

REPÚBLICA DE CUBA

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CIEGO DE ÁVILA



TÍTULO: Caracterización de las variables clínico epidemiológicas en la ictericia neonatal precoz de causa inmunológica.

En opción al título de Especialista de Primer Grado en Neonatología

AUTORA: Dra. Rosmerys Valle Viera

CIEGO DE ÁVILA, 2022

REPÚBLICA DE CUBA

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CIEGO DE ÁVILA



TÍTULO: Caracterización de las variables clínico epidemiológicas en la ictericia neonatal precoz de causa inmunológica.

En opción al título de Especialista de Primer Grado en Neonatología

AUTORA: Dra. Rosmerys Valle Viera

Residente de Tercer Año de la Especialidad Neonatología.

INSTITUCIÓN DE PROCEDENCIA: Filial de Ciencias de la Salud "Arley Hernández Moreira"

TUTOR: MSc. Osmany Rodríguez Castro

Especialista de Segundo Grado en Neonatología.

Máster en Medicina Bioenergética y Natural.

Profesor Auxiliar.

CIEGO DE ÁVILA, 2022

DEDICATORIA

-A mi abuela por ser siempre en mi vida el motor impulsor para seguir adelante, por la cual he llegado hasta el fin de esta Especialidad, por creer en mí a pesar de los tropiezos. A ti dedico cada una de estas letras y cada día de estos tres largos años.

-A mis padres por ser mi segundo motor que, sin su ayuda, no hubiera sido posible este nuevo logro, además de sus consejos y cariño, por hacerme constante el pensamiento de que siempre podemos dar más.

-A mi hermano, porque a pesar de la lejanía nunca dejo de apoyarme, por ser en muchos momentos mi amigo y apoyo.

-A mis sobrinos, por ser el motivo que me impulsa a ser mejor cada día, por tantas horas robadas que no les pude dedicar.

-A todos los que de una forma u otra han contribuido a la realización de este trabajo y a mi formación médica.

-A mis profesores que gracias a sus conocimientos contribuyeron en mi formación.

A todos muchas gracias.

A G R A D E C I M I E N T O S

-Agradezco a Dios por que sin Él nada podemos hacer.

-A mis profesores por sus sabias enseñanzas, por sus consejos, por guiarme en mi formación profesional, por ser parte de mi esencia, por formar en mí el amor a esta maravillosa profesión.

-A mi tutor por cada minuto de paciencia, y su dedicación en el arte de enseñar.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La ictericia neonatal es el síndrome clínico más frecuente en el área de la neonatología, con causas múltiples, produciendo hiperbilirrubinemia indirecta, directa o combinada, de severidad variable. La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido es una afección inmunológica isoimmune, pudiendo encontrar a tipo ABO, Rh y grupos menores en orden de frecuencia. **MATERIAL Y MÉTODO:** Se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal prospectivo donde se estudiaron 83 recién nacidos, que fueron diagnosticados en el Servicio de Neonatología del Hospital General Docente Roberto Rodríguez Fernández en el periodo comprendido entre enero de 2021 y agosto del 2022 con el objetivo de caracterizar las variables clínico-epidemiológicas de la ictericia neonatal precoz de causa inmunológica. **RESULTADOS:** La incidencia encontrada fue de un 4.5% del total de nacidos vivos. El 60.2% de los neonatos no cuentan con antecedentes de padres con hijos previos con íctero, el 100 % resultó negativo a la prueba de Coombs, la edad de aparición más frecuente de la ictericia fue entre las 13-24 horas de vida. Entre los niños, predominaron los del grupo A positivo y según el grupo y Rh materno, se observó que el grupo O positivo fue el más frecuente. Se comprobó mayor incidencia de la Incompatibilidad por ABO y de ella la forma OA; sin embargo, la forma clínica predominante fue la ictérica. Todos los recién nacidos recibieron tratamiento con fototerapia. En los casos en que no se consiguió el resultado esperado fue necesario emplear otras opciones de tratamiento.

Palabras Claves: ictericia, hiperbilirrubinemia, Isoinmunización, Enfermedad hemolítica.

ÍNDICE

Introducción	7
Marco teórico	9
Objetivos	25
Materiales y métodos	26
Resultados y discusión	32
Conclusiones	41
Recomendaciones	42
Revisiones bibliográficas	43

INTRODUCCIÓN

El período del recién nacido constituye un especial desafío para el neonatólogo, debido a la especificidad y labilidad con que el recién nacido reacciona ante diferentes estímulos.¹ La ictericia es una de las dos entidades clínicas más frecuentes en la edad neonatal y una de las diez primeras causas de morbilidad neonatal en las unidades de cuidados neonatales.²

La ictericia neonatal designa todas las situaciones en las que la bilirrubina sérica está lo suficientemente elevada para causar un tinte amarillento visible en piel y/o esclerótica. Afecta a más 60% de los recién nacidos durante la primera semana de vida, siendo un hallazgo frecuente a la evaluación física del recién nacido. Las que se presentan con valores que superan a los 12 mg/dL en neonatos a término y de 15 mg/dL en el pretérmino, se consideran patológicas y pueden deberse a diferentes causas y entre ellas las hemolíticas, destacando entre éstas la incompatibilidad del sistema ABO, el cual ocurre cuando la madre es del grupo O y forma anticuerpos anti A o anti B contra el grupo sanguíneo del feto. Así mismo destaca la ictericia neonatal por incompatibilidad del sistema Rh.³

La enfermedad hemolítica del recién nacido se define como una reducción de la expectativa de vida de los eritrocitos feto-neonatales; la cual puede ser causada por presencia de anticuerpos anti membrana eritrocitaria. La isoimmunización ABO se presenta cuando eritrocitos fetales portadores de antígenos de membrana heredados de su padre, ingresan al torrente sanguíneo materno para inducir formación de anticuerpos maternos contra dichas sustancias de capacidad antigénica. Cuando circulan anticuerpos tipo IgG maternos, ellos pueden cruzar la placenta y aglutinar los eritrocitos fetales estableciéndose un proceso hemolítico.⁴

La Isoimmunización debida a incompatibilidad al factor Rh es una entidad producida por la transferencia pasiva de un anticuerpo materno, activo contra los glóbulos rojos del feto. Ésta es producida por la transmisión de sangre Rh positivo desde la circulación fetal a la circulación materna. Los anticuerpos producidos por la madre Rh negativo al ponerse en contacto con hematíes fetales Rh positivo pasan a través de la placenta y llegan al feto en el que se inicia el proceso de hemólisis, el cual puede ser

tan grave que ocasione la muerte intraútero. Si no existe un proceso grave de sensibilización, la gestación puede llegar al término. Éste proceso de sensibilización no afecta a todos los gestantes Rh negativa, solo 5 % de éstas.⁵

La Organización Panamericana de la Salud, estima que aproximadamente 50-60% de los neonatos desarrollan ictericia clínica. La incidencia de incompatibilidad Rh en una población, sólo 1 de cada 5 embarazos se sensibiliza y 80-85% de éstos recién nacidos presenta manifestación clínica.⁶ Así mismo la incompatibilidad de grupo es la causa más frecuente de ictericia neonatal inmunológica, coincidiendo ello con estudios realizados por Suleimon, así como en estudios efectuados en Perú, se obtuvo como principal causa incompatibilidad ABO en 23% de los recién nacidos. De igual manera en Venezuela estado Carabobo, Rodríguez, de acuerdo a la etiología evidenció 50% por incompatibilidad ABO. Sin embargo, en el Estado Aragua, evidenciaron como segunda causa la incompatibilidad ABO en vista que tomaron en cuenta todas las causas de la ictericia. La forma ictérica es la presentación más frecuente según refiere la literatura y el menor por ciento en forma anémica; Abdulaziz en su estudio encontró similares resultados. Esto se debe a que en la vida fetal el hígado materno se encarga de metabolizar el exceso de bilirrubina fetal y tras el nacimiento el hígado fetal inmaduro es el encargado de esta función causando hiperbilirrubinemia.⁷ En Cuba se ha demostrado que la ictericia es la causa más frecuente de readmisión en el periodo neonatal precoz, según estudios realizados y revisados en las provincias de Granma y Pinar del Río, únicos sobre enfermedad hemolítica en nuestro país.⁵

De acuerdo a las consideraciones anteriores y unido a que es una enfermedad frecuente que acarrea gran preocupación a los padres, pediatras y neonatólogos a la hora de enfrentarse a un recién nacido con ictericia precoz, sin estudios precedentes en la provincia, así como el incremento de la morbilidad representativa asociada con la ictericia en nuestro Servicio de Neonatología, se decidió realizar la presente investigación en la cual nos planteamos el siguiente **problema científico** ¿Cuál será la caracterización de las variables clínico epidemiológicas en la ictericia neonatal precoz de causa inmunológica?

MARCO TEÓRICO

El progreso de la Neonatología como especialidad a partir de 1971 en Cuba ha logrado una disminución sorprendente de la morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal, así como una mejoría en la calidad de vida de la supervivencia.

En el recién nacido es frecuente la coloración amarillenta de piel y mucosas ocasionada por el depósito de bilirrubina que clínicamente se traduce por ictericia.⁸

La ictericia, ha sido siempre motivo de preocupación, por parte de investigadores desde época muy remotas. Ya en el Antiguo y en el Nuevo Testamento se habla de la ictericia cuando se postula que las personas se ponen amarillas antes de enfermar o morir.

En el siglo XV es que aparece la primera referencia de ictericia en el recién nacido y fue publicada en Alemania por Mettlinger aunque, desde luego, no se habla de su origen, ni su tratamiento.

Más adelante Shakespeare hace la primera referencia de la penetración de la bilirrubina en los tejidos cuando en su obra *Troilus and Cressida*, él le pregunta a ella: "Que agravio ha causado esta ictericia en tus mejillas".⁹

Durante siglos la ictericia neonatal se ha observado en los recién nacidos. En 1724, JeanClaude Juncker, en la sinopsis *Medicinae Theoretico Practicae*, mostró la diferencia entre "ictericia verdadera" y "el tinte ictérico que pueden observarse en los bebés, inmediatamente después de su nacimiento." En 1875, Orth observó durante las autopsias la presencia de la bilirrubina en los ganglios basales de los bebés que tenían ictericia severa, y fue llamada *kernicterus* por Schmorl en 1903, en 1958, una enfermera del Hospital General de Rothford, Essex, Gran Bretaña, reportó que "la pigmentación amarilla en la piel de los bebés con ictericia se desvanecía cuando habían sido expuestos por cortos periodos de tiempo a la luz del sol".¹⁰

Metabolismo fetal de la bilirrubina.

El metabolismo de la bilirrubina en el feto, en su mayoría se realiza a través de la placenta, permitiendo el ingreso de la bilirrubina en el plasma materno, aunque en

ciertos casos los fetos cerca del término pueden conjugarse y excretar la bilirrubina, como lo son las enfermedades hemolíticas moderadas o graves.

Producción de bilirrubina en los primeros días de vida.

Durante los primeros días de vida se producen de 8-10 mg/kg/día de bilirrubina, su fuente principal es la hemoglobina de los glóbulos rojos al ser destruido el hemo por medio de degradación que ocurre en el sistema reticuloendotelial, con acción de enzimas, hemo oxigenasa y biliverdina reductasa, este proceso aporta el 75% de la bilirrubina diaria, por lo que por cada gramo de hemoglobina que se destruye se forman 35 mg de bilirrubina, para luego ser eliminados, mientras que el 25% restante de la bilirrubina proviene de la eritropoyesis ineficaz.¹¹

Distribución de la bilirrubina

De la bilirrubina total del organismo, un tercio se encuentra en el espacio intravascular, al acumularse en el plasma y debido a su baja solubilidad y lipofilia permiten que se distribuya a varios tejidos, principalmente en la piel, produciendo la manifestación clínica evidente cuando la bilirrubina indirecta pasa de 4 mg/dL, los dos tercios restantes se encuentran en el espacio extravascular, entre los cuales hay un intercambio lento.

Transporte, captación hepática y conjugación de la bilirrubina.

La bilirrubina indirecta para transportarse en el plasma hacia el hígado para ser conjugada se une a la albúmina, gracias a su gran afinidad, pero esta unión es reversible y se puede alterar en diversas situaciones.¹²

Al existir condiciones en la que se altere la unión de la bilirrubina indirecta o no conjugada con la albúmina o sobrepase su capacidad de transporte, se producirá una gran concentración de bilirrubina indirecta libre en el plasma, que fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica produciendo lesiones neurológicas.

La bilirrubina indirecta al ser insoluble en agua, solo puede ser excretada a través del hígado, donde se convierte en una sustancia soluble al unirse al ácido glucurónico proceso denominado glucuronización, donde actúan enzimas pertenecientes a la familia de las glucuroniltransferasas. La bilirrubina unida a dos moléculas de ácido glucurónico se denomina bilirrubina directa o conjugada, que es hidrosoluble.

Absorción y transporte intestinal de la bilirrubina.

La bilirrubina directa, hidrosoluble se excreta en la bilis por los conductos biliares hacia el tracto intestinal, donde nuevamente debe transformarse en no conjugada, por acción de la enzima betaglucuronidasa para poder ser absorbida y pasar al torrente sanguíneo y luego transportado hacia el hígado para un nuevo proceso de conjugación, proceso denominado circulación enterohepática.

En la circulación enterohepática, las enzimas enterocíticas y la flora intestinal convierte la bilirrubina en urobilinógeno. Una fracción del urobilinógeno se reabsorbe a la circulación portal y es captada por los hepatocitos para ser excretado a la vía biliar, mientras que un pequeño porcentaje de lo reabsorbido pasa a la circulación sistémica excretándose por la orina y la fracción no reabsorbida del urobilinógeno se excreta en las heces.¹³

Toxicidad de la bilirrubina.

La bilirrubina puede desempeñar una función antioxidante, los niveles elevados de la forma no conjugada y libre pueden dañar el sistema nervioso, aunque no se han determinado bien los mecanismos implicados, la bilirrubina produce alteraciones en el metabolismo neuronal y en la transmisión sináptica. La bilirrubina conjugada no produce neurotoxicidad, y sus niveles elevados suelen ser signo de enfermedad hepática o sistémica importante.¹⁴

La hiperbilirrubinemia es un concepto bioquímico que indica una cifra de bilirrubina plasmática superior a la normal. Para que sea posible la identificación de la ictericia por inspección visual, las concentraciones de bilirrubina sérica total (BST) deben ser mayores de 5-6 mg/dl (85-100 $\mu\text{mol/l}$). La ictericia afecta al menos al 60% de los neonatos de término y al 80% de los nacidos prematuros, sugiriendo que cerca de 84-112 millones de los 140 millones de niños nacidos cada año a nivel mundial desarrollarán esta condición en las primeras 2 semanas de vida.⁸

Existen dos patrones clínicos de presentación de la ictericia neonatal, sin considerar la etiología y como base para el manejo:

Hiperbilirrubinemia severa temprana: generalmente asociada a una producción incrementada por problemas hemolíticos y presente antes de las 72 horas de vida. Los

niveles séricos de bilirrubina se encuentran por encima del percentil 75 y representan un alto riesgo para el recién nacido.

Hiperbilirrubinemia severa tardía: generalmente asociada a una eliminación disminuida, que puede o no asociarse a incremento de su producción y presente luego de las 72 horas de vida. Generalmente se debe a problemas de lactancia o leche materna, estreñimiento, mayor circulación entero hepática, etc.¹⁵

Las causas de ictericia precoz inmunológica más frecuentes, son básicamente la Isoinmunización Rh y la Isoinmunización ABO.

La Enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN), también conocida como La enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido aloinmune o eritroblastosis fetal (HDFN) es una afección inmunológica, mediada por anticuerpos maternos dirigidos contra antígenos de origen paterno presentes en los hematíes fetales. Estos anticuerpos de la madre atraviesan la placenta, sensibilizan los hematíes fetales y provocan hemólisis de los glóbulos rojos. Considerada hace unas décadas una enfermedad frecuente y grave que influía considerablemente en la morbimortalidad perinatal, ha pasado a ser en la actualidad una patología de aparición ocasional cuya incidencia puede estimarse en uno por cada mil nacidos vivos.

En respuesta a un antígeno fetal se produce la formación de anticuerpos maternos a esto se le denomina isoimmunización. Estos anticuerpos se forman cuando los eritrocitos fetales que expresan ciertos antígenos eritrocíticos que no se expresan en la madre cruzan la placenta y obtienen acceso a la sangre materna. Esta respuesta de anticuerpos puede ser suficiente para destruir los glóbulos rojos fetales que conducen a la hemólisis, la liberación de bilirrubina y la anemia. La gravedad de la enfermedad en el feto depende de varios factores, incluida la cantidad y la fuerza de los anticuerpos producidos por la madre, la edad gestacional del feto.¹⁶

Numerosos sistemas de grupos sanguíneos se han implicado en HDFN, incluidos ABO, Rhesus (Rh), Kell, Duffy, Kidd, MNS, Diego.P, Lutheran y Xg.4 Rhesus y ABO son, con mucho, los más comunes.⁵

Epidemiología

La introducción de la inmunoprofilaxis postnatal en 1970 redujo la incidencia de aloinmunización RhD materna del 14% al 1% o 2%. Posteriormente, también se inició la inmunoprofilaxis prenatal que redujo aún más la aloinmunización RhD al 0.1%.¹⁷

La incidencia de incompatibilidad Rh varía según la raza y el origen étnico. Aproximadamente el 15% de los blancos son Rh negativos, en comparación con solo del 5% al 8% de los afroamericanos y del 1% al 2% de los asiáticos y los nativos americanos. Entre los blancos, una mujer Rh negativa tiene una probabilidad aproximada del 85% de aparearse con un hombre Rh positivo, el 60% de los cuales son heterocigotos y el 40% de los cuales son homocigotos en el locus D.¹⁸

La EHRN por incompatibilidad ABO (EHRN-ABO) entre la madre y el recién nacido es la más frecuente de las EHRN y se produce en gestantes de grupo O con hijo A, B o AB. En la población blanca, al menos el 15% de los recién nacidos tienen riesgos de padecer EHRN por esta incompatibilidad. Existen reportes en la literatura de EHRN-ABO grave en africanos, afroamericanos, chinos y árabes.¹⁹ La gravedad de la enfermedad se asocia a muerte fetal intrauterina, anemia, trombocitopenia, kernícterus, defectos de la coagulación, coagulación vascular diseminada, bajos niveles de albúmina, hipoglucemia, hipocalcemia, derrame pleural, ascitis e *hydrops*, síndrome de dificultad respiratoria, asfixia al nacimiento y parto pretérmino.²⁰

En la actualidad la hemólisis por incompatibilidad ABO es una de las causas más frecuentes de isoimmunización en el periodo neonatal. La incompatibilidad ABO generalmente ocurre en una madre del grupo O con un bebé del grupo A o B, pero la incompatibilidad ABO causa una enfermedad hemolítica menos grave del recién nacido que la incompatibilidad Rh (D). Los bebés afectados generalmente son asintomáticos al nacer con anemia ausente o leve y desarrollan ictericia neonatal, que generalmente se trata con éxito con fototerapia. La incompatibilidad ABO es ahora la mayor causa de enfermedad hemolítica del feto y recién nacido en el mundo occidental.²¹

La EHRN fue considerada hace unas décadas una enfermedad frecuente y grave que influía considerablemente en la morbilidad perinatal, en la actualidad es una

patología de aparición ocasional cuya incidencia puede estimarse en 1 por cada 1000 nacidos vivos.²¹

En 1609, se describió por primera vez esta entidad patológica, una partera francesa ayudo en el trabajo de parto en un par de gemelos y un bebé fue marcadamente edematoso y murió poco después del nacimiento, el segundo bebé desarrolló ictericia y murió varios días después (Bethesda, 2015). No fue hasta la década de 1950 que la causa subyacente se explicó. Esta condición es secundaria a una incompatibilidad entre los grupos sanguíneos de la madre y el feto. Cuando las células fetales rojas (RBC) que llevan antígenos adquiridos del padre, están expuestos a los glóbulos rojos maternos que no portan estos antígenos, da lugar a la sensibilización de la madre, lo que lleva a la producción de anticuerpos. Estas proteínas son producidas maternalmente, estas son de tipo Inmunoglobulina- G (IgG), son anticuerpos que tienen la capacidad de atravesar la barrera placentaria y atacar a los glóbulos rojos fetales resultantes en la hemólisis de los glóbulos rojos fetales. Eso puede conducir a una anemia grave, insuficiencia cardíaca congestiva, hidropesía, eritroblastosis o incluso la muerte.²²

Durante 1960, en Estados Unidos y el Reino Unido, los ensayos mostraron que la administración de anticuerpos terapéuticos a las mujeres durante el embarazo disminuyó en gran medida la incidencia de enfermedad hemolítica del RN, mediante la eliminación de los anticuerpos que causan la alteración. Por la década de 1970, la atención prenatal incluyó la protección de todas las mujeres embarazadas de riesgo de desarrollar enfermedad hemolítica. Esta fue una estrategia preventiva que evolucionó y que condujo a una disminución dramática en la incidencia, la gravedad y la mortalidad de esta enfermedad. La Organización Mundial de la Salud en un informe técnico en 1971 recomendó, que una dosis de 25 mg (125 UI) de anti-D inmunoglobulina G (IgG) debe administrarse por vía intramuscular, por cada 1 ml de hemorragia feto-materna de concentrado de hematíes Rh-positivos o 2 ml de sangre entera. En 1998, esta recomendación se vio reforzada por la Asociación Americana de Bancos de Sangre y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, con inclusión la profilaxis a las 28 semanas de gestación.²³

El factor Rh es una proteína que se encuentra en algunos glóbulos rojos, no presentes en todos los individuos, pero la mayoría de las personas la llevan y son Rh positivas. Los que no son portadoras de esta proteína son Rh negativos. El factor Rh tiene un gran poder antigénico y el volumen de sangre capaz de inmunizarse ha estimado en, por lo menos 0,25 mm si existe concomitantemente compatibilidad de grupos clásicos. Cuando los grupos clásicos son compatibles, la frecuencia de inmunización al factor Rh disminuye, ya que las aglutininas naturales del sistema ABO eliminan los glóbulos rojos positivos (+) de la circulación impidiendo la inmunización.²⁴

La enfermedad hemolítica por Rh es rara (1%) en el primer embarazo que involucre a un feto Rh (+), pero la probabilidad de tener un feto afectado aumenta con cada embarazo siguiente, el primer embarazo generalmente se caracteriza por la sensibilización materna a los glóbulos rojos fetales. Esta sensibilización de la madre también puede deberse a abortos anteriores.²⁴

La enfermedad hemolítica del recién nacido es cada vez menos frecuente, sobre todo la incompatibilidad por Rh que casi ha desaparecido por la introducción de la gammaglobulina anti Rh administrada a las pacientes Rh negativas, luego del primer parto, sangrado, aborto, etc., con una otra dosis alrededor del segundo trimestre del embarazo.²⁵

Los factores que condicionan la aloinmunización materna son, el volumen de la hemorragia fetomaternal, el antígeno implicado: mayor o menor capacidad inmunogénica, la expresión homocigota o heterocigota del antígeno, la repetición del estímulo antigénico, la compatibilidad ABO fetomaternal y la capacidad de respuesta inmune materna. Cuando los glóbulos rojos fetales cruzan la placenta pueden estimular la producción de anticuerpos maternos contra aquellos antígenos fetales no heredados de la madre y considerados, por lo tanto, como extraños. La respuesta con la formación del anticuerpo correspondiente depende, como otros factores, del poder inmunógeno del antígeno, del volumen eritrocitario sensibilizante y de la capacidad de respuesta del organismo materno.²⁵

Estudios por citometría de flujo han demostrado que pequeñas transfusiones fetomaternas ocurren con mucha frecuencia en los embarazos. Cuando los eritrocitos fetales que contienen algún antígeno heredado del padre y que no lo posee la madre,

acceden a la circulación materna, se forman anticuerpos específicos; a este fenómeno se denomina isoimmunización. Estos anticuerpos que corresponden a la clase IgG atraviesan la placenta y se unen a los hematíes fetales, los cuales son destruidos fundamentalmente en el bazo (macrófagos y linfocitos k y Nk). Y conllevan a la hemólisis de severidad variable.²⁵

Síntomas y sintomatologías presentes en el recién nacido con EHRN:

Las manifestaciones clínicas más importantes son anemia, ictericia y hepatoesplenomegalia en los lactantes no tratados por encefalopatía bilirrubínica

□ Anemia: de predominio macrocítico. Con policromatofilia. Reticulocitosis elevada.

Eritroblastemia de amplio espectro (desde eritroblastos basófilos hasta ortocromáticos). Se puede acentuar en las horas siguientes al nacimiento.¹⁰

□ Leucocitos: leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda (con promielocitos, mielocitos y metamielocitos).

□ Plaquetas: normales. En las formas muy graves pueden estar disminuidas, con manifestaciones clínicas (púrpura trombocitopénica).

□ Ictericia: aumenta rápidamente después del nacimiento. Es de tipo indirecto. Si la bilirrubinemia directa sobrepasa los 3 mg/100 ml, indica compromiso hepático.

□ Edema: es propio de las formas muy graves, en las que puede llegar a la anasarca.

Se acompaña de hipoalbuminemia y está agravada por insuficiencia cardíaca congestiva.

□ Visceromegalia: hepatoesplenomegalia de grado variable, a veces muy acentuadas.

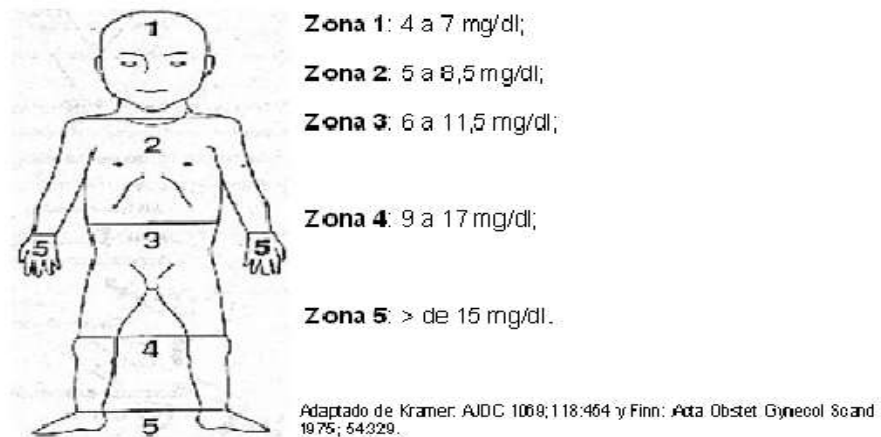
Se debe principalmente a hematopoyesis extramedular y a insuficiencia cardíaca congestiva.

□ Acidosis: se presenta en las formas graves, con distress respiratorio e hipoglucemia.

Favorece el daño neurológico de la hiperbilirrubinemia indirecta.²⁶

Estimación visual de la ictericia

Estimación visual de la ictericia. La zona de Kramer 1 corresponde a la ictericia visible en cara y cuello con valores de bilirrubina sérica total (BST) entre 4 a 8 mg/dl; la zona de Kramer 2 hasta la mitad superior del tronco con BST entre 5 a 12 mg/dl; la zona de Kramer 3 hasta el abdomen con BST entre 8 a 16 mg/dl; la zona de Kramer 4 hasta la porción proximal de las extremidades con BST entre 10 a 18 mg/dl, y la zona de Kramer 5 hasta las palmas de las manos y plantas de los pies con BST mayor o igual a 18 mg/dl.²⁷



La ictericia aparece dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento y alcanza el máximo nivel entre el 3ro. y 4to. días en los neonatos no tratados.

La acumulación de bilirrubina en el tejido nervioso da lugar al *kernicterus*. Los infantes manifiestan signos de disfunción cerebral como: letargo e hipertonicidad, adoptan una posición de opistótonos, desaparece el reflejo del Moro, pueden presentarse convulsiones y finalmente arritmia respiratoria y muerte. Alrededor del 10 % de los recién nacidos con signos y síntomas de *kernicterus* no sobreviven, los que sobreviven, luego son niños con retardo intelectual severo, parálisis cerebral, sordera, estrabismo, etc.²⁷

Diagnóstico

A la luz de los conocimientos actuales, el diagnóstico de esta enfermedad puede efectuarse con precisión, seguridad y precozmente; es posible incluso hacerlo antes

del nacimiento, por lo tanto, existen 2 tipos de diagnósticos: el prenatal y el postnatal.

28

Diagnóstico prenatal.

Es importante realizarlo lo antes posible, para seguir la evolución del caso. Se debe proceder a:

Recogida del historial precedente.

a) Obstétrico: historias de partos previos con recién nacidos hidrópicos, ictericia en las primeras 24 horas después del parto, así como abortos en el primer trimestre del embarazo.

b) Hemoterápico: se debe recoger si la gestante ha sido transfundida con anterioridad y si se conocía su condición de Rh negativo, así como si presentó reacción a la transfusión.

□ Evidencias de incompatibilidad sanguínea entre los padres.

a) Sistema ABO: cuando la gestante es del grupo O y la pareja A ó B, existen posibilidades de EHPN.

b) Sistema Rh: las posibilidades son: cuando la mujer es Rh negativa y esposo Rh positivo, es la condición clásica de Levine y la causa más frecuente de EHPN, además cuando la mujer es Rh positiva y esposo Rh negativo que es la situación inversa a la anterior y cuando los padres son Rh positivos. Hay que proceder al estudio del genotipo de la pareja.

□ Evidencias de aloinmunización.

□ Evaluación de la gravedad de la EHRN. ²⁹

Diagnóstico posnatal.

Se puede efectuar:

Clínicamente: a partir del aspecto físico del recién nacido. Se puede encontrar palidez, taquicardia y taquipnea debido a la anemia. La taquipnea puede deberse también a derrames pleurales o hipoplasia pulmonar; la hepatoesplenomegalia secundaria al fallo cardíaco o debido al hemólisis extravascular y a la hematopoyesis extramedular; petequias y púrpuras pueden estar presentes por la trombocitopenia, íctero y además pueden constataarse signos neurológicos de la encefalopatía bilirrubínica (letargo,

hipotonía). Otros signos incluyen vómitos, llanto de tono alto, fiebre, hipertonia y opistótonos.

□ Inmuno hematológicamente: es muy completo porque confirma el diagnóstico, evalúa la gravedad y establece la conducta a seguir.²⁹

Prueba de Coombs

Es una prueba no invasiva que se realiza a través de una muestra de sangre de la gestante en el primer trimestre, en la octava o novena semana y además se repite en el segundo trimestre a las 26 semanas de embarazo.³⁰

Una prueba de Coombs indirecta puede usarse para determinar si hay anticuerpos al factor Rh en la sangre de la madre. En este caso:

□ Un resultado normal (negativo) significa que la madre no ha producido anticuerpos contra la sangre del feto. Una prueba de Coombs negativa indica que, en la actualidad, el feto no corre riesgo de tener problemas relacionados con incompatibilidad de Rh.

□ Un resultado anormal (positivo) significa que la madre ha producido anticuerpos a los glóbulos rojos del feto y está sensibilizada. Sin embargo, una prueba de Coombs positiva solamente indica que existe la posibilidad de que un feto Rh positivo sufra daños. Una prueba positiva no puede indicar qué cantidad de daño fetal ha ocurrido o es posible que ocurra.³⁰

Si los resultados de la prueba muestran que las cantidades de anticuerpos están aumentando durante el embarazo, es posible que el feto tenga un mayor riesgo de sufrir daños. Un feto con sangre Rh negativo no resultará dañado, incluso si la madre está sensibilizada.³⁰

Tratamiento

Independientemente de la etiología, el tratamiento está encaminado a prevenir la neurotoxicidad relacionada con la bilirrubina indirecta sin ocasionar daños indebidos. La fototerapia o la exanguinotransfusión siguen siendo las modalidades terapéuticas fundamentales para mantener la bilirrubina total máxima por debajo de los valores considerados como patológicos. Sin embargo, actualmente la aplicación de

Inmunoglobulina Intravenosa como parte de la conducta terapéutica ha arrojado resultados favorables en cuanto a evolución y pronóstico de los recién nacidos.

La terapia fetal no invasiva terapéutica consiste en tratar las enfermedades fetales a través de la madre. Hay que evaluar los efectos potenciales deletéreos en la madre y requieren monitorización frecuente de niveles terapéuticos.³¹

La inmunoglobulina Rho (D) RhoGAM debe administrarse a las 28 semanas ya que tiene una vida media de aproximadamente 12 semanas y cubre a la madre hasta el término o 40 semanas, y después del parto si el recién nacido es Rh positivo. Una dosis estándar de RhoGAM (0.3 mg) erradicará 15 ml de glóbulos rojos fetales. Esta dosis es adecuada para un embarazo de rutina.³²

En casos de sangrado ante parto, traumatismo abdominal, amniocentesis o desprendimiento de la placenta donde se transfiere más sangre del feto a la madre de lo normal, la dosis estándar de 0.3 mg de RhoGAM puede no ser suficiente. Se debe realizar una prueba de Kleihauer-Betke que determina la cantidad de glóbulos rojos fetales en la circulación materna. Si la cantidad de glóbulos rojos fetales es mayor que la que puede eliminarse con la dosis única de RhoGAM, se deben administrar dosis adicionales.¹⁰ La administración de inmunoglobulina Rho (D) a madres Rho (D) negativas en el momento de la exposición al antígeno, como el nacimiento de un niño Rho (D) positivo, bloquea la respuesta inmune primaria a las células extrañas. Por lo tanto, los anticuerpos maternos contra las células Rh positivas no se producen en embarazos posteriores y se evita la enfermedad hemolítica del neonato.³²

Fototerapia

La exposición a una alta intensidad de luz del espectro visible disminuye la ictericia clínica y la hiperbilirrubinemia indirecta. La bilirrubina absorbe el máximo de luz azul. También se pueden reducir los valores de bilirrubina con luces blancas de amplio espectro, luces azules, luces azules especiales de espectro limitado y luces verdes. La bilirrubina de la piel absorbe la energía lumínica ocasionando varias reacciones fotoquímicas.³³

Uno de los productos principales de la fototerapia es un resultado de la reacción de foto isomerización que convierte la bilirrubina nativa, no conjugada y tóxica en el isómero de configuración no conjugado que se excreta por la bilis sin necesidad de conjugación. El otro producto importante de la fototerapia es la lumirrubina, un isómero estructural irreversible convertido a partir de la bilirrubina natural que puede excretarse por el riñón sin conjugarse.

La efectividad de la luminoterapia guarda una relación directa con los niveles de bilirrubina sérica, a mayores niveles mayor efectividad. Por lo explicado anteriormente, se entiende que la base del tratamiento es la fototerapia, tanto en su modalidad simple, como en la intensiva (uso de más de una lámpara).³³

Un dispositivo de fototerapia eficaz debe producir longitudes de onda específicas de luz azul (emisión máxima: 430-470 nm), preferiblemente en un ancho de banda estrecho, aplicadas a la mayor superficie posible de la piel del bebé. La fototerapia convencional debe tener una irradiancia de al menos 8-10 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, y la fototerapia intensiva debería tener una irradiancia de 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ por nm o mayor (ya sea de unidades de fototerapia individuales o múltiples).³⁴

Varios dispositivos de fototerapia disponibles utilizan diferentes fuentes de luz, incluyendo tubos fluorescentes, lámparas halógenas y diodos emisores de luz (LED). Los dispositivos LED son más eficientes y portátiles, pesan menos, tienen una vida útil más larga y producen menos calor que las bombillas fluorescentes, haciéndolos más adecuados para la fototerapia intensiva.³³

Exanguinotransfusión

Se realiza cuando la fototerapia intensiva fracasa en el intento de reducir las cifras de bilirrubina hasta un valor seguro y cuando el riesgo de encefalopatía bilirrubínica es mayor que el riesgo del procedimiento. Son varios los factores que influyen sobre la decisión de llevar a cabo una exanguinotransfusión en un paciente concreto. La aparición de signos clínicos de encefalopatía bilirrubínica es una indicación para la realización de este procedimiento, independientemente de las cifras de bilirrubina sérica.

Se extraen pequeños volúmenes de sangre y se reemplaza a través de un catéter en la vena umbilical para eliminar eritrocitos parcialmente hemolizados y recubiertos de anticuerpos, así como inmunoglobulinas circulantes. La sangre se sustituye por eritrocitos de donante no recubiertos que no tienen el antígeno de membrana que se une a los anticuerpos circulantes.³⁴

Las posibles complicaciones de este procedimiento no son banales y la tendencia actual es tratar de evitarla, puesto que es un procedimiento cruento que necesita espacio e instrumental estéril, costoso en tiempo y dinero y la utilización de sangre implica el riesgo de transmisión de múltiples enfermedades. La inmunoglobulina intravenosa ha demostrado reducir sustancialmente la necesidad de exanguinotransfusión en niños con incompatibilidad Rho ABO en algunos entornos.³⁴

Inmunoglobulina Intravenosa

La inmunoglobulina Rho (D) es una preparación de anticuerpos que contienen IgG humana contra el antígeno Rho (D) de los glóbulos rojos. La inmunoglobulina Rho (D) se usa para la prevención de la enfermedad hemolítica Rh del recién nacido.³⁶

Las inmunoglobulinas son un grupo heterogéneo de anticuerpos producidos en respuesta a un estímulo antigénico. El uso terapéutico inicial fue descrito desde el siglo XIX como "antitoxina", fueron obtenidas de suero animal para prevenir enfermedades infecciosas en el ser humano. En 1952 Bruton demostró la causa de una inmunodeficiencia primaria, encontró agammaglobulinemia en un niño con infecciones graves recurrentes, lo manejó con inmunoglobulinas obtenidas por el método de fraccionamiento de Cohn, que en la fracción II contiene la mayor parte de los anticuerpos presentes en el plasma.³²

El uso de la inmunoglobulina de uso intramuscular es limitado, ya que es dolorosa en el sitio de su aplicación y no nos permite manejar grandes volúmenes. En la actualidad se indica la de uso intravenoso, compuesta en más de 95 % de IgG, con trazas de otras proteínas, como IgM, IgA, IgE; antígenos de histocompatibilidad y receptores solubles de CD4. Su vida media es de 21 hasta 33 días. Existen las liofilizadas y las líquidas. Los productos que no requieren reconstituirse son más estables. Es de gran

importancia saber qué tipo de estabilizador contiene la preparación de inmunoglobulina a utilizar, pues la sucrosa como estabilizador tiene mayor riesgo de causar insuficiencia renal aguda, no así la maltosa, glicina, albúmina y sacarosa.³⁶

Mecanismo de acción

1. Actividad antígeno-específica:

Incluye las funciones de opsonización, neutralización y activación del complemento.

2. Actividad inmunomoduladora:

a) Supresión de autoanticuerpos reactivos a través de la red idiotipo-anti-idiotipo.

b) Anergia de las células B, no activación en la producción de autoanticuerpos al saturar receptores de superficie.

c) Inhibición de las células T autorreactivas. Anticuerpos contra TCR, moléculas solubles inhibitorias: HLA-I, HLA II, CD4.

d) Inhibe la diferenciación y maduración de las células dendríticas.

e) Disminuye la secreción de citocinas a través de su síntesis y anticuerpos contra IL1, INF γ , TGF β y efecto protector contra la acción de TNF α .

f) Inhibición de la fagocitosis por bloqueo transitorio de las células fagocíticas y sus receptores.

g) Activación del complemento: C1q, C3 y C4. Además puede bloquear a C1, C3b y C4b al saturar receptores CR1 CR2 de los fagocitos.

h) Neutralización de superantígenos. Interfiere con la activación de superantígenos de las células T citotóxicas.

3. Otras funciones

a) Anticuerpos agonistas y bloqueadores contra el FAS (CD95), a través del enlace de células T y células B en la apoptosis *in vitro*.

b) Efecto inhibitorio sobre la metástasis tumoral por la baja regulación de la metaloproteinasa 9 en macrófagos, y niveles bajos de proteínas.

c) Interferencia de la interacción célula-célula, matriz-célula, incluyendo leucocitos y plaquetas.

La indicación para el uso de la inmunoglobulina debe ser cuidadosamente considerada, ya que es un medicamento de alto costo que genera discomfort al aplicarse y que tiene potenciales efectos adversos.³⁶

Las reacciones adversas secundarias al uso de inmunoglobulina pueden ser debidas a la antigenicidad de la propia inmunoglobulina, agregados de inmunoglobulina de gran peso molecular, activación del complemento o liberación directa de citocinas a partir de células mononucleares. También es posible la presencia de algunos factores en el producto que generen eventos específicos por ejemplo, altos niveles de IgA causando reacciones anafilácticas, anticuerpos contra eritrocitos que generan reacciones hemolíticas y actividad procoagulante llevando a eventos trombóticos. El riesgo de transmisión de infecciones es extremadamente bajo, ya que se cumplen criterios estrictos en los donantes y en el proceso de manufactura, además de someter a uno o dos pasos de inactivación viral o protección contra agentes infecciosos; no obstante, la inmunoglobulina es un producto hecho de plasma humano y no es posible afirmar con certeza que no existe riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.³⁵

El espectro de efectos adversos potenciales secundarios al uso de inmunoglobulina es posible dividirlo de acuerdo al momento y el sitio en que estos se presentan; efectos locales como dolor y sangrado y efectos sistémicos los cuales pueden ser inmediatos o tardíos, así como leves, moderados o severos.³⁶

O B J E T I V O S

O b j e t i v o G e n e r a l: Caracterizar las variables clínico epidemiológicas en la ictericia neonatal precoz de causa inmunológica en el Servicio de Neonatología del Hospital Morón

O b j e t i v o s E s p e c í f i c o s :

- ✓ Identificar la incidencia de los casos con ictericia neonatal precoz de causa inmunológica
- ✓ Distribuir los recién nacidos en estudio según los antecedentes prenatales y postnatales asociadas a la aparición de ictericia neonatal precoz de causa inmunológica
- ✓ Describir los recién nacidos en estudio según las formas clínicas desarrolladas
- ✓ Definir los neonatos en estudio según el uso de Fototerapia, Exanguinotransfusión, Inmunoglobulina intravenosa como método terapéutico

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal prospectivo en el periodo comprendido entre enero 2021 a agosto del 2022, con el objetivo de caracterizar las variables clínico epidemiológicas en la ictericia neonatal precoz de causa inmunológica en el Servicio de Neonatología del Hospital Morón

Universo de estudio: El universo quedó constituido por 83 recién nacidos que ingresaron con ictericia neonatal precoz de causa inmunológica en el Servicio de Neonatología del Hospital General Docente Provincial "Roberto Rodríguez Fernández" en el periodo comprendido entre enero 2021 a agosto del 2022 coincidiendo este con la muestra utilizando el muestreo no probabilístico intencional.

Criterios de Inclusión:

Recién nacidos con íctero precoz de causa inmunológica que ingresaron en el Servicio de Neonatología del Hospital General Docente Provincial "Roberto Rodríguez Fernández" en el periodo de estudio.

Criterios de exclusión: Recién nacidos con íctero precoz de causa no inmunológica

Criterios de salida:

1. Recién nacidos con diagnóstico probable de íctero precoz de causa inmunológica y en el curso de su evolución se comprobaron otro diagnóstico.
2. Recién nacidos q fallecieron por causas no imputables a complicaciones de la hiperbilirrubinemia.
3. Principales variables utilizadas en el estudio.

VARIABLE	TIPO	OPERACIONALIZACIÓN		INDICADOR
		CONCEPTUALIZACIÓN	ESCALA	
1. Hijos previos con íctero	Cualitativa nominal dicotómica	Se refiere a los hermanos nacidos previamente que hayan presentado íctero en la edad neonatal	1.1-Si 1.2-No	Número y por ciento
2-Grupo sanguíneo materno	Cualitativa nominal politómica	Se refiere al grupo sanguíneo ABO de la mamá	2.1-A 2.2-B 2.3-AB 2.4-O	Número y por ciento
3-Factor RH materno	Cualitativa nominal dicotómica	Se refiere al factor Rh materno	3.1-Negativo (-) 3.2-Positivo (+)	Número y por ciento
4-Grupo sanguíneo del niño	Cualitativa nominal politómica	Se refiere al grupo sanguíneo ABO del recién nacido	4.1-A 4.2-B 4.3-AB 4.4-O	Número y por ciento
5-Factor RH del niño	Cualitativa nominal dicotómica	Se refiere al factor Rh del recién nacido	5.1-Negativo (-) 5.2-Positivo (+)	Número y por ciento

6-Prueba Coombs	Cualitativa nominal dicotómica	Se refiere al resultado de la prueba de Coombs directa realizada al recién nacido	6.1-Positiva (+) 6.2-Negativa (-)	Número y por ciento
7-Edad de aparición	Cuantitativa continua	Se refiere al momento donde por vez primera se le describe íctero al niño en la historia clínica.	7.1-Menos de 12 horas 7.2-De 13 a 24 horas	Número y por ciento
8-Tipo de conflicto	Cualitativa nominal politémica	Se refiere a las posibles combinaciones de conflicto ABO y/o Rh que pudieran presentarse en el estudio.	8.1-Madre O Niño , 8.2- Madre O Niño , 8.3-Madre A Niño B , 8.4- Madre B Niño , 8.5- Madre Rh (-) Niño Rh (+)	Número y por ciento
9-Formas clínicas	Cualitativa nominal politémica	Se refiere a las formas clínicas descritas en la literatura tanto para la isoimmunización ABO como para Rh	9.1-Enfermedad hemolítica tipo isoimmunización ABO 9.1.1- Ictérica 9.1.2- Anémica	Número y por ciento

			9.2-Enfermedad hemolítica tipo sensibilización Rh 9.2.1- Hidrops fetal 9.2.2- Ictérica 9.2.3- Anémica 9.2.4- Hemorrágica	
10-Tratamiento recibido	Cualitativa nominal polinómica	Se refiere a la modalidad de tratamiento empleada	10.1-Fototerapia 10.1.1-Simple 10.1.2-Intensiva 10.2- Exanguinotransfusi ón 10.3- inmunoglobulina intravenosa	Número y porcentaje

Métodos para la obtención de la información.

Métodos teóricos:

Histórico-Lógico. Se utilizó para estudiar el surgimiento de fenómeno objeto de investigación desde su surgimiento hasta la actualidad.

Análisis-síntesis. Se empleó en el proceso de revisión bibliográfica con el objetivo de analizar exhaustivamente y extraer de forma sintética los postulados teóricos necesarios relacionados con la ictericia neonatal precoz de causa inmunológica.

Métodos empíricos:

Revisión de documentos: Los datos se obtuvieron directamente de la historia clínica del paciente, este método permitió la recogida de la información necesaria de las variables a estudiar, elaborándose previamente un instrumento por los autores de la investigación.

Observación: Para recoger de forma sistemática y planificada, evidencias clínicas acerca del estado inicial de cada paciente de forma tal que permita obtener un criterio inicial de su enfermedad, igualmente, elaborándose previamente un instrumento por los autores de la investigación.

Entrevista: Se realizó la entrevista a los familiares para lograr ser lo más exhaustivo posible en el completamiento del dato primario, elaborándose previamente un instrumento por los autores de la investigación.

Método estadístico:

- Medidas de resumen de la información: De la estadística descriptiva las frecuencias absolutas y relativas (número y por ciento) para variables cualitativas y cuantitativas.

Métodos de procesamiento de la información.

Fueron recompilados los datos en un instrumento de recogida de información confeccionado por la autora de la investigación, la cual fue valorada por el tutor y asesor del tema que consideraron apropiado su diseño.

Los resultados se expresaron en forma de tablas y gráficos los que se analizaron en correspondencia con los objetivos propuestos para emitir los resultados de la investigación expresándose en cálculo porcentual según la estadística descriptiva.

Aspectos éticos:

Los datos que fueron recogidos forman parte de la historia clínica y evolución diaria, así como la entrevista realizada a los padres, sin embargo, en esta investigación no se revelará ningún dato que permita reconocer a ningún paciente participante. Se cumplieron con los requisitos éticos de resguardo de la información personal de cada participante. Las utilidades de las mismas se realizaron mediante la justificación de los objetivos propuestos. Se emitieron conclusiones en correspondencia con los objetivos y recomendaciones. Se cumplieron con los principios éticos básicos de la medicina establecidos por la OMS: el respeto a las personas, la beneficencia, la no maleficencia, y el de justicia.

Limitaciones en el estudio.

Nuestra principal limitante fue no poder tomar en cuenta en el estudio los pacientes nacidos en otra institución e ingresados con ictericia precoz de causa inmunológica correspondientes a la Territorial Norte en el periodo comprendido entre junio-octubre del 2021 por la situación epidemiológica existente a nivel mundial debido a la Pandemia Covid-19.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La ictericia neonatal es una de las principales causas de ingreso en hospitales con atención neonatal, que se presenta en el 60 a 70% de los recién nacidos.¹ En el Hospital General Roberto Rodríguez, en el período de estudio se registraron un total de nacimientos de 1827 recién nacidos vivos, de ellos 83 presentaron como diagnóstico principal la ictericia precoz de causa Inmunológica para una incidencia de 4.5%. De ellos fueron diagnosticados con Incompatibilidad por ABO 60 pacientes e Isoinmunización Rh, 23 neonatos con una incidencia de 3.3% y 1.2% respectivamente.

Tabla 1: Distribución de los neonatos según el antecedente de hijos previos con íctero.

Hijos previos con íctero	No	%
Si	33	39.8
No	50	60,2
Total	83	100

Fuente: Entrevista

Para el médico actuante en neonatología, es importante la anamnesis profunda en los antecedentes familiares, toda vez que, el recién nacido aún no posee su propia historia. En este sentido cuando nos enfrentamos a un niño con íctero de aparición precoz, una de las primeras preguntas está dirigida hacia los antecedentes de hermanos previos con ictericia, toda vez que existe una alta sospecha de una enfermedad hemolítica del recién nacido.¹ En la tabla 1 podemos observar como predominaron los neonatos que no cuentan con antecedentes de padres con hijos previos con íctero con 50 casos (60.2 %) lo cual tiene su explicación en la mayor incidencia de incompatibilidad por ABO, encontrada en nuestro estudio.

Estudios realizados por Petz y Garratty revelan que la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido-ABO se puede producir en la primera gestación, lo cual puede ocurrir debido a que el sistema ABO tiene una característica especial: además de antígenos presenta anticuerpos de las clases IgM e IgG y estos últimos son los que permiten que la enfermedad pueda manifestarse desde la primera gestación. En otros estudios

descritos por Mollison la enfermedad se manifestó entre la segunda y tercera gestación, lo cual puede atribuirse a que la madre presentara en su primera gestación títulos de anticuerpos muy bajos o a que el feto presentara demasiada cantidad de antígenos A o B solubles en sus líquidos corporales, que compitieran con los antígenos A o B situados en la membrana del eritrocito e impidieran el desarrollo de la enfermedad.²²

Una debilidad de nuestro estudio, está relacionado con la imposibilidad de correlacionar el antecedente de hijos previos con íctero, y las sucesivas presencias de isoimmunización ABO o Rh, debido por supuesto, al diseño observacional planteado, por lo que sería posible incluir esta variable en momentos futuros.

Tabla 2: Distribución de los neonatos según grupo sanguíneo y factor Rh materno

Grupo Sanguíneo	Rh +		Rh -		Total	
	No	%	No	%	No	%
O	46	55.4	26	31.3	72	86.7
A	0	0	7	8.4	7	8.4
B	0	0	4	4.9	4	4.9
AB	0	0	0	0	0	0
Total	46	55.4	37	44.6	83	100

Fuente: Historia Clínica

En la tabla 2 podemos ver la distribución de los casos según el grupo y Rh materno donde se observa que predominó el grupo O con 72 casos para un 86,7 % y en cuanto a factor Rh pues el O positivo para un 55.4%. Coincidiendo con Bethesda en la literatura consultada, donde se evidenció la mayor incidencia de grupo materno O con factor Rh positivo. Así como estudios descritos por Suleimon con mayoría de madres de fenotipo O en la Enfermedad Hemolítica de tipo ABO.³⁷

La incompatibilidad ABO entre la madre y el recién nacido es la más frecuente de las isoimmunizaciones y se produce en gestantes de grupo O con hijo A, B o AB. En la población blanca, al menos el 15 % de los recién nacidos tienen riesgos de padecerla. Existen reportes en la literatura de casos grave en africanos, afroamericanos, chinos y árabes.¹⁹

Tabla 3: Distribución de los casos estudiados según grupo sanguíneo y factor Rh del recién nacido.

Grupo Sanguíneo	Rh +		Rh -		Total	
	No	%	No	%	No	%
O	11	13.3	0	0	11	13.3
A	41	49.4	9	10.8	50	60.2
B	17	20.5	4	4.8	21	25.3
AB	1	1.2	0	0	1	1.2
	70	84.4	13	15.6	83	100

Fuente: Historia Clínica

En la tabla 3 podemos ver la distribución de los casos según grupo y factor Rh del recién nacido donde se observó el predominio del grupo A en un 60.2% y con factor Rh positivo para un 49.4%

Coincidiendo con el estudio realizado por Suleimon donde se realizó la fenotipificación ABO de los 41 recién nacidos afectados, la mayoría resultó ser de fenotipo A y procedían de madres de fenotipo O. Este resultado coincide con lo reportado en otras literaturas y obedece a la presencia de anticuerpos de la clase IgG dirigidos contra los antígenos A y B en individuos de fenotipo.³⁷

Tabla 4: Distribución de los casos según prueba de Coombs

Prueba Coombs	No	%
Positiva (+)	0	0
Negativa (-)	83	100
Total	83	100

Fuente: Historia Clínica

En la tabla 4 podemos ver como el total de casos estudiados presentaron resultado negativo a la prueba de Coombs para un 100%

Petz y Garratty sugieren que la negatividad de esta prueba en los neonatos es resultado de la pinocitosis que provocan los complejos antígeno-anticuerpo, el bajo número de sitios A y B en eritrocitos fetales y de recién nacidos, la poca ramificación de las cadenas de oligosacáridos en las membranas de los eritrocitos fetales y de recién nacidos y la presencia de antígenos A y B en los fluidos corporales y otras células del organismo que compiten con los antígenos de eritrocitos.²²

En la Isoinmunización Rh como en los casos de conflicto ABO, no siempre es positiva, esto depende de los reactivos usados en cada laboratorio coincidiendo con lo expresado por Arenas en resultados similares se evidenciaron en el Hospital Vicente Corral Moscoso.³⁰

Tabla 5: Distribución de los casos estudiados según edad de aparición de la ictericia.

Edad de aparición	No	%
Menos de 12h	9	10.8
De 13h-24h	74	89.2
Total	83	100

Fuente: Historia Clínica

En la tabla 5 observamos la distribución de los casos según edad de aparición de la ictericia. En ella podemos ver como la mayor incidencia estuvo entre las 13-24 horas de vida con 74 casos (89,2%) coincidiendo con estudios realizados por Hisham y Tantaw donde al relacionar las horas de vida y los niveles séricos de bilirrubina en el momento de aparición en los recién nacidos afectados, el mayor número de RN estuvo entre las primeras 12 y 24 horas de vida, momento en el cual se hace más evidente desde el punto de vista clínico la ictericia.²¹ A un menor por ciento se le evidencio la aparición entre las 24 y 36 horas según estudios publicados por Fasano.¹⁸

Tabla 6: Distribución de los casos estudiados según tipo de conflicto.

Tipo de Conflicto	No	%
Madre O Niño A	41	49.4
Madre O Niño B	18	21.7
Madre O Niño AB	1	1.2
Madre A Niño B	0	0
Madre B Niño A	0	0
Madre Rh (-) Niño Rh(+)	23	27.7
Total	83	100

Fuente: Historia Clínica

Como podemos observar en la tabla 6 el tipo de conflicto que predominó fue el ABO con un 71.3% coincidiendo con estudios efectuados en Perú, donde según las causas de ictericia neonatal inmunológica, el 81% fue por incompatibilidad de grupo y se obtuvo como principal causa: incompatibilidad ABO en 23% de los recién nacidos, descrito por Abrigo.

En cuanto su modalidad predominó la OA con un 49,4% . seguido del O/B, similar a lo reportado por Suleimon, de igual manera en Venezuela estado Carabobo, descrito por Rodríguez. No encontrándose en la literatura evidencia científica de esta relación. Sin embargo, se conoce que la presentación más severa es en los casos O/B, no estudiado en nuestra investigación la severidad de los conflictos. Sin embargo, en el Estado

Aragua, evidenciaron como segunda causa la incompatibilidad ABO, precedida por Incompatibilidad Rh no coincidiendo con nuestro estudio.³⁷

La enfermedad hemolítica ABO ocurre casi exclusivamente en recién nacidos de grupo sanguíneo A o B nacidos de madres del grupo O, debido a que la Ig G anti A, anti B, ocurre más comúnmente en el grupo O que en los individuos del grupo A o B. Sin embargo, se han reportado casos raros de incompatibilidad de ABO en madres del grupo A2 con título alto anti B8 sin embargo no fue descrito en nuestro estudio ningún caso de este tipo de conflicto descrito en la literatura.⁴

La enfermedad hemolítica del recién nacido es cada vez menos frecuente, sobre todo la incompatibilidad por Rh que casi ha desaparecido por la introducción de la gammaglobulina anti Rh administrada a las pacientes Rh negativas, luego del primer parto, sangrado, aborto, etc., con una otra dosis alrededor del segundo trimestre del embarazo.²⁴

Tabla 7: Distribución de los neonatos estudiados según formas clínicas.

Formas clínicas	Enfermedad Hemolítica ABO		Enfermedad Hemolítica Rh		Total	
	No	%	No	%	No	%
Anémica	9	10.8	2	2.4	11	13.2
Ictérica	51	61.4	21	25.4	72	86.8
Hidrops Fetal	-	-	0	0	0	0
Hemorrágica	-	-	0	0	0	0
Total	60	72.2	23	27.8	83	100

Fuente: Historia Clínica

Como podemos observar en la tabla 7 la forma clínica de presentación más frecuente fue la icterica con 72 casos para un 86.8%

Aproximadamente uno de cada diez neonatos es probable que desarrolle ictericia clínicamente significativa o hiperbilirrubinemia, requiriendo vigilancia estrecha y

tratamiento.² El incremento puede producirse en base al aumento de la fracción indirecta no conjugada o a la fracción directa conjugada de la bilirrubina.³

Coincidiendo con Abdulaziz en su estudio encontró similares resultados, donde que la forma de presentación más frecuente es la forma icterica y el menor por ciento en forma anémica. Comportándose de esta manera en esta investigación. También Abdulaziz en su estudio encontró similares resultados. Esto se debe a que en la vida fetal el hígado materno se encarga de metabolizar el exceso de bilirrubina fetal y tras el nacimiento el hígado fetal es el encargado de esta función, el cual por su inmadurez es insuficiente, causando hiperbilirrubinemia. Por otra parte, la forma anémica es la menos frecuente en este tipo de Isoinmunización, pues la hemólisis en estos casos no es significativa.³⁸

En otras revisiones se demuestra que la medición de la bilirrubina sérica y el uso de los niveles críticos de bilirrubina de 4 mg / dl y 6 mg / dl a la sexta hora de vida predecirán casi todos los recién nacidos que presenten hiperbilirrubinemia significativa y aquellos que desarrollarán una enfermedad hemolítica grave del recién nacido lo cual nos ayudaría en la realización de estudios posteriores sobre la probabilidad de conocer la predicción de desarrollar formas clínicas graves de la Enfermedad Hemolítica a partir de los valores de bilirrubina a las 6 horas de vida en niños con factores de riesgo.¹¹

En ese sentido, consideramos, que lo explicado anteriormente, constituye una brecha importante en el desarrollo de nuevas investigaciones sobre el tema en estudio en nuestro servicio, habida cuenta, la alta incidencia de enfermedad hemolítica del recién nacido en nuestro medio.

Tabla 8: Distribución de los casos estudiados según tratamiento recibido

n = 83

Tratamiento Recibido	No	%
Fototerapia Simple	76	91.5 %
Fototerapia Intensiva	7	8.4 %
Inmunoglobulina intravenosa	12	14.4 %
Exanguinotransfusión	1	1.2 %

Fuente: Historia Clínica

En la tabla 8 podemos observar como la mayoría de los neonatos recibieron tratamiento con fototerapia simple con un 91,5% y solo 8,4% fototerapia intensiva, seguido de la administración de inmunoglobulina intravenosa en un 14,4% y solo el 1,2% se le realizó exanguinotransfusión. Todos los RN con el diagnóstico de hiperbilirrubinemia precoz de causa inmunológica recibieron tratamiento con fototerapia; esta es la primera opción de tratamiento, tiene pocos efectos adversos, es la más benigna y suele reducir la bilirrubinemia entre 1-2mg/dl entre 4 y 6 horas.²

En los casos en que no se consiguió el resultado esperado fue necesario emplear otras opciones de tratamiento, el uso de inmunoglobulina endovenosa, como aporte de interés en nuestro estudio debido a que existe diferentes criterios sobre su uso, pero la gammaglobulina intravenosa se recomienda para disminuir la hemólisis, sobre todo en casos de incompatibilidad de grupo en dosis de 0,5- 1 g por kg administrada en dos horas, pudiendo repetirse si es necesario.³⁵ Se recomienda su uso cuando la bilirrubinemia alcanza valores de intercambio a pesar de la instauración de medidas máximas como la fototerapia. El uso de altas dosis de inmunoglobulina intravenosa se ha extendido para los pacientes con isoimmunización Rh o ABO ya que se ha encontrado que reduce la necesidad de exanguinotransfusión, la duración de la fototerapia y el tiempo de estancia hospitalaria, lo cual se traduce en beneficio claro en el paciente icterico y con ello solo fue necesario la realización en solo un caso la exanguinotransfusión en nuestro estudio.³⁶ Aunque hay autores como Ojeda Díaz que

plantean que no hay estudios suficientes que avalen la eficacia del tratamiento inmunomodulador en el tratamiento de la enfermedad hemolítica.

Otros autores como Demirel si avalan su uso para reducir la realización de exanguinotransfusión. Se debe administrar con precaución por los efectos adversos que puede ocasionar.³⁶

Este porcentaje bajo de la realización de exanguinotransfusión se asocia a lo reportado en la literatura según Campo González y Alonso Uría, pues a pesar de ser efectiva por los resultados que se consigue, se puede acompañar de reacciones indeseables y complicaciones que pueden llegar hasta la muerte.³⁴

CONCLUSIONES

En el período de estudio se registraron una incidencia de 4.5% en recién nacidos con ictericia neonatal precoz de causa inmunológica, de ellos, fueron diagnosticados con Incompatibilidad por ABO 60 pacientes e Isoinmunización Rh 23 neonatos con una incidencia de 3.3% y 1.2% respectivamente.

En nuestro estudio según antecedentes prenatales y posnatales predominaron los neonatos que no cuentan con antecedentes de padres con hijos previos con íctero, el 100 % de ellos, resulto negativo a la prueba de Coombs, con la mayor incidencia de la edad de aparición de la ictericia entre las 13-24 horas de vida coincidiendo con otros estudios al relacionar las horas de vida y los niveles séricos de bilirrubina en el momento de la aparición de la ictericia en los RN afectados.

De todas las combinaciones posibles, predominaron las madres del grupo O y los niños A con factor Rh positivo.

Se comprobó cómo mayor incidencia la Incompatibilidad por ABO con un 71.1% de los casos y de ella la forma OA con un 49.4%; sin embargo la forma clínica predominante fue la Ictérica (86.8%) tanto en la Isoinmunización por ABO o Rh. Pero con mayor porcentaje según forma clínica en la Enfermedad Hemolítica por Rh

Todos los recién nacidos con el diagnóstico de hiperbilirrubinemia precoz de causa inmunológica recibieron tratamiento con fototerapia. En los casos en que no se consiguió el resultado esperado fue necesario emplear otras opciones de tratamiento, el uso de inmunoglobulina endovenosa y la exanguinotransfusión se realizó en solo un caso.

RECOMENDACIONES

La autora sugiere continuar con la investigación de la temática, pues evidentemente constituye un problema de salud en nuestra área, pero propone cambiar a diseños de estudio que permitan correlacionar variables y dar respuesta desde la estadística inferencial a interrogantes aparecidas en la investigación, aún aquellas, que por motivo de espacio no fue posible detallar en este informe.

Propone, además, el desarrollo de una investigación que permita un sistema de puntuación para predecir la posibilidad de desarrollo de formas graves de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Durán M., García J., Sánchez, A. Efectividad de la fototerapia en la hiperbilirrubinemia neonatal. Revista de Enfermería Universitaria. [internet]. 2015 [citado 14/6/2019]; XII (1):41-45. Disponible en <http://www.scielo.org.mx/pdf/eu/v12n1/v12n1a7.pdf>
2. INEC Ecuador. Diez principales causas de morbilidad infantil año 2016. [Internet]. 2017 [citado 14/6/2019]. Disponible en: http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/webinec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2016/Anuario_camasyegresos_hospitalarios_2016.xlsx
3. Cruz – Hernández Manuel. Tratado de pediatría volumen I. Novena Edición; Editorial océano. 2017. Barcelona España.
4. Ojeda Díaz O, Méndez Álvarez JA, Delgado Marín NC, Pino Muñoz MS, Cabrera C, Laureiro Toledo TM. Intacglobin en la enfermedad hemolítica por Incompatibilidad ABO y Rh. Mediciego. 2017; 13(supl.2):
5. Villegas Cruz D, Durán Menéndez R, Alfonso Dávila A. Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO. Rev Cubana Pediatr. [seriada en Internet]. 2017;79(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312007000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. Mazzi E. Hiperbilirrubinemia neonatal; Revista sociedad boliviana de pediatría; 2015; 44 (1):26 -35.
7. Rodríguez C. Prevalencia de ictericia neonatal patológica en el servicio de neonatología del hospital universitario Dr. Angel Larraalde, Valencia Estado Carabobo. 2012; Avances de ciencias de la salud 2 (1):38-43.

8. José Manuel Rodríguez y col. Ictericia neonatal. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. Asociación Española de Pediatría, 2018.

9. James M., Tielsch C G S. Incidence of and risk factors for neonatal jaundice among newborns in southern Nepal. Trop Med Int Health. 2019 nov;18(II):1317- 1328
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=24112359>

10. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the Newborn. Pediatr Rev. [internet]. 2011 [citado 11/7/2020];32(8):341- 9 Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/51539080_Hyperbilirubinemia_in_the_Newborn

11. INEC Ecuador. Diez principales causas de morbilidad infantil año 2016. [Internet]. 2017 [citado 14/6/2019]. Disponible en:
http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/webinec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2016/Anuario_camasyegresoshospitalarios_2016.xlsx

12. Spinelli S, García H, Aspres N, Boccaccio C, De Luca J, Tovo A et al. Prevalencia de ictericia en el período neonatal en un Hospital Público de la ciudad de Buenos Aires; Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá [Internet]. 2011 [citado 17/1/2020]; 30(1): 10-14. Disponible en : <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91218702003>

13. Reina A R. Prevalencia y factores de riesgo para ictericia neonatal en el servicio de pediatría del Hospital Vitarte de enero 2013 a diciembre 2013. [Tesis]. Lima Perú: Asociación Universidad Privada San Juan Bautista Facultad de Ciencias de la Salud Escuela de Medicina Humana. [internet]. 2014 [citado 11/8/2020]. Disponible en:
<http://www.hospitalvitarte.gob.pe/portaI/data/biblioteca/2015/B34.pdf>

14. Stanton, B., St. Geme III, J., Schor, N., Behrman. Ictericia neonatal. En: R. Nelson.

Tratado de pediatría. Vigésima ed. V. I. Barcelona, España: Elsevier [internet].2016[citado 12/6/2020]. Disponible en: <https://booksmedicos.org/nelson-tratado-de-pediatría-20a-edición/>

15.Sarin SU, Serdan MA, Korkmas A, Erden G, Oran O, Tekinalp G et al. Incidence, course, and prediction of hiperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2018; 113: 775-80.

16.Villegas Cruz D, Durán Menéndez R, Alfonso Dávila A. Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO. *Rev Cubana Pediatr.* [seriada en Internet]. 2007;79(4).Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312007000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

17.Dezerega V et al. Terapia fetal. Desde sus inicios hasta el estado del arte. *Contacto Científico* 9.2 (2019).

18.Yucra Campos JW. Prevalencia de ictericia neonatal patológica asociada a incompatibilidad de grupo sanguíneo tipo ABO y Rh, en recién nacidos a término. Hospital regional Guillermo Díaz de la vega Abancay; 2017.

19.Vos GH, Adhikari M, Coovadia HM. A study of ABO incompatibility and neonatal jaundice in Black South African newborn infants. *Transfusion*.2018;21:744-49.

20. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine. 10th ed. Oxford, England: Blackwell Science; 2017. Pp.418-20.

21.Hisham AE, Azza AG, Tantaw RA, Farrash E, Eman I, et al. CD144+ endothelial microparticles as a marker of endothelial injury in neonatal ABO blood group incompatibility. *Blood Transfus* [Internet]. 2014 Apr [citado 2017 Abr 7]; 12(2): [aprox 9p.].Disponible en: <http://www.bloodtransfusion.it/articolo.aspx?idart=002689&idriv=92>

22. Hasan, M., Isa, M., Masooma, S., Mohamed, M., Afaf, M., Mohamed, A., & Adel, A. (2017). Neonatal indirect hyperbilirubinemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Korean J Pediatr*, 106-111.

23. Weng, Y., & Chiu, Y. (2013). Clinical characteristics of G6PD deficiency in infants with marked hyperbilirubinemia. *J Pediatr Hematol Oncol*.

24. Esteban Salmoral G, Federico Antunovic A, Hernán Reyes O, Lionel Reguera E. Eritroblastosis fetal Revista de Posgrado de la 6ta Cátedra de Medicina. N° 172 – Agosto 2017

25. Montoya Ferrer R, Lorenzo González BC, Ávila Sánchez EA. Enfermedad hemolítica del recién nacido por isoimmunización a grupos sanguíneos menores. Un caso poco frecuente. *MULTIMED* 20.3 (2016): 623-629.

26. Esteban Salmoral G, Federico Antunovic A, Hernán Reyes O, Lionel Reguera E. Eritroblastosis fetal Revista de Posgrado de la 6ta Cátedra de Medicina. N° 172 – Agosto 2017

27. Galíndez-González AL, Carrera-Benavides SR, Díaz-Jiménez AA, Martínez-Burbano MB. Factores predisponentes para ictericia neonatal en los pacientes egresados de la UCI neonatal, Hospital Infantil los Ángeles de Pasto. Univ. Salud. [Internet]. 2017[25/4/2020];19(3):352-358. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22267/rus.171903.9>

28. Mustafa A, et al. Is the Antiglobulin Test a Good Marker for Predicting the Development of Hemolytic Disease of the Newborn in ABO Incompatibility? *Pediatrics & Neonatology*; 57(5) (2016): 449.

29. López de Roux MR, Cortina Rosales L. Enfermedad hemolítica perinatal. *Rev Cubana Hematol Inmuno Hemoter*. Ciudad de la Habana sep.-dic. 2020

30. Individuals and Families, Health and Wellness, Temas de Salud, Prueba de Coombs indirecta (2019)

31. Dezerega V et al. Terapia fetal. Desde sus inicios hasta el estado del arte. *Contacto Científico* 9.2 (2019).

32. Jolles S, Sewell W AC, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2015; 142(1):1–11.

33. Luu MN, Le LT, Tran BH, et al. Home-use icterometry in neonatal hyperbilirubinaemia: Cluster-randomised controlled trial in Vietnam. *J Paediatr Child Health* 2014; 50: 674–79.

34. Mollison PL, Cutbush M. Exchange transfusion in haemolytic disease of the newborn. *Lancet* 2018; 2: 522–27.

35. Provan D, Nokes TJC, Agrawa S, Winer J, Wood P. Clinical guidelines for immunoglobulin use. Second edition. Scotlan: Scotland; 2019.

36. Berrón-P Renato, Espinoza- R Francisco, Marquez-A Martha, Sainos-R Alejandra, Marfil-R Javier, Selva-P Julio, Mogica-M Dolores y cols. Consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. *Revista Alergia México* 2018;52(1):42-50.4.

37. Bethesda, D. (2019). *Hemolytic disease of the newborn*. National Center for Biotechnology Information (US).

38. Peymaneh AT, Mandana S, Negar S. Severe neonatal hyperbilirubinemia leading to exchange transfusion. *Med J Islam Repub Iran* [Internet]. 2014 [citado 2017 Abr 7]; 28: 64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4219894/>.

