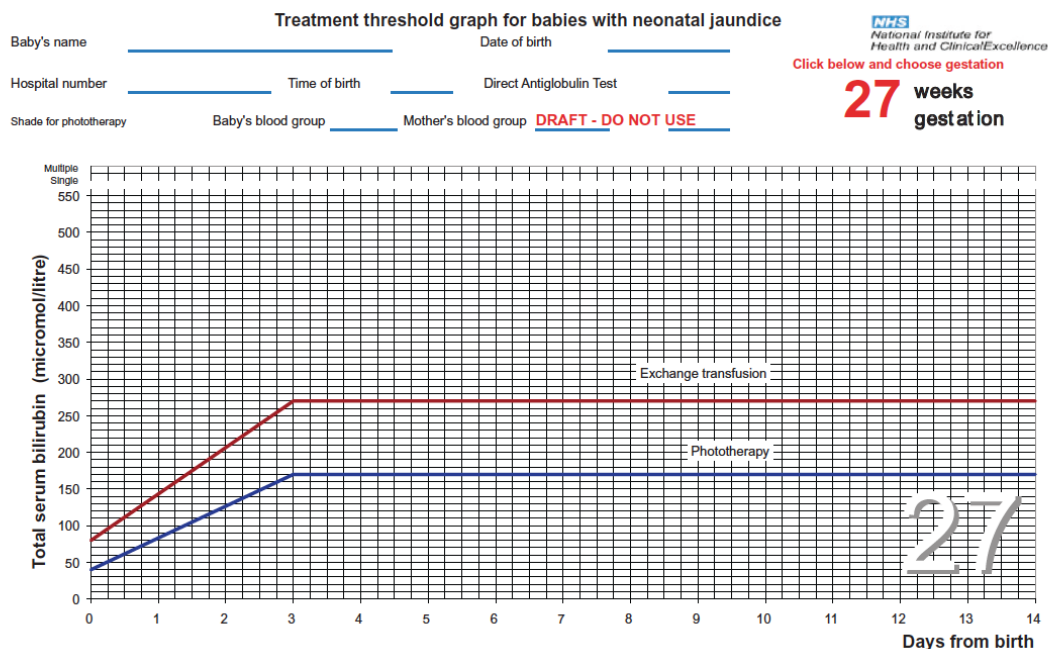


Fig. 29.11 Example of Excel spreadsheet: 27 weeks' gestation (National Institute for Health and Clinical Excellence or University College London (UCL) version) (devised by Dr Giles Kendall, Dr Janet Rennie and Professor T J Cole at UCL).

687

Tomado de la Guía Clínica de Reino Unido sobre Ictericia Neonatal publicada en el 2010

2.14.2. EXANGUINOTRANSFUSIÓN

Es un tratamiento asociado a una mortalidad entre los 0.3 al 0.5% de pacientes, que provoca el retiro de eritrocitos hemolizados y llenos de anticuerpos, se ha utilizado con éxito en la hiperbilirrubinemia provocada principalmente por eritroblastosis fetal y en la actualidad en solo ciertos casos por incompatibilidad ABO. Este procedimiento provee de eritrocitos normales, disminución de la bilirrubina circulante y extrae toxinas.

Cuando los valores de bilirrubina han llegado a niveles altos, existe la evidencia de hemólisis, o si es un paciente con eritroblastosis fetal se considera el tratamiento por medio de exanguinotransfusión. Su uso también se recomienda en pacientes que a pesar de la fototerapia no han presentado mejoría, evaluada por los valores de bilirrubina sérica. Se

suele realizar este procedimiento para evitar el kernícterus o encefalopatía inducida por bilirrubinas. (Ives, 2012) (Jasso, 2008) (Ceriani, 2009)

La fórmula usualmente utilizada para calcular el volumen de recambio es el doble del volumen sanguíneo ($2 \times 80/\text{kg}$). (Lissauer & Fanaroff, 2011)

Otros autores recomiendan valorar la albúmina sérica y calcular el índice bilirrubina/albúmina para correlacionarlo con el riesgo de aparición de kernícterus. (Gomella, Cunningham, & Eyal, 2009)

El procedimiento se lo realiza por medio del recambio de una cantidad igualitaria de sangre a través de la arteria y vena umbilicales, mientras el paciente se encuentra monitorizado, se deben tomar muestras previo al procedimiento que incluyan: biometría hemática, gasometría, bilirrubinas y glucosa. Luego de la exanguinotransfusión se solicita nuevamente control de bilirrubinas, electrolitos y biometría. (Martin & Cloherty, 2009) (Ceriani, 2009)

Las complicaciones más importantes del procedimiento son: embolia, trombosis, infarto intestinal, paro cardiaco, arritmias cardiacas, alteraciones electrolíticas, trombocitopenia, hemorragias, sepsis, hepatitis e hipotermia. (Ives, 2012) (Jasso, 2008)

2.14.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Estudios sobre fármacos que aceleran el metabolismo hepático o que disminuyen la producción de bilirrubina han sido realizados en busca de un tratamiento alternativo para disminuir las bilirrubinas circulantes. Dentro de los primeros elementos se encuentra el fenobarbital y en los segundos la tin mesoporfirina. (Maisels, Jaundice, 2005)

El fenobarbital es un fármaco que aumenta la conjugación y la excreción de la bilirrubina, ya que el uso del medicamento implica mayor riesgo de complicaciones en el recién nacido, su uso no reemplaza a la fototerapia. Podría ser utilizado con mayor efectividad en pacientes con ictericias persistentes. Su uso se recomienda por 5 días. (Jasso, 2008)

La tin mesoporfirina pertenece al grupo de las metaloporfirinas sintéticas que actúa inhibiendo la acción de la hemo oxigenasa, por ende disminuye la formación de bilirrubina. Aún se requieren estudios para determinar con exactitud los efectos adversos de estas sustancias. (Maisels, Jaundice, 2005)

El uso de inmunoglobulina intravenosa en la ictericia por incompatibilidad ha sido ampliamente descrito en la literatura, especialmente en la incompatibilidad de factor. Un estudio realizado en Arabia Saudita indica que los niños con riesgo de hemólisis por incompatibilidad tendían a ser sometidos a menos exanguinotransfusiones que sus contrapartes que no recibieron la medicación. (Miqdad, Abdelbasit, & Shaheed, 2004)

2.15. ENCEFALOPATÍA HIPERBILIRRUBINÉMICA

Kernícterus es el nombre que se le da a la coloración amarillenta localizada en tronco encefálico, hipocampo, cerebelo y núcleos de la base; acompañada de lesión neuronal. No se ha logrado establecer el valor específico de bilirrubinas con el que podría desarrollar la lesión cerebral, sin embargo existen estudios que relacionan valores por encima de 25 mg/dl como causantes de disfunción cerebral. Estos valores se han mencionado en pacientes a término, pues existen condiciones en las que la encefalopatía podría aparecer

mucho más pronto, especialmente en los que poseen factores de riesgo como prematuros, recién nacidos con enfermedad hemolítica o alguna otra patología; en recién nacidos a término sanos, podrían estos valores ser más altos y no provocar encefalopatía. (Kaplan, Wong, & Sibley, Neonatal Jaundice and Liver Diseases, 2015) (Martin & Cloherty, 2009) Esta condición se presenta aproximadamente en 0.4 a 2 por cada 100000 niños, un gran porcentaje de ellos corresponde a pacientes con isoimmunizaciones. En el Ecuador no se describen con exactitud los casos de kernícterus o de encefalopatía relacionada con la bilirrubina.

Existen dos tipos de encefalopatía inducida por bilirrubinas la aguda y crónica. La fase aguda o transitoria se caracteriza a su vez por tres fases: en la fase inicial los recién nacidos presentan dificultad para alimentarse, succión lenta, hipotonía, letargia, llanto agudo. En la fase intermedia: hiperextensión de los músculos extensores, fiebre, convulsiones, arqueamiento de la espalda (opistótonos). La fase que sigue a ésta es la fase avanzada, en la que los opistótonos son pronunciados, el paciente puede entrar en coma y fallecer. En la fase transitoria se evidencia una alteración en los potenciales auditivos evocados, demostrando así su deterioro gracias al excesivo aumento de la bilirrubina circulante. No afecta la cóclea por lo que estos pacientes pueden resultar normales al realizar emisiones otoacústicas. (Martin & Cloherty, 2009)

La encefalopatía crónica se conoce como kernícterus, en esta fase se produce la necrosis de las neuronas de los ganglios de la base, hipocampo, núcleos subtalámicos y cerebelo. La mortalidad por esta enfermedad oscila entre el 10 y el 70 por ciento. Clínicamente estos pacientes presentan movimientos coreoatetósicos, parálisis, sordera, distonía, parálisis vertical de la mirada, hipoplasia dental y defectos cognitivos (Ross, Waldron, Cashore, & Alarcón, 2013).

Una de las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría es realizar exanguinotransfusión a cualquier infante que presente ictericia y tenga manifestaciones clínicas de encefalopatía inducida por bilirrubinas. Se debe realizar una resonancia magnética para evidenciar el daño cerebral, especialmente hiperintensidad en T1 y un poco menos en T2, en los sitios afectados, ya descritos previamente en este texto. (Watchko, 2012)

CAPÍTULO III

RESULTADOS

POBLACIÓN

El presente estudio incluye el cien por ciento de los recién nacidos con diagnóstico de incompatibilidad ABO que ingresaron al servicio de Neonatología del Hospital San Francisco de Quito, desde mayo de 2015 a mayo de 2016. Se revisaron todas las historias clínicas desde el año 2015 a 2016, se encontraron 118 pacientes que cumplían con los criterios.

SEXO

El total de pacientes incluidos en el estudio fueron 118 neonatos, de los cuales el 46 por ciento fueron hombres (n = 54) y el 54 por ciento mujeres (n= 64).

EDAD GESTACIONAL

Los recién nacidos ingresados fueron clasificados de acuerdo a la edad gestacional del ingreso en: recién nacidos prematuros extremos 25 a 27,6 semanas (1,7%), muy prematuros de 28 a 31,6 semanas (2,5%), prematuros moderados de 32 a 33,6 semanas (0.8%), prematuros tardíos de 34 – 36,6 semanas (16.9%), recién nacidos a término de 37 a 41,5 semanas (78%).

EDAD AL INGRESO

Se decidió distribuir a los pacientes de acuerdo a las horas de vida al ingreso a la unidad.

El 38% de los pacientes ingresaron antes de las 24 horas de vida.

Tabla 1 Horas de vida al ingreso a la unidad de neonatología

HORAS DE VIDA AL INGRESO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
HORAS	0 – 24	45	38.1	38.1	38.1
	25 – 48	36	30.5	30.5	68.6
	49 – 72	16	13.6	13.6	82.2
	73 – 96	7	5.9	5.9	88.1
	97 - 312	14	11.9	11.9	100.0
	Total	118	100.0	100.0	

GRUPO SANGUÍNEO

Los pacientes que formaron parte del estudio debían cumplir como requisito tener

incompatibilidad de grupo sanguíneo. Solo existió dos casos de pacientes con grupo sanguíneo AB Rh positivo, hijos de madre A Rh positivo.

Tabla 2 Grupo Sanguíneo de los Recién Nacidos

		Frecuencia	Porcentaje
Grupo Sanguíneo	A RH +	73	61.9
	AB RH +	2	1.7
	B RH +	43	36.4
	Total	118	100.0

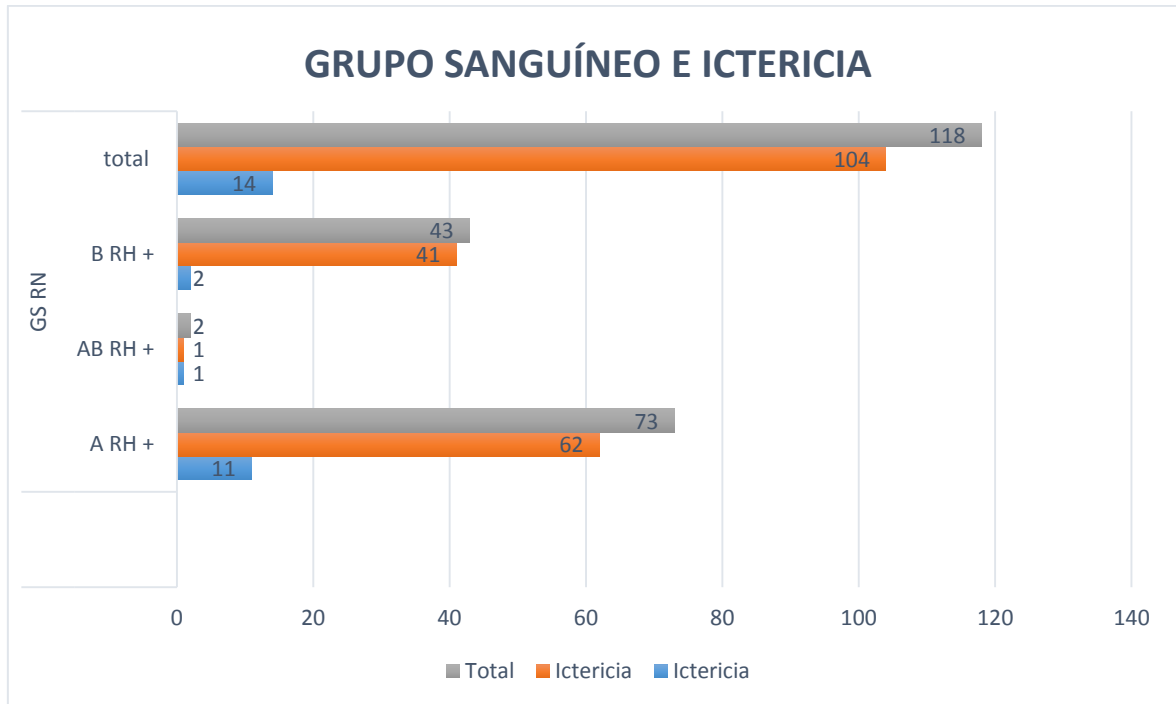
ICTERICIA

Se clasificó a los pacientes de acuerdo a si presentaron ictericia, la cual fue valorada clínicamente. De los 118 pacientes, el 88% presentó ictericia (N=104).

ICTERICIA Y GRUPOS SANGUÍNEOS

En relación a la ictericia y los diferentes grupos sanguíneos tenemos el siguiente reporte:

Figura 5 Ictericia en relación con el grupo sanguíneo del recién nacido



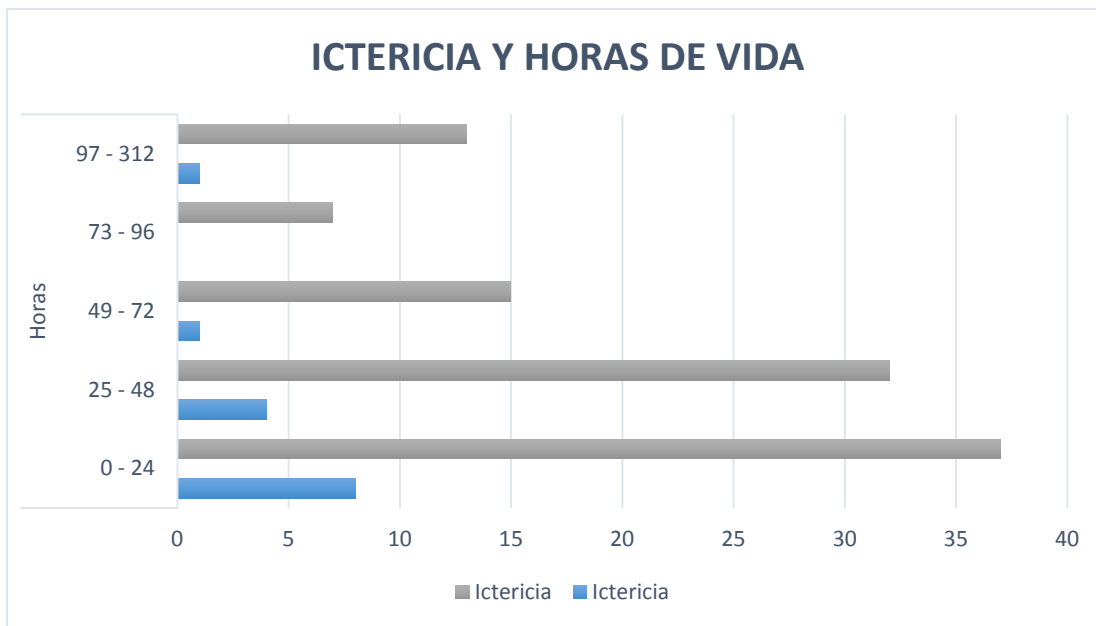
El Chi cuadrado entre la ictericia y los grupos sanguíneos fue de 5.6 (p 0.06).

HORAS DE VIDA E ICTERICIA

En relación a las horas de vida y el aparecimiento de la ictericia se encontró lo siguiente:

De todos los pacientes con ictericia, el 82% presentó la sintomatología antes de las 24 horas de vida. Los demás pacientes lo hicieron a los dos días de vida.

Figura 6 Ictericia y horas de vida



FOTOTERAPIA

En relación a los pacientes que recibieron fototerapia, se encontró lo siguiente:

Tabla 3 Distribución de pacientes que recibieron fototerapia

FOTOTERAPIA					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Fototerapia	NO	20	16.9	16.9	16.9
	SI	98	83.1	83.1	100.0
	Total	118	100.0	100.0	

FOTOTERAPIA Y GRUPOS SANGUÍNEOS

De todos los pacientes que recibieron tratamiento con fototerapia, en relación con el tipo de sangre del recién nacido se obtuvieron los siguientes datos: el 79% de los pacientes con grupo sanguíneo A recibieron fototerapia (n= 58 de 73 pacientes). De los pacientes de grupo B, el 90% (n= 39 de 43 pacientes) lo hizo.

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA

La valoración de la presencia o no de enfermedad hemolítica se realizó mediante la evaluación de los pacientes que requirieron exanguinotransfusión total. Se analizaron algunas variables como fueron las horas de vida a las que se realizó el procedimiento, qué relación tuvo con los grupos sanguíneos, cuál fue el hematocrito inicial y el de control. Se determinó el índice de hemólisis mediante la fórmula descrita en el marco teórico, y el resultado del test de Coombs directo. Se correlacionaron las últimas variables entre sí para obtener otros resultados.

EXANGUINOTRANSFUSIÓN

De los recién nacidos ingresados a neonatología por incompatibilidad ABO, 7 presentaron enfermedad hemolítica que requirió exanguinotransfusión, lo que representa el 5.9%.

HORAS DE VIDA PARA EXANGUINOTRANSFUSIÓN

En relación a la hora de vida a la que fueron sometidos al tratamiento, se observa lo siguiente:

Tabla 4 Relación entre exanguinotransfusión y horas de vida de los recién nacidos

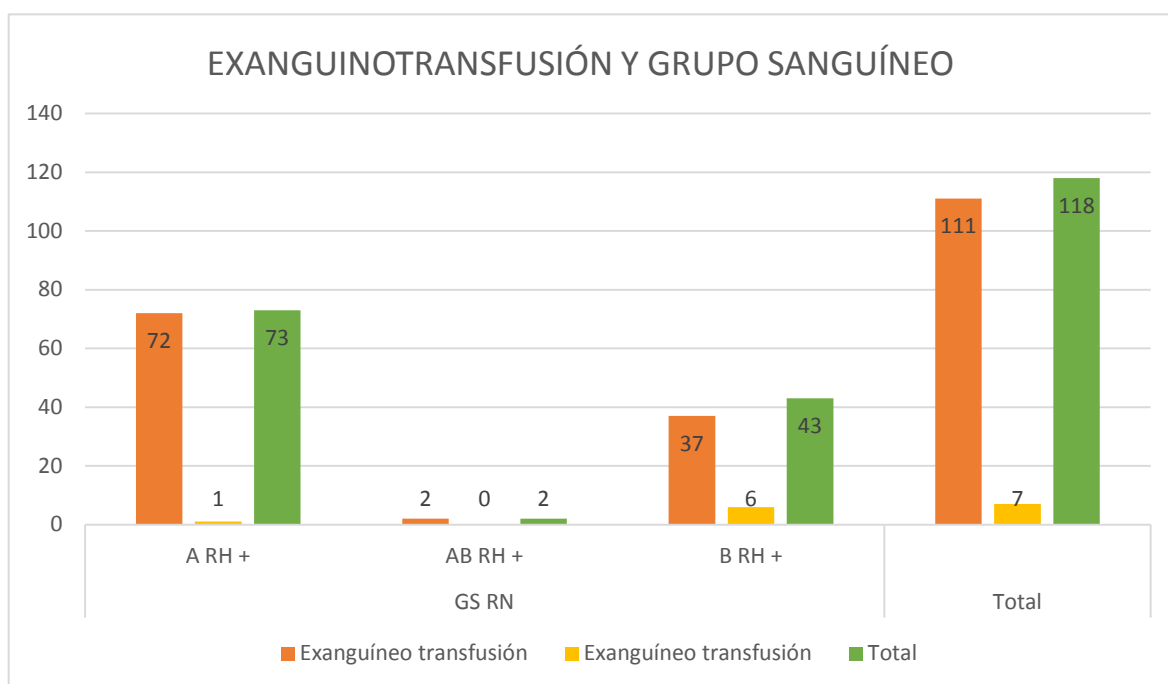
EXANGUINOTRANSFUSIÓN VS HORAS DE VIDA				
		Exanguinotransfusión		Total
		NO	SI	
EDAD	0 – 24	41	4	45
	25 – 48	34	2	36
	49 – 72	16	0	16
	73 – 96	7	0	7
	97 - 312	13	1	14
Total		111	7	118

EXANGUINOTRANSFUSIÓN Y GRUPOS SANGUÍNEOS

En relación a estas dos variables, se encontró lo siguiente, de los siete que fueron sometidos al procedimiento, seis fueron B RH +, uno de los pacientes A RH +, y ninguno de los pacientes fue AB.

La prueba de Chi cuadrado entre exanguinotransfusión total y los diferentes tipos de grupo sanguíneos es de 7,80 ($p < 0.02$).

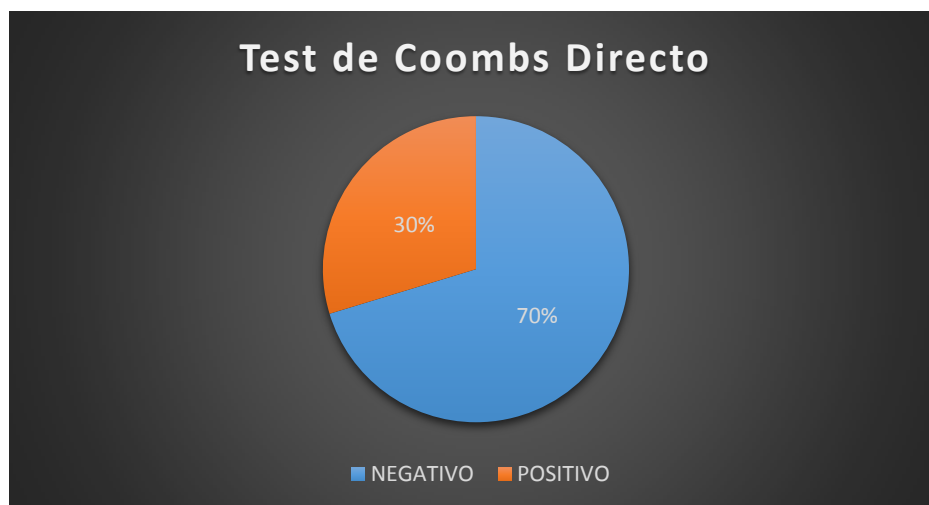
Figura 7 Exanguinotransfusión y grupo sanguíneo de los recién nacidos



TEST DE COOMBS DIRECTO

A todos los pacientes ingresados se les realizó test de Coombs directo en sangre de cordón al nacimiento. Se clasificó como positivo o negativo.

Figura 8 Test de Coombs directo



INDICE DE HEMÓLISIS

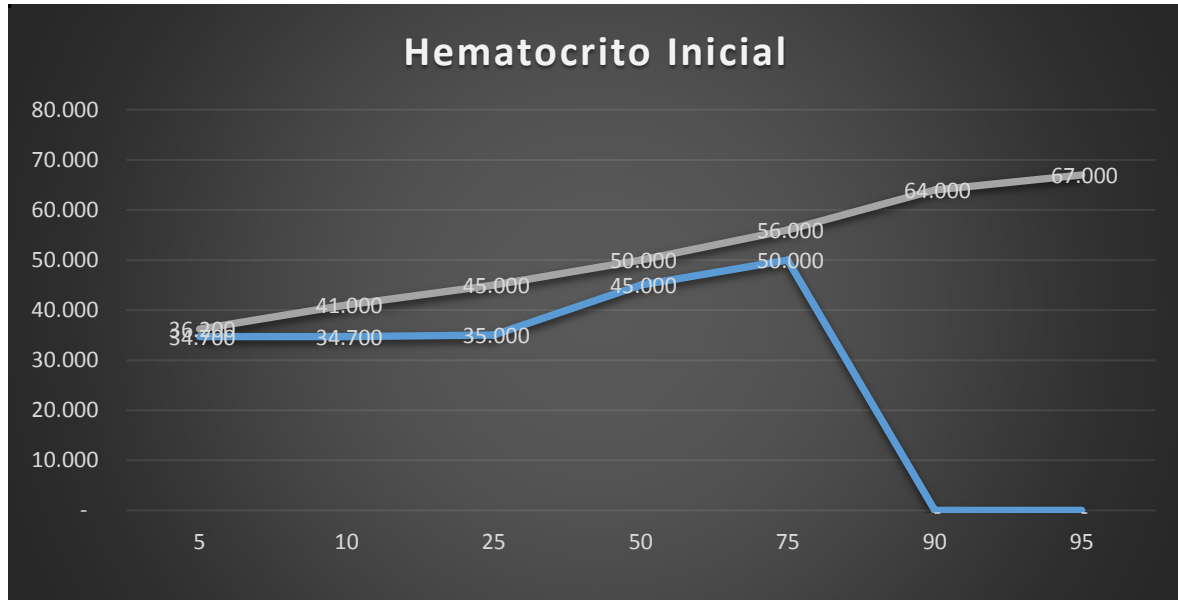
Durante el estudio se realizó el índice de hemólisis a todos los recién nacidos. Los resultados se clasificaron de acuerdo al valor en positivo > 0.50 , y negativo < 0.50 .

		Frecuencia	Porcentaje
Índice de hemólisis	$> 0,50$	7	5.9
	$< 0,50$	111	94.1
	Total	118	100.0

Tabla 5 Frecuencia del índice de hemólisis

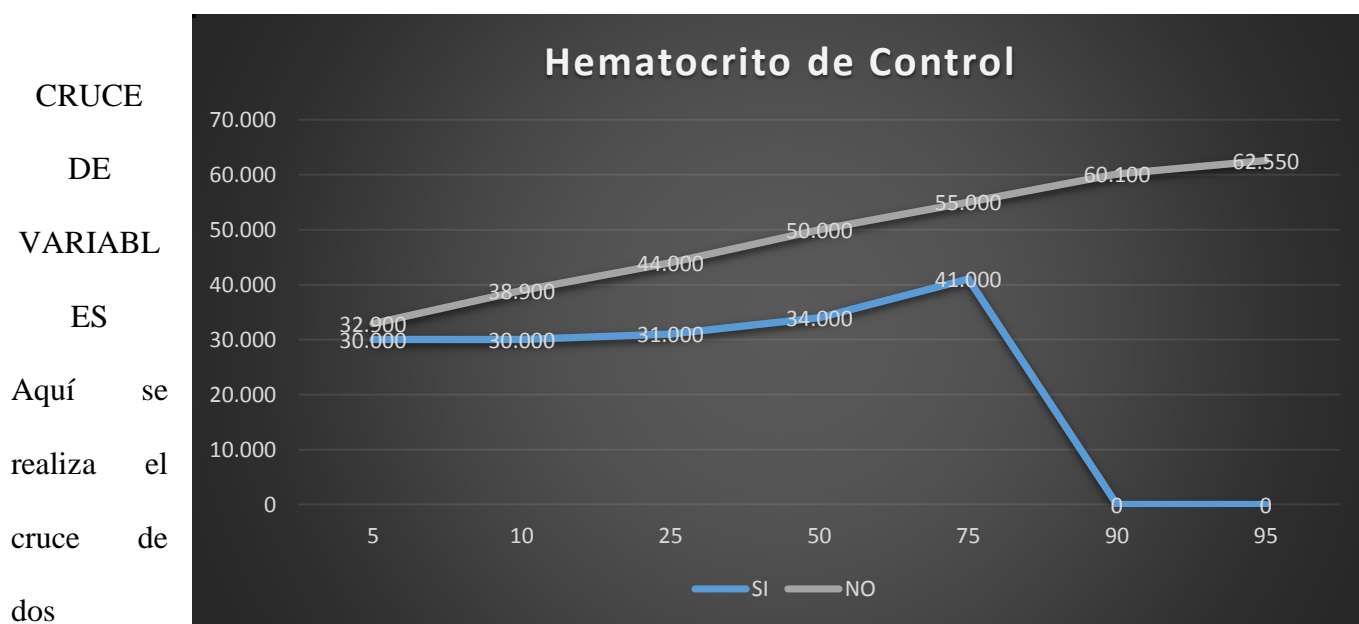
Para obtener el índice de hemólisis se requiere del control de hematocrito inicial y uno de control. En cuanto a los pacientes que se les realizó exanguinotransfusión y los que no, se muestran los percentiles del hematocrito inicial. Promedio de 36.2 a 67 por ciento en paciente que no tuvieron exanguinotransfusión (línea gris). De 34,9 a 50 los pacientes que fueron sometidos al procedimiento (línea azul). Véase en la Figura 9.

Figura 9 Percentiles de hematocrito inicial



En cuanto al hematocrito de control encontramos que en los pacientes sometidos al procedimiento los rangos se encuentran entre 30 y 41 por ciento.

Figura 10 Percentiles de hematocrito de control



variables, el índice de hemólisis y el test de Coombs para establecer la relación que existe

con la Exanguinotransfusión, como patrón de severidad de la enfermedad, es decir se lo realiza cuando existe enfermedad hemolítica.

Tabla 6 Relación entre Test de Coombs y exanguinotransfusión

TEST DE COOMBS Y EXANGUINOTRANSFUSIÓN				
		Exanguinotransfusión		Total
		NO	SI	
Test de Coombs	NEGATIVO	82	1	83
	POSITIVO	29	6	35
Total		111	7	118

De los pacientes que fueron sometidos a la exanguinotransfusión, 6 de los 7 tuvieron test de Coombs positivo, y un paciente de los que tuvieron la prueba negativa. La prueba de Chi cuadrado entre las dos variables presentadas es de 11,2 ($p < 0.003$).

Tabla 7 Relación entre Índice de Hemólisis y Exanguinotransfusión

ÍNDICE DE HEMÓLISIS Y EXANGUINOTRANSFUSIÓN				
		Exanguinotransfusión		Total
		NO	SI	
Índice de hemólisis	< 0,50	108	3	111
	> 0,50	3	4	7
Total		111	7	118

La prueba de Chi cuadrado entre el índice de hemólisis y la exanguinotransfusión fue de 34.9 ($p < 0.001$).

TEST DE COOMBS E ÍNDICE DE HEMÓLISIS

Tabla 8 Relación entre Test de Coombs vs índice de hemólisis

TEST DE COOMBS E ÍNDICE DE HEMÓLISIS				
		Índice de hemólisis		Total
		< 0,50	> 0,50	
Test de Coombs	NEGATIVO	81	2	83
	POSITIVO	30	5	35
Total		111	7	118

La prueba de chi cuadrado entre los dos métodos utilizados establece un valor de 6.22 ($p < 0.024$).

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE INDICE DE HEMOLISIS Y TEST DE COOMBS

El test de Coombs tiene según nuestro estudio una sensibilidad del 86%, con una especificidad del 74%, con un Valor Predictivo Positivo del 17%, Valor Predictivo Negativo 99%, Likelihood ratio positivo 3.31 y likelihood ratio negativo de 0.19.

El índice de hemólisis en cambio presenta una sensibilidad del 57%, y una especificidad del 97%, valor predictivo positivo de 56,9%, valor predictivo negativo de 97%, likelihood ratio positivo de 19 y likelihood ratio negativo de 0.44.

CAPITULO IV

DISCUSION

La enfermedad hemolítica del recién nacido es una patología que aún se encuentra presente en las unidades de Neonatología del mundo. Es una enfermedad catastrófica cuando no se ha logrado su diagnóstico oportuno, y conlleva un sinnúmero de secuelas neurológicas cuando se han asociado a la encefalopatía inducida por la bilirrubina. Datos alrededor del mundo indican que aproximadamente 0.4 a 2 por cada 100000 neonatos desarrollan kernícterus, la forma más grave de la enfermedad neurológica. Las secuelas pueden ser leves hasta fatales cuando la enfermedad llega a la fase crónica. La frecuencia con la que esta enfermedad aparece varía de acuerdo a la localización geográfica siendo más común en afroamericanos a diferencia de la población blanca. (Kaplan, Wong, & Sibley, Neonatal Jaundice and Liver Diseases, 2015).

Una vez analizados los resultados obtenidos, se vio que, dentro de la población descrita, el 54% de los neonatos fueron mujeres y el 46% hombres. De todos los recién nacidos incluidos en el estudio, el 78% fueron pacientes a término, seguido por el grupo de los pretérminos tardíos en un 17%. Se los menciona especialmente porque existe un grupo de pacientes pertenecientes a los pretérminos tardíos que suelen reingresar a las unidades de Neonatología por hiperbilirrubinemia. La bibliografía revisada no menciona exactamente si la enfermedad hemolítica se produce más en hombres o en mujeres.

En relación a la frecuencia de la enfermedad hemolítica del recién nacido en el Ecuador, se han obtenido los reportes de los indicadores de mortalidad publicados en el año 2010, donde se reporta que el 2.7% de los neonatos presentaron esta condición, no se especifica

si la hemólisis se debió a incompatibilidad de grupo o factor. Existe además el reporte de un 6.5% de recién nacidos en el país que presentaron ictericia, de causa desconocida. Se debería determinar si en verdad fue idiopática, o si obedecía a otras etiologías, como las ya mencionadas en la primera parte de este escrito. En nuestro medio podrían ser frecuentes los defectos de la membrana celular, o incompatibilidad debida a otros grupos. (MSP, 2010)

Durante años la causa más frecuente de enfermedad hemolítica fue la incompatibilidad de factor Rh, hijos Rh positivos de madre Rh negativas. Gracias al apareamiento del RhoGAM, la frecuencia de esta complicación es en la actualidad muy rara. En la actualidad la mayoría de casos asociados a enfermedad hemolítica, es la incompatibilidad de grupo ABO, motivo por el que se vio la necesidad de incluir solo a los recién nacidos con esta condición dentro del estudio. (Watchko, 2012) (Kaplan, 2015)

La literatura recomienda que en casos de enfermedad provocada por isoinmunización se obtengan ciertos estudios de laboratorio fundamentales. En primer lugar se recomienda como protocolo en muchas unidades de atención al recién nacido, la obtención del tipo de sangre de la madre y del niño. Se confirma la incompatibilidad cuando una madre de grupo O, tiene hijos de grupo A o B. (Maisels, 2005)

En relación a los grupos sanguíneos, un estudio en África indicaba que los recién nacidos de grupo B Rh positivo, fueron los que presentaron en mayor cuantía, hiperbilirrubinemia severa, asociada a un test de Coombs directo positivo. (Özgönenel, Kukreja, & O'Malley, 2015). Dentro de los datos analizados, la mayoría de los pacientes del estudio fueron A Rh positivo con un 62% a diferencia del grupo B Rh positivo, que lo conformaron el 36 por ciento de pacientes, sin embargo éstos fueron los que más gravemente enfermaron, como

se describirá posteriormente.

Otro dato que se obtiene en forma rutinaria en muchas unidades, es el test de Coombs directo, que se realiza tomando una muestra de la sangre de cordón. Ha sido ampliamente estudiado alrededor del mundo, sin embargo no constituye un estudio que pueda considerarse como el Gold estándar para enfermedad hemolítica. Está asociado a la presencia de hemólisis, sin embargo, existen pacientes que presentan un test positivo, y no desarrollan enfermedad hemolítica en ningún momento. Es fundamental que se apoye en otros exámenes de laboratorio para sospechar de la presencia de la enfermedad. (Özgönel, 2015)

Ante la sospecha de enfermedad hemolítica los estudios revisados mencionan que se debe solicitar oportunamente un frotis sanguíneo, para comprobar daños de membrana celular, a la vez que un estudio que incluya todos los índices hematológicos: conteo de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, reticulocitos. Por lo general los reticulocitos se encuentran incrementados, y es uno de los factores importantes en la evaluación de la hemólisis en términos generales. Los valores tanto de hemoglobina como de hematocrito, por lo general se encuentran disminuidos en pacientes que presentan la afección (Mishra, 2014).

Un estudio realizado en Macedonia también indica la importancia de solicitar estudios hematológicos para determinar valores de los índices mencionados arriba, pues son altamente sugerentes de hemólisis. (Cherepnalkovski, 2015).

En este estudio también se muestran las diferencias entre los grupos sanguíneos, especialmente en relación a cuál de estos grupos se asoció con ictericia, necesidad de fototerapia y de exanguinotransfusión. De los pacientes de grupo A, el 84% de ellos

presentaron ictericia y un 95% de los pacientes de grupo B lo hicieron. El grupo B además representó a seis de los siete pacientes que fueron sometidos a exanguinotransfusión, es decir tuvieron enfermedad hemolítica. En la literatura se describe la prevalencia de tal o cual grupo sanguíneo, dependiendo de la localización geográfica. Sin embargo, no se encontró dentro de la bibliografía revisada una causa específica por la cual los recién nacidos de grupo B desarrollen enfermedad más severa (Kaplan, Wong, & Sibley, Neonatal Jaundice and Liver Diseases, 2015).

Los pacientes que presentaron enfermedad hemolítica caracterizada por haber sido sometidos a exanguinotransfusión total, fueron evaluados de acuerdo al test de Coombs directo y al índice de hemólisis.

El índice de hemólisis se lo describe dentro del componente normativo neonatal CONASA en el Ecuador, y forma parte de los protocolos estandarizados que se manejan en el país, no se ha encontrado descrito dentro de la bibliografía del propio componente, por lo que llama la atención su uso en las unidades de Neonatología.

Dentro del estudio hematológico realizado a los recién nacidos se evidenció que los pacientes que presentaron enfermedad hemolítica y fueron sometidos a exanguinotransfusión total presentaron hematocritos iniciales más bajos que los pacientes que no lo fueron, tal como se describe en los estudios mencionados previamente. (Cherepnalkovski, Krzelj, & Zafirovska, 2015)

El test de Coombs directo tiene según este estudio una sensibilidad del 86%, con una especificidad del 74%, (VPP 17%, VPN 99%, LR+ 3.31, LR- 0.19). Lo que representa que la prueba es sensible, es decir la prueba nos sirve para detectar pacientes enfermos, sin embargo también existe la posibilidad de presentar falsos positivos, pues no es altamente

específica. De los pacientes incluidos en nuestro estudio 35 pacientes tuvieron resultados positivos en la prueba, 29 de ellos no fueron sometidos a exanguinotransfusión mientras que 6 lo fueron. La prueba fue mejor para detectar a los sanos, pues de los 83 pacientes con test negativo, solo uno tuvo enfermedad hemolítica. Al relacionar el test de Coombs directo con la enfermedad hemolítica mediante la prueba de chi cuadrado se obtuvo un valor de 11,2 ($p < 0.003$). Existen estudios que reportan una sensibilidad del test de 53% y una especificidad parecida a la nuestra en 73%. (Dinesh, 2005)

El índice de hemólisis realizado tal como se lo describe en el CONASA, con la relación entre el hematocrito inicial del recién nacido, y el hematocrito de control, tomado horas después, en cambio presenta una sensibilidad del 57%, y una especificidad del 97% (VPP 56,9%, VPN 97%, LR + 19, LR - 0.44). A pesar de que la prueba tiene una sensibilidad baja para descartar a los pacientes que tengan enfermedad hemolítica, es altamente específica; los recién nacidos con índice de hemólisis sobre 0,50 tienen una probabilidad muy alta de presentar actividad hemolítica. Una prueba altamente específica nos ayuda a detectar a los individuos sanos, establece por tanto que la prueba sea válida cuando su resultado es negativo. Cabe destacar que el likelihood ratio positivo del índice de hemólisis es mejor que el del test de Coombs directo, pues representa que la prueba positiva es 19 veces más frecuente en los pacientes que tienen enfermedad hemolítica. El índice de hemólisis fue positivo en 7 pacientes, de los cuales 4 de ellos tuvieron enfermedad hemolítica. De los pacientes con índice negativo (N=111), 108 tuvieron un índice por debajo de los 0.50, considerado negativo, y solo 3 fueron sometidos a exanguinotransfusión total, por lo que claramente serviría para detectar a los pacientes sanos. Se realizó la prueba del chi cuadrado al correlacionar las variables descritas, cuyos resultados reportan un valor de 6.22, con un valor de $p < 0.024$.

Estos datos podrían representar que los exámenes realizados, utilizados en forma conjunta, mejoran la detección de pacientes con alto riesgo de desarrollar hemólisis severa.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

- No existe un estudio considerado como el gold estándar para detectar enfermedad hemolítica en el recién nacido por isoimmunización ABO, sin embargo el uso de ayudas diagnósticas de laboratorio pueden colaborar en la detección oportuna de enfermedad hemolítica severa.
- El índice de hemólisis puede ser utilizado como parte de los estudios de laboratorio requeridos para establecer severidad de enfermedad hemolítica, cuenta con una alta especificidad del 97% y un likelihood ratio positivo de 19.
- Puede ser considerado como auxiliar diagnóstico para completar los estudios en pacientes que tengan incompatibilidad de grupo, hayan presentado ictericia dentro de las primeras 24 horas, o tengan valores hematológicos alterados, dentro de los que se incluirían hematocrito, conteo de glóbulos rojos, y hemoglobina bajos, y reticulocitos elevados.
- El Test de Coombs Directo es un estudio diagnóstico que se debe realizar al nacimiento, tomado de la sangre de cordón. Es una prueba altamente sensible (86%), que podría ser utilizada en forma conjunta con el índice de hemólisis y así mejorar la detección de enfermedad grave en los pacientes con incompatibilidad ABO.
- No se puede confiar únicamente en un solo estudio para considerar enfermedad hemolítica, luego de realizar una historia clínica amplia del paciente, se debe

evaluar clínicamente, utilizar ayudas diagnósticas como las bilirrubinas transcutáneas, y apoyarse de estudios de laboratorio importantes como la tipificación materna y neonatal, como base fundamental para establecer el diagnóstico de incompatibilidad de grupo ABO, posteriormente el estudio del test de Coombs directo, ya establecido en muchas unidades alrededor del país. Otros estudios que se mencionan incluyen el estudio hematológico completo, bilirrubinas séricas cuando lo amerite y frotis de sangre periférica para descartar alteraciones de la membrana celular.

- Se evidenció que los pacientes que desarrollaron mayor gravedad fueron los pacientes de tipo de sangre B positivo por lo que se debe poner mayor atención a los mismos previa al alta.

RECOMENDACIONES

- Se debe realizar estudios que demuestren específicamente cuáles son las alteraciones por las que el grupo sanguíneo B se asocia a mayor hemólisis.
- Se debe considerar retrasar el alta domiciliaria o en su defecto considerar realizar bilirrubinas transcutáneas en los pacientes que representan un riesgo incrementado para enfermedad grave, específicamente pacientes de tipo de sangre B positivo, que presenten ictericia dentro de las primeras horas, que tengan valores limítrofes de bilirrubinas transcutáneas, y que además presenten valores de hematocrito bajos para la edad

CAPÍTULO VI

BIBLIOGRAFÍA

- Chen, S.-H., Lin, M., Yang, K. -L., & Lin, T. -Y. (2012). Association of ABO Incompatibility with Red blood Cell Indices of Cord Blood Unit. *Pediatrics and Neonatology* , 53, 138 - 143.
- Cherepnalkovski, A., Krzelj, V., & Zafirovska, B. (2015). Evaluation of Neonatal Hemolytic Jaundice: Clinical and Laboratory Parameters. *Macedonian Journal of Medical Sciences* , 694 - 698.
- Ceriani, J. (2009). Ictericia Neonatal. En J. Ceriani, *Neonatología Práctica* (págs. 338 - 357). Madrid, España: Panamericana.
- Levene, M., Tudehope, D., & Sinha, S. (2000). Jaundice. En M. Levene, D. Tudehope, & S. Sinha, *Neonatal Medicine Essentials* (págs. 132 - 146). Victoria, Australia: Blackwell Publishing.
- Lissauer, T., & Fanaroff, A. (2011). Jaundice. En T. Lissauer, & A. Fanaroff, *Neonatology at a Glance* (págs. 98 - 101). Oxford, England: Blackwell Publishing.
- Lobritto, S. (2011). *Fetal and Neonatal Physiology* (Vol. 1). (Polin, Ed.) Philadelphia, USA: Elsevier.
- Christensen, R., Lambert, D., & Henry, E. (2015). End - tidal carbon monoxide as an indicator of the hemolytic rate. *Blood Cells, Molecules and Diseases* , 1 - 5.

- Christensen, R., Yaish, H., & Lemons, R. (2014). Neonatal Hemolytic Jaundice: Morphologic Features of Erythrocytes That Will Help You Diagnose the Underlying Condition. *Neonatology* , 243 - 249.
- Özgönenel, B., Kukreja, G., & O'Malley, B. (2015). Neonatal BO Incompatibility is Associated with a Positive Cord Blood Direct Antiglobulin Test in Infants of Black Ethnicity. *Journal of Pediatric Hematology Oncology* , 453 - 457.
- Aride, C., Barron, J., & al, e. (2010). Neonatal Jaundice. *Clinical Guideline* , 1 - 140.
- Barak, M., Oron, T., & Mimouni, F. (2005). Effect of Hematocrit on Exhaled Carbon Monoxide in Healthy Newborn Infants. *Journal of Perinatology* , 25, 784 - 787.
- Basu, S., Kaur, R., & Kaur, G. (2011). Hemolytic disease of the fetus and newborn: Current trends and perspectives. *Asian Journal of Transfusion Science* , 5 (1), 3 - 7.
- Beenad, K. -R., Thilo, E., & Deacon, J. (2016). Neonatal Hyperbilirubinemia. En S. Gardner, B. Barter, & M. Hines, *Merenstein and Gardner's Handbook of Neonatal Intensive Care* (págs. 511 - 536). Saint Louis, Missouri, USA: Elsevier.
- Bhat, Y., & Kumar, C. (2012). Morbidity of ABO haemolytic disease in the newborn. *Paediatrics and International Child Health* , 32 (2), 93 - 96.
- Dinesh, D. (2005). Review of positive direct antiglobulin tests found on cord blood sampling. *Journal of Paediatric Child Health* , 41, 504 - 507.
- Fasano, R. (2015). Hemolytic disease of the fetus and newborn in the molecular era. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* , 1 - 7.
- Gomella, T., Cunningham, M. D., & Eyal, F. (2009). Hiperbilirrubinemia indirecta. En T. Gomella, M. D. Cunningham, & F. Eyal, *Neonatología Tratamiento*,

procedimientos, problemas durante la guardia enfermedades y fármacos (págs. 258 - 265). Ciudad de México, México: McGraw-Hill.

- Ives, K. (2012). Neonatal Jaundice. En J. Rennie, *Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology* (5ta edición ed., págs. 672 - 688). London, UK: Elsevier.
- Jasso, L. (2008). Ictericia. En L. Jasso, *Neonatología Práctica* (págs. 158 - 164). Ciudad de México, México: Manual Moderno.
- Kaplan, M., Bromiker, R., & Hammerman, C. (2014). Hyperbilirubinemia, hemolysis, and increased bilirubin neurotoxicity. *Seminars in Perinatology* , 1 - 9.
- Kaplan, M., Wong, R., & Sibley, E. (2015). Neonatal Jaundice and Liver Diseases. En R. Martin, A. Fanaroff, & M. Walsh, *Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine* (págs. 1618 - 1632). Philadelphia, USA: Elsevier.
- Kaplan, M., Wong, R., & Stevenson, D. (2012). Pathologic Unconjugated Hyperbilirubinemia, Isoimmunization, Abnormalities of Red Cells and Infections. En G. Buonocore, R. Bracci, & M. Windling, *Neonatology. A Practical Approach to Neonatal Diseases* (págs. 611 - 620). Milan, Italia: Springer.
- McDonnell, M., Hannam, S., & Devane, S. (1998). Hydrops fetalis due to ABO incompatibility. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal* , 220 - 221.
- Mahram, M., Oveisi, S., & Jaber, N. (2015). Trans - Cutaneous Bilirubinometry versus Serum Bilirubin in Neonatal Jaundice. *Acta Medica Iranica* , 12, 764 - 769.
- Maisels, J. (2005). Jaundice. En A. Gordon, M. MacDonald, M. Seshia, M. Mullet, G. Avery, M. A. Fletcher, & M. MacDonald (Edits.), *Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn* (págs. 1532 - 1541). Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins.
- Maisels, J., Baltz, R., & Bhutani, V. (2004). Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* , 114 (1), 297 - 316.

- Martin, C., & Cloherty, J. (2009). Hiperbilirrubinemia Neonatal. En J. Cloherty, E. Eichenwald, & A. Stark, *Manual of Neonatal Care* (págs. 175 - 204). Baltimore, USA: Lippincott Williams and Wilkins.
- Miqdad, A. M., Abdelbasit, O. B., & Shaheed, M. (2004). Intravenous immunoglobulin G (IVIg) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn. *The Journal of Maternal - Fetal and Neonatal Medicine* , 16, 163 - 166.
- Mishra, J., Mishra, J., & Kumar, R. (2014). Hematological profile in neonatal jaundice. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology* , 25 (2), 225 - 228.
- Mishra, S., Agarwal, R., & Deorari, A. (2007). Jaundice in the Newborns. *Indian Journal of Pediatrics* , 1 - 23.
- MSP. (2010). *Indicadores básicos de salud Ecuador 2010*. INEC, Quito.
- Murray, N., & Roberts, I. (2007). Haemolytic disease of the newborn. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal* , 83 - 88.
- Nilsen, S., & Finne, P. (1984). Males with Neonatal Hyperbilirubinemia Examined at 18 Years of Age. *Acta Paediatrica* , 73 (2), 176 - 180.
- Oseni, B., & Akimolafe, O. (2011). The frequency of ABO blood group maternal - fetal incompatibility, maternal isoagglutinins, and immune agglutinins quantitation in Osogbo, Osun State, South - West of Nigeria. *Asian Journal of Transfusion Science* , 46 - 48.
- Peeters, B., Geerts, I., & Mullem, M. V. (2016). Post test probability for neonatal hyperbilirubinemia based on umbilical cord blood bilirubin, direct antiglobulin test, and ABO compatibility results. *European Journal of Pediatrics* , 1 - 7.

- Ross, M. E., Waldron, P., Cashore, W., & Alarcón, P. (2013). Hemolytic disease of the fetus and newborn. En P. Alarcón, E. Werner, & R. Christensen, *Neonatal Hematology, Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Hematologic Problems* (págs. 65 - 82). New York, USA: Cambridge University Press.
- Simmons, D., & Savage, W. (2015). Hemolysis from ABO Incompatibility. *Hematology/Oncology Clinics of North America* , 1 - 15.
- Stockman, J. I., & Pedro, A. (2001). Overview of the state or the art of Rh disease: history, current clinical management, and recent progress. *Journal of Pediatric Hematology/ Oncology* , 23, 385 - 393.
- Torres, W., Calderón, L., & Albornoz, A. (2008). *Componente Normativo Neonatal*. Quito, Ecuador: MSP.
- Watchko, J. (2012). Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia and Kernicterus. En C. Gleason, & S. Devaskar, *Avery's Diseases of the Newborn* (págs. 1123 - 1142). Philadelphia, USA: Elsevier Saunders.
- Welsh, A. (2010). Neonatal Jaundice. En A. Welsh, *Clinical Guideline* (págs. 33 - 63). London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
- Yamauchi, Y., & Yamanouchi, I. (1989). Difference in TcB readings between full term newborn infants born vaginally and by cesarean section. *Acta Paediatrica Scandinavica* , 824 - 828.
- Yogev - Lifshitz, M., Leibovitch, L., & Schushan - Eisen, I. (2016). Indication of Mild Hemolytic Reaction Among Preterm Infants With ABO Incompatibility. *Pediatric Blood Cancer* , 63, 1050 - 1053.