

TITULO:

Análisis comparativo de los desenlaces de neonatos con enfermedad hemolítica severa manejados con y sin inmunoglobulina.

Ana María Bertolotto Cepeda

Especialización en Neonatología

Universidad del Rosario

Tutor temático: Dra. Yovanna Morales

Tutor metodológico: Dr. Milciades Ibáñez

RESUMEN:

Objetivo: Determinar la reducción de exanguinotransfusiones, estancia hospitalaria y complicaciones tempranas en recién nacidos con enfermedad hemolítica por el uso de inmunoglobulina endovenosa .

Diseño: Cohorte retrospectiva en la cual se compararon dos cohortes: 1) Recién nacidos con enfermedad hemolítica con uso de inmunoglobulina intravenosa a dosis de 0.5 gr/kg/dosis y 2) Recién nacidos con enfermedad hemolítica sin utilización de inmunoglobulina.

Resultados: Exanguinotransfusiones: se encontró que el grupo con inmunoglobulina requirió 2,4% y el grupo sin inmunoglobulina requirió 8,3%, sin mostrar diferencias significativas (RR=0.286, IC 95%:0.033, 2.457, p=0.225). Efectos secundarios: tuvieron un comportamiento igual al de exanguinotransfusión con 2,4% en el grupo con inmunoglobulina y 8,3% en el grupo sin inmunoglobulina (RR= 0.286 , IC 95% 0.033,

2.457, $p=0.225$). Estancia hospitalaria: fue mayor en el grupo sin inmunoglobulina con una media de $5,9 \pm 5.54$ y mediana de 4 que en el grupo con inmunoglobulina con una media de $3,71 \pm 1.95$ y una mediana de 3.0 ($p=0.002$). Duración de la fototerapia: fue mayor en el grupo sin inmunoglobulina con media de 4.1 ± 1.56 y mediana de 4 con respecto al grupo con inmunoglobulina con media de 3.52 ± 1.53 y mediana de 3.

Conclusión: el uso de inmunoglobulina en el manejo de recién nacidos con enfermedad hemolítica reduce de manera significativa la estancia hospitalaria y la duración de la fototerapia. Además tiene una tendencia a reducir la realización de exanguinotransfusiones y los efectos secundarios tempranos.

Palabras clave: enfermedad hemolítica, inmunoglobulina hiperinmune, exanguinotransfusiones, estancia hospitalaria, efectos secundarios.

INTRODUCCION:

Los cambios en los sistemas de salud a nivel mundial y en particular en nuestro país en los cuales las altas tempranas de las madres postparto con sus recién nacidos (muchas veces antes de las 24 horas) son una meta y una necesidad debido a la mayor cobertura que conlleva a una necesidad de optimizar el giro cama en las instituciones prestadoras de los servicios de salud, acompañados de la falta de oportunidad en el seguimiento de los neonatos ha traído consigo el resurgimiento de la encefalopatía bilirrubínica y del Kernicterus. El manejo de estos pacientes con inmunoglobulina hiperinmune intravenosa ha disminuido la necesidad de realizar exanguinotransfusiones, ha reducido las complicaciones y la estancia hospitalaria. (1-2-3-4-5-6). Desde noviembre de 2006 su uso

quedó restringido en Colombia debido a falta de indicación terapéutica por parte del INVIMA lo cual ha incrementado la necesidad de realización de exanguinotransfusiones en las unidades de recién nacidos.

En el anexo2 se adjunta la resolución en la cual se hacen explícitas las indicaciones por parte del INVIMA sobre el uso de inmunoglobulina en Colombia. Al evaluarla se hace evidente que la indicación para el manejo de enfermedad hemolítica en recién nacidos no está incluida.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente y de acuerdo a los resultados obtenidos se tendría un estudio local válido el cual sumado con el análisis de la evidencia encontrada en la literatura mundial podría lograr la inclusión del uso de la inmunoglobulina en el manejo de la enfermedad hemolítica severa en recién nacidos por parte del INVIMA para nuestra población.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Los pacientes con enfermedad hemolítica requieren un adecuado manejo debido al alto riesgo neurológico y a la mortalidad que esta enfermedad conlleva . (7) En los últimos años se ha registrado un resurgimiento del kernicterus y existe una preocupación mundial entorno a este tema. (23-25-26-28).

Actualmente tenemos disponible en nuestro país el manejo con fototerapia y, con excepción de los pacientes que pueden costear el valor de la inmunoglobulina (los cuales no representan a la mayoría de nuestra población), la exanguinotransfusión para aquel grupo que no responde a la fototerapia. Como se expondrá posteriormente, la exanguinotransfusión no solamente es un procedimiento con moderada morbilidad sino que incluso tiene un porcentaje no despreciable de mortalidad. (8)

Existen múltiples estudios en los que se ha demostrado la utilidad de la inmunoglobulina en los pacientes con enfermedad hemolítica severa que no responden al manejo con fototerapia con tasas bajas de complicaciones y menor estancia hospitalaria. (1-2-3-4-5-6)

Este estudio realizó una comparación de 2 grupos de pacientes: aquellos que ingresaron a la unidad de recién nacidos de un Hospital Universitario entre enero de 2003 y octubre de 2006 época en la cual estaba disponible el uso de la inmunoglobulina endovenosa como parte del manejo de los recién nacidos con enfermedad hemolítica y el segundo lo constituyeron los pacientes ingresados entre noviembre de 2006 hasta diciembre de 2009 época en la cual ya no estaba disponible dicho medicamento como parte del manejo para estos pacientes. Vale la pena aclarar que los 2 grupos de pacientes son iguales en sus características ya que se incluyeron todos los recién nacidos a término mayores de 2500 gramos que cumplieron con los criterios para enfermedad hemolítica de acuerdo a la definición internacional de la de la misma (ver más adelante) sin otras patologías asociadas y que fueron manejados de la misma manera, por el mismo equipo médico y con los mismos criterios (recomendaciones para el manejo de ictericia – tablas de Buthany) implementadas en la unidad de recién nacidos del Hospital en donde se realizó el estudio. La única diferencia entre los grupos fue la disponibilidad del medicamento para el manejo.

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

Reduce el uso de inmunoglobulina hiperinmune el riesgo de exanguinotransfusión, las complicaciones tempranas y la estancia hospitalaria de los recién nacidos con enfermedad hemolítica severa?

MARCO TEORICO:

Existen múltiples estudios sobre el uso de inmunoglobulina para el manejo de la ictericia por enfermedad hemolítica severa en neonatos y muchos de ellos han demostrado la disminución en la necesidad de realizar procedimientos invasivos como la exanguinotransfusión que traen consigo complicaciones tales como la hipocalcemia, hipercalemia, inestabilidad hemodinámica, infecciones, enterocolitis e incluso muerte entre otros. (1-2-3-4-5-6)

En nuestro país, y específicamente en Bogotá, dicho medicamento se venía utilizando en la mayoría de las unidades de recién nacidos y aunque era un medicamento no pos no existía problema para su utilización y disponibilidad. En octubre de 2006 el INVIMA impidió su uso para este fin pues dentro de las indicaciones terapéuticas registradas por ellos no se incluye la enfermedad hemolítica en neonatos (ver anexo 2).

Desde entonces la sensación general entre los trabajadores de las unidades de recién nacidos es que han reaparecido y aumentado de manera importante las exanguinotransfusiones con todas sus complicaciones.

Anualmente en Estados Unidos 3.2% de todos los recién nacidos reciben fototerapia (112000 recién nacidos) y de ellos un 0.05% requieren exanguinotransfusión (1785 recién nacidos) por hiperbilirrubinemia severa. Todos estos neonatos tienen alto riesgo neurológico si no se manejan adecuadamente. (7)

La encefalopatía por bilirrubina puede ser transitoria y reversible con afectación de los potenciales auditivos del tronco encefálico los cuales mejoran con el descenso rápido de los niveles de bilirrubina sérica por exanguinotransfusión o por utilización de otras técnicas.

La otra forma de presentación es la crónica con un empeoramiento clínico de la encefalopatía en el curso de 24 horas.

Sus fases son:

Fase 1: succión débil, hipotonía y depresión del sensorio

Fase 2: fiebre e hipertonia

Fase 3: llantos de tonalidad aguda, alteraciones auditivas y visuales, trastornos de la alimentación y atetosis

Los sobrevivientes a largo plazo presentan parálisis cerebral corioatetósica, parálisis de la mirada hacia arriba, sordera sensitivonerviosa y retraso mental.

El Kernicterus se refiere al diagnóstico postmortem de los hallazgos patológicos de la toxicidad por bilirrubina en el cerebro. (9)

La principal causa de hiperbilirrubinemia severa es la enfermedad hemolítica la cual puede ser por incompatibilidad de grupos ABO, por incompatibilidad Rh o por subgrupos (10).

En la incompatibilidad de grupo ABO las madres tipo O tienen genéticamente determinados anticuerpos Anti-A y Anti-B que son tipo IgG los cuales atraviesan la barrera placentaria y llegan al torrente sanguíneo del neonato causando la hemólisis responsable del aumento de los niveles de bilirrubinas.

Aunque las madres A tienen anti-B y las B tienen anti-A, estos anticuerpos son tipo IgM y por lo tanto no atraviesan la placenta. Todos los pacientes con incompatibilidad de grupos ABO tienen algún grado de hemólisis pero solo en 3% requieren tratamiento y únicamente el 0.1% ameritan exanguinotransfusión.

La incompatibilidad Rh entre una madre Rh negativa previamente sensibilizada al antígeno D y un feto Rh positivo puede conducir a una anemia hemolítica isoimmune de severidad variable. La madre puede sensibilizarse (contacto con el antígeno D) en partos anteriores, abortos, procedimientos como biopsias de vellosidades coriónicas, amniocentesis o transfusiones. A la exposición inicial le sigue el reconocimiento del antígeno por parte del

sistema inmune. La reexposición posterior al antígeno Rh inducirá una respuesta de memoria materna con un aumento de los títulos de anticuerpos IgG específicos contra Rh. El transporte placentario activo de estos anticuerpos y la fijación a los sitios antigénicos del eritrocito fetal conducen a una hemólisis extravascular de los eritrocitos en el interior del hígado y el bazo fetales. La severidad de la hemólisis depende de la cantidad de anticuerpos maternos (11).

En 1969 la introducción de la IgG anti-D para prevenir la sensibilización materna disminuyó de manera significativa la incidencia de enfermedad hemolítica por Rh de 1/100 a 1/1000 embarazos con una mortalidad perinatal del 20 al 40% . Con el uso de las curvas de Lilley para el tratamiento de la enfermedad hemolítica del recién nacido bajo la mortalidad del 25 al 10%. Sin embargo la prevención completa de la aloinmunización no es posible. No siempre se dispone de la IgG anti D, se colocan dosis insuficientes o extemporáneas.

Se conocen más de 100 antígenos del eritrocito pero solo algunos producen enfermedad hemolítica como son el Kell, Kidd, Lutheran.

En la incompatibilidad por subgrupos, además del antígeno D, el Rh tiene otros antígenos denominados C y E que pueden potencialmente producir un cuadro hemolítico, pero juegan un papel secundario.

Se han descrito factores que sugieren la posibilidad de enfermedad hemolítica en los recién nacidos tales como historia familiar, aparición de la ictericia antes de las 24 horas de vida (precoz), aumento de los niveles de bilirrubina a una velocidad de 0.5 mg/dl/h o mayor, no descenso de los niveles a pesar de manejo con fototerapia de alta intensidad (12).

Los pacientes que no responden al manejo con fototerapia generalmente requieren exanguinotransfusión u otras terapias alternativas las cuales se describirán posteriormente.

La exanguinotransfusión no es un procedimiento inocuo. Tiene una mortalidad de 2.8 a 5.2% en recién nacidos sanos y 10-25% en pretérminos extremos. Conlleva consigo complicaciones serias no fatales en el 23.5% de las cuales 28% son secuelas permanentes o prolongadas (13-14).

Dentro de las complicaciones durante el procedimiento se encuentran bradicardia, inestabilidad hemodinámica, arritmias, trombosis, coagulopatía, hemorragia pulmonar, perforación intestinal o de vasos, apnea, cianosis, vasoespasmo, hipertensión renovascular, hipocalcemia, hiperkalemia, hipoglicemia, trombocitopenia y enterocolitis en el 5% .

A todo esto se suman las complicaciones asociadas al paso de catéteres e infecciones bacterianas y virales (15).

Existen múltiples estudios que demuestran la eficacia del manejo con inmunoglobulina intravenosa a dosis de 0.5 a 1 gr/kg en pacientes con enfermedad hemolítica severa que no responden al manejo con fototerapia intensiva o que se ubican en las zonas 4-5 o 6 de las tablas de Buthany (1-2-3-4-5-6) con una importante reducción en la necesidad de realización de exanguinotransfusión.

Los Estudios de Aplay en 1999 (4), Dagoglu en 1995 (5) y Rubo en 1993 (6) compararon el uso de inmunoglobulina acompañada de fototerapia versus fototerapia sola buscando como desenlace el requerimiento de una o mas exanguinotransfusiones encontrando (con un intervalo de confianza del 95%) un riesgo relativo de 0.36 (0.18,0.75), 0.23 (0.09,0.58) y 0.18 (0.05,0.69) respectivamente y una disminución del riesgo relativo de -0.24(-0.39,-0.09), -0.61(-0.85,-0.36) y -0.56 (-0.84,-0.28) respectivamente.

En un meta-análisis publicado en 2002 (1) en el cual se incluyen los estudios anteriores, se encontró que la aplicación de inmunoglobulina G para el manejo de ictericia secundaria a enfermedad hemolítica severa en neonatos disminuyó en forma significativa en un 72% el

riesgo de exanguinotransfusión con un NNT de 2.7. Cuando fueron necesarias también disminuyó el número de exanguinotransfusiones por paciente.

Los estudios demostraron también una reducción en el nivel máximo de bilirrubinas, el tiempo de fototerapia y de estancia hospitalaria. Hasta el momento no se han descrito efectos secundarios con el uso de inmunoglobulina.

Existen terapias aún en estudio que por el momento se consideran experimentales y de las cuales no se conocen los efectos secundarios como son el uso de metaloporfirinas las cuales disminuyen la producción de bilirrubinas por inhibir de forma competitiva la actividad de la hemooxigenasa la cual limita el catabolismo del grupo hem (16) y de clofibrato el cual es un inductor de la glucorniltransferasa.

Hipótesis:

El uso de inmunoglobulina endovenosa a dosis de 0.5 gr/kg/dosis como parte del manejo de recién nacidos con enfermedad hemolítica según los criterios establecidos por las tablas de Buthany disminuye la necesidad de realización de exanguinotransfusiones, complicaciones tempranas y la estancia hospitalaria en comparación con los pacientes en los cuales no se utiliza dicha medicación.

Hipótesis nula: El uso de inmunoglobulina endovenosa a dosis de 0.5 gr/kg/dosis como parte del manejo de recién nacidos con enfermedad hemolítica según los criterios establecidos por Buthany no tiene ningún impacto sobre la necesidad de realización de exanguinotransfusiones, estancia hospitalaria y complicaciones tempranas.

OBJETIVOS

General:

Determinar la reducción en exanguinotransfusiones, estancia hospitalaria y complicaciones tempranas en recién nacidos a término mayores de 2500 gramos de peso al nacer con enfermedad hemolítica por el uso de inmunoglobulina hiperinmune endovenosa .

Específicos:

- Comparar la incidencia de exanguinotransfusiones entre la cohorte de uso de inmunoglobulina y la cohorte de no uso de inmunoglobulina
- Comparar la estancia hospitalaria entre la cohorte de uso de inmunoglobulina y la cohorte de no uso de inmunoglobulina
- Comparar la incidencia de complicaciones entre la cohorte de uso de inmunoglobulina y la cohorte de no uso de inmunoglobulina

METODOLOGIA

Tipo y diseño general del estudio:

Estudio tipo cohorte retrospectiva en el cual se compararon dos cohortes: la primera de recién nacidos con enfermedad hemolítica severa con uso de inmunoglobulina intravenosa a dosis de 0.5 gr/kg/dosis según las recomendaciones y del manual de medicamentos para neonatos Neofax manejados de acuerdo con las indicaciones de las guías internacionales de manejo para esta patología (tablas de Buthany) implementadas en la Unidad de Recién Nacidos de un Hospital Universitario y la segunda cohorte de recién nacidos con enfermedad hemolítica severa sin la posibilidad de utilización de dicho medicamento manejados igualmente según las recomendaciones de las guías internacionales de manejo

(tablas de Buthany) para estos pacientes implementadas en dicho Hospital.

Población de referencia:

Recién nacidos a término mayores de 2500 gramos de peso al nacer con enfermedad hemolítica severa hospitalizados en la Unidad de Recién Nacidos de un Hospital Universitario .

Población blanco:

Recién nacidos que estuvieron hospitalizados en la Unidad de Recién Nacidos de un Hospital Universitario entre enero de 2003 y diciembre 2009 con diagnóstico de enfermedad hemolítica severa.

Tamaño de la muestra:

Tomando un error alfa del 5% (confiabilidad del 95%) y un error beta del 20% (poder del 80%) , una proporción de 1 expuesto histórico versus 1 no expuesto, tomando como base los Alpay (4), Dogoglu(5), Rubo(6) y Voto incluidos en el metaanálisis de Gottstein(1) :

Para la hipótesis que busco comprobar la disminución de incidencia de exanguinotransfusión, el tamaño mínimo adecuado de muestra fue de : 30: 30 pacientes por grupo .

Para demostrar una diferencia de 24 horas de hospitalización se requieren 16:16 pacientes por grupo.

Sujetos elegibles

Se establecieron 2 cohortes:

Criterios de inclusión cohorte de uso

- *Pacientes expuestos* : Uso de inmunoglobulina endovenosa como parte de su manejo

Este grupo lo constituyeron los recién nacidos a término mayores de 2500 gramos de peso al nacer con enfermedad hemolítica severa ingresados al estudio entre el 01 de enero de 2003 y el 31 de octubre de 2006

Criterios de inclusión cohorte de no uso

- *Pacientes no expuestos*: sin la posibilidad de recibir inmunoglobulina endovenosa como parte de su manejo

Este grupo lo conformaron los recién nacidos a término mayores de 2500 gramos con enfermedad hemolítica severa ingresados al estudio entre el 1 de noviembre de 2006 y el 31 de diciembre de 2009

Criterios de exclusión para las dos cohortes: pacientes con ictericia por bilirrubina directa, pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta por causas no hemolíticas, recién nacidos prematuros y menores de 2500 gramos.

Variables

Definiciones:

Criterios de inclusión: todos los neonatos a término mayores de 2500 gramos (menores de

1 mes de vida) con enfermedad hemolítica severa definida como hiperbilirrubinemia indirecta patológica acompañada por alguno de los siguientes:

Test de coombs positivo

Hematocrito <40%

Recuento de reticulocitos mayor a 8%

Velocidad de aumento de bilirrubinas > a 0.5 mg/dl/h

Frotis de sangre periférica anormal

Variables:

Independiente:

-Aplicación o no de inmunoglobulina endovenosa.

Definición operativa: *Inmunoglobulina*

- Presencia 1
- Ausencia 2

Dependientes:

-Exanguinotransfusión: procedimiento invasivo mediante el cual se realiza el recambio del doble de la volemia del recién nacido (160 cc/kg) a través de una o dos vías centrales (umbilicales o periférica) con el fin de remover la bilirrubina sérica al igual que los anticuerpos maternos causantes de la hemólisis circulantes.

Definición operativa: *Exanguinotransfusión*

- Presencia 1
- Ausencia 2

- Estancia Hospitalaria: número de días transcurridos desde el ingreso del paciente a la

unidad de recién Nacidos hasta su egreso

Definición operativa: *Estancia hospitalaria*

- Número absoluto en días

- Complicaciones: sintomatología o estados clínicos no esperados por la patología de base y que no se encuentran relacionados directamente con la enfermedad sino con los procedimientos realizados. A continuación se describen algunas de las complicaciones mas frecuentes

Definición operativa: *Complicaciones*

- Presencia 1
- Ausencia 2

Hipocalcemia: nivel de calcio total sérico menor a 7.0 mg/100ml

Hipercalemia: nivel de potasio sérico mayor o igual a 6 mEq/l

Inestabilidad hemodinámica: presencia de taquicardia entendiéndose por la misma frecuencias cardíacas sostenidas iguales o mayores a 180 latidos por minuto, tensiones arteriales por debajo del percentil 10 de lo esperado para la edad gestacional y el peso o mayores al percentil 90 de lo esperado para la edad gestacional y peso, requerimiento de soporte inotrópico o de agentes antihipertensivos, arritmias.

Enterocolitis: presencia de sintomatología gastrointestinal inespecífica (vómitos, diarrea, sangrado rectal, residuos gástricos, distensión abdominal, acompañada o no de cambios radiológicos inespecíficos (distensión de asas o de la cámara gástrica, edema de pared, asa fija) o específicos (neumatosis intestinal , gas en porta o neumoperitoneo). Según la severidad puede presentarse compromiso sistémico y alteraciones en los paraclínicos sugestivos de proceso inflamatorio severo.

Variables de Confusión:

-Nivel de bilirrubinas al ingreso: valor de bilirrubinas al ingreso a hospitalización expresado en mg/dl.

Definición operativa: *Nivel de bilirrubinas al ingreso*

- Valor en mg/dl

- Nivel máximo de bilirrubinas: valor máximo alcanzado de bilirrubinas para cada paciente expresado en mg/dl

Definición operativa: *Nivel máximo de bilirrubinas*

- Valor en mg/dl

- Zona máxima de riesgo: las zonas de riesgo son las establecidas por las tablas de Buthany (ver anexo 1) en las que se encuentra sobre el eje de X las horas de vida y sobre el eje de y el valor de las bilirrubinas séricas. Van desde la zona 1 de riesgo hasta la 6B y de acuerdo a la zona en la que se encuentre el paciente se sugiere una conducta determinada a seguir.

Definición operativa: *Zona máxima de riesgo*

- Número absoluto de 1 a 6

-Edad gestacional: edad postconcepcional establecida al nacimiento por la escala de BALLARD expresada en semanas

Definición operativa: *edad gestacional*

- Número absoluto en semanas

-Edad cronológica: edad postnatal expresada en horas

Definición operativa: *edad cronológica*

- Número absoluto en horas

-Tiempo de fototerapia: tiempo de manejo con lámpara de fototerapia expresado en días.

Definición operativa: *tiempo de fototerapia*

- Número absoluto en días

-Incompatibilidad Rh: recién nacido con antígeno rhesus (Rh positivo) hijo de madre sin el antígeno rhesus (Rh negativa)

Definición operativa: *incompatibilidad Rh*

- Presencia 1
- Ausencia 2

-Incompatibilidad ABO: recién nacido con grupo sanguíneo A o B hijo de madre con grupo sanguíneo O

Definición operativa: *incompatibilidad ABO*

- Presencia 1
- Ausencia 2

Tabla 1. Definición y operacionalización de las variables de estudio

Variable	Definición operacional	Escala categoría o	Escala operacional	Relación entre variables
<i>Inmunoglobulina</i>	Aplicación o no de inmunoglobulina endovenosa a dosis de 0.5 a 1 mg/kg	Nominal dicotómica	Presencia 1 Ausencia 2	Independiente
<i>Exanguinotransfusión</i>	Realización o no de procedimiento invasivo mediante el cual se realiza el recambio del doble de la volemia del recién nacido (160 cc/kg) a través de una o dos vías centrales (umbilicales o periférica) con el fin de remover la bilirrubina sérica al igual que los anticuerpos maternos causantes de la hemólisis circulantes	Nominal dicotómica	Presencia 1 Ausencia 2	Dependiente
<i>Estancia hospitalaria</i>	Expresión numérica del número de días transcurridos desde el ingreso del paciente a la unidad de recién Nacidos hasta su egreso	Cuantitativa discreta	Número absoluto en días	Dependiente

<i>Complicaciones</i>	Aparición o no de sintomatología o estados clínicos no esperados por la patología de base y que no se encuentran relacionados directamente con la enfermedad sino con los procedimientos realizados.	Nominal dicotómica	Presencia 1 Ausencia 2	Dependiente
<i>Nivel de bilirrubinas al ingreso</i>	Expresión numérica del valor de bilirrubinas al ingreso a hospitalización expresado en mg/dl.	Cuantitativa continua	Valor en mg/dl	Dependiente
<i>Nivel máximo de bilirrubinas</i>	Expresión numérica del valor máximo alcanzado de bilirrubinas para cada paciente expresado en mg/dl	Cuantitativa continua	Valor en mg/dl	Dependiente
<i>Zona máxima de riesgo</i>	Expresión numérica de la zona establecida por las tablas de Buthany (ver anexo2) en las que se encuentra sobre le eje de X las horas de vida y sobre el eje de y el valor de las bilirrubinas séricas. Van desde la zona 1 de riesgo hasta la 6B y de acuerdo a la zona en la que se encuentre el paciente se sugiere una conducta determinada a seguir.	Cuantitativa discreta	Número absoluto de 1 a 6	Dependiente
<i>Edad gestacional</i>	Edad postconcepcional establecida al nacimiento por la escala de BALLARD expresada en semanas	Cuantitativa discreta	Número absoluto en semanas	Dependiente
<i>Edad cronológica</i>	Edad postnatal expresada en horas	Cuantitativa discreta	Número absoluto en horas	Dependiente
<i>Tiempo de fototerapia</i>	Tiempo de manejo con lámpara de fototerapia expresado en días.	Cuantitativa discreta	Número absoluto en días	Dependiente
<i>Incompatibilidad Rh</i>	Recién nacido con antígeno rhesus (Rh positivo) hijo de madre sin el antígeno rhesus (Rh negativa)	Nominal dicotómica	Presencia 1 Ausencia 2	Dependiente
<i>Incompatibilidad ABO</i>	Recién nacido con grupo sanguíneo A o B hijo de madre con grupo sanguíneo O	Nominal dicotómica	Presencia 1 Ausencia 2	Dependiente

Técnicas y procedimiento para la recolección de información

La investigadora principal revisó todas las historias clínicas de los recién nacidos a término mayores de 2500 gramos con enfermedad hemolítica severa que fueron hospitalizados en la unidad de Recién Nacidos de un Hospital Universitario desde enero de 2006 hasta diciembre de 2009 previa aprobación del protocolo por parte de la Universidad del Rosario (anexo 3) y presentación y aprobación del proyecto por parte del comité de investigaciones y verificación del departamento de Pediatría del Hospital San Ignacio, el cual no encontró limitaciones éticas para la realización del mismo. (anexo 4).

Se solicitó la lista de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Recién Nacidos en cuidado intensivo cuyos diagnósticos contuvieran los códigos CIE 10 : P589 Ictericia neonatal debida a hemólisis excesiva sin otra especificación, P588 Ictericia neonatal debida a hemólisis excesivas especificadas, P551 Incompatibilidad abo del feto y del recién nacido, P550 Incompatibilidad Rh del feto y del recién nacido al departamento de estadística de la institución. Con esta información se procedió a la revisión de todas las historias clínicas en busca de los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión para el estudio y se recolectó la información. Las historias entre 2005 y 2009 se revisaron por medio electrónico y las anteriores se revisaron directamente en estadística en microfilmaciones o en papel. Las historias que no se encontraron se excluyeron por no poder corroborar la información.

Instrumentos a utilizar

Se recolectó la información en el formato (anexo 5) y los datos fueron posteriormente organizados en tablas de Excel con las variables anotadas anteriormente, para ser finalmente analizados.

Métodos para el control de calidad de los datos (control de sesgo y error)

La investigadora principal revisó las historias clínicas y reprodujo fielmente la información allí contenida. En caso de duda, ella misma regresó a la historia clínica para aclarar los datos. Las historias que no se encontraron fueron excluidas por no poder corroborar la información. Como se mencionó anteriormente, se recolectaron datos de todos los recién nacidos que cumplieron los criterios para enfermedad hemolítica que fueron hospitalizados en la Unidad de Recién Nacidos en cuidado intensivo de acuerdo a las guías implementadas en la unidad las cuales no se modificaron durante el período de tiempo estudiado y manejados de igual manera de acuerdo a las tablas de Buthany (tampoco se han modificado) por el mismo equipo humano el cual se ciñe a dichos manejos.

Plan de análisis de los resultados :

En la primera cohorte con la intervención (aplicación de inmunoglobulina hiperinmune) y la segunda sin la intervención (no aplicación de inmunoglobulina), en los desenlaces exanguinotransfusiones y complicaciones, se estableció la incidencia o probabilidad en cada una de las cohortes y se comparó el resultado mediante el riesgo por medio del cálculo del riesgo relativo y sus respectivos intervalos de confianza (95%). También la asociación con la prueba de Ji-cuadrado de Pearson para establecer la independencia de las variables o el test exacto de Fisher (valores esperados < 5).

En la estancia hospitalaria se evaluó la normalidad entre las cohortes con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk y la homogeneidad de varianzas mediante el test de Levene, en caso de cumplirse estos supuestos se utilizara la prueba T-student para grupos independientes y de no cumplimiento la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

Aspectos éticos

Se respetó la privacidad, no se utilizaron nombres propios en cumplimiento de la declaración de Helsinki. Este es un estudio sin riesgo de acuerdo a la declaración 6480.

Cabe anotar que el diseño ideal para la realización de este estudio sería un ensayo clínico controlado aleatorizado, sin embargo en nuestro medio es imposible realizarlo en este momento debido a las consideraciones legales ya anotadas anteriormente. Además, ante la evidencia de los estudios enunciados en el marco teórico en cuanto a la efectividad del uso de la inmunoglobulina intravenosa como parte del manejo de los recién nacidos con enfermedad hemolítica (terapia aprobada internacionalmente) pienso que no sería éticamente viable en el sentido de no ofrecérsela a un grupo de pacientes existiendo evidencia de su utilidad.

Cronograma

Noviembre 2009 a Febrero de 2010: recolección de datos.

Marzo de 2010 análisis de los mismos.

Abril de 2010 preparación del documento para entrega.

Resultados:

Para la realización de este estudio se tomaron 2 cohortes de recién nacidos a término mayores de 2500 gramos hospitalizados en cuidados intensivos de la Unidad de Recién Nacidos de un Hospital Universitario entre enero de 2003 y diciembre de 2009 con enfermedad hemolítica diagnosticada según los criterios anotados anteriormente en este estudio. El manejo de estos pacientes se realizó de acuerdo a las guías de práctica clínica

de la Unidad las cuales no fueron modificadas durante el período estudiado y a las cuales se acoge todo el personal que allí labora. Se excluyeron los recién nacidos prematuros y menores de 2500 gramos porque este grupo de pacientes suele presentar patologías asociadas (diferentes a la enfermedad hemolítica) inherentes a su condición de bajo peso o prematuridad las cuales sesgarían desenlaces a medir como la estancia hospitalaria y complicaciones tempranas como la enterocolitis. La cohorte 1 estuvo constituida por 42 pacientes los cuales recibieron inmunoglobulina hiperinmune a dosis de 0.5 gr/kg/dosis (100%) para su manejo y la cohorte 2 la constituyeron 48 pacientes los cuales no recibieron dicho medicamento. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a género o peso al nacer. Los demás parámetros demográficos se describen a continuación: (edad gestacional, edad cronológica, incompatibilidad de grupo ABO y/o incompatibilidad Rh).

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento (con inmunoglobulina) y el control (sin inmunoglobulina) con respecto a la edad gestacional con una media de $39,02 \pm 1.07$ semanas para el grupo con inmunoglobulina vs. $38,6 \pm 1.07$ semanas en el grupo sin inmunoglobulina ($p=0.072$, Test de Mann Whitney). Las medianas fueron de 39,0 semanas para ambos grupos.

En cuanto a la edad cronológica al ingreso no se encontraron diferencias en el grupo de tratamiento con una media de $29,43 \pm 25,17$ horas versus $36,25 \pm 38,07$ horas en el grupo sin tratamiento, las medianas fueron de 20,5 y 24,0 horas respectivamente ($p=0.165$, Test de Mann Whitney).

No se encontraron diferencias entre las 2 cohortes con respecto al riesgo por incompatibilidad de grupo ABO, con 85.7% versus 83.3% (RR= 1.029 IC 0.862-1.227, $p=0.756$) así como tampoco para la incompatibilidad Rh, con 19.0% versus 29.2% (RR= 0.65 IC 0.304-1.401, $p=0.265$).

El nivel de bilirrubinas de ingreso ($p=0.068$, Test de Mann Whitney) al igual que el nivel máximo de bilirrubinas ($p=0.046$, Test de Mann Whitney) fue mayor en el grupo sin inmunoglobulina que en el grupo con inmunoglobulina.

Tabla 2. *Medidas descriptivas edad gestacional, edad cronológica, nivel de bilirrubinas de ingreso, nivel máximo de bilirrubinas*

inmunoglobulina		edad gestacional	edad cronologica	bilirr,ingreso	nivel max, Bilirrubinas
Con	Media	39,02	29,43	11,464	12,152
	N	42	42	42	42
	Desv. típ.	1,070	25,171	4,4711	4,5346
	Mediana	39,00	20,50	10,050	11,250
Sin	Media	38,60	36,25	13,242	14,031
	N	48	48	48	48
	Desv. típ.	1,067	38,079	5,0082	4,7339
	Mediana	39,00	24,00	12,700	13,650
Total	Media	38,80	33,07	12,412	13,154
	N	90	90	90	90
	Desv. típ.	1,083	32,700	4,8218	4,7112

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la zona máxima de riesgo alcanzada en los 2 grupos con medias de 4.00 ± 0.883 para el grupo con inmunoglobulina y 4.04 ± 0.922 para el grupo sin inmunoglobulina y mediana de 4 para ambas cohortes ($p=0.725$, Test de Mann Whitney).

En cuanto a la realización de exanguinotransfusiones se encontró que el grupo con inmunoglobulina se requirió 2,4% y en el grupo sin inmunoglobulina 8,3%, sin mostrar diferencias significativas (RR=0.286, IC 95%:0.033, 2.457, p=0.225)

Los efectos secundarios tuvieron un comportamiento igual con 2,4% en el grupo con inmunoglobulina y 8,3 % en el grupo sin inmunoglobulina (RR= 0.286 , IC 95% 0.033, 2.457, p=0.225)

La estancia hospitalaria fue mayor en el grupo sin inmunoglobulina con una media de 5,9± 5.54 días y mediana de 4 días que en el grupo con inmunoglobulina con una media de 3,71± 1.95 días y una mediana de 3.0 días (p=0.002, Test de Mann Whitney).

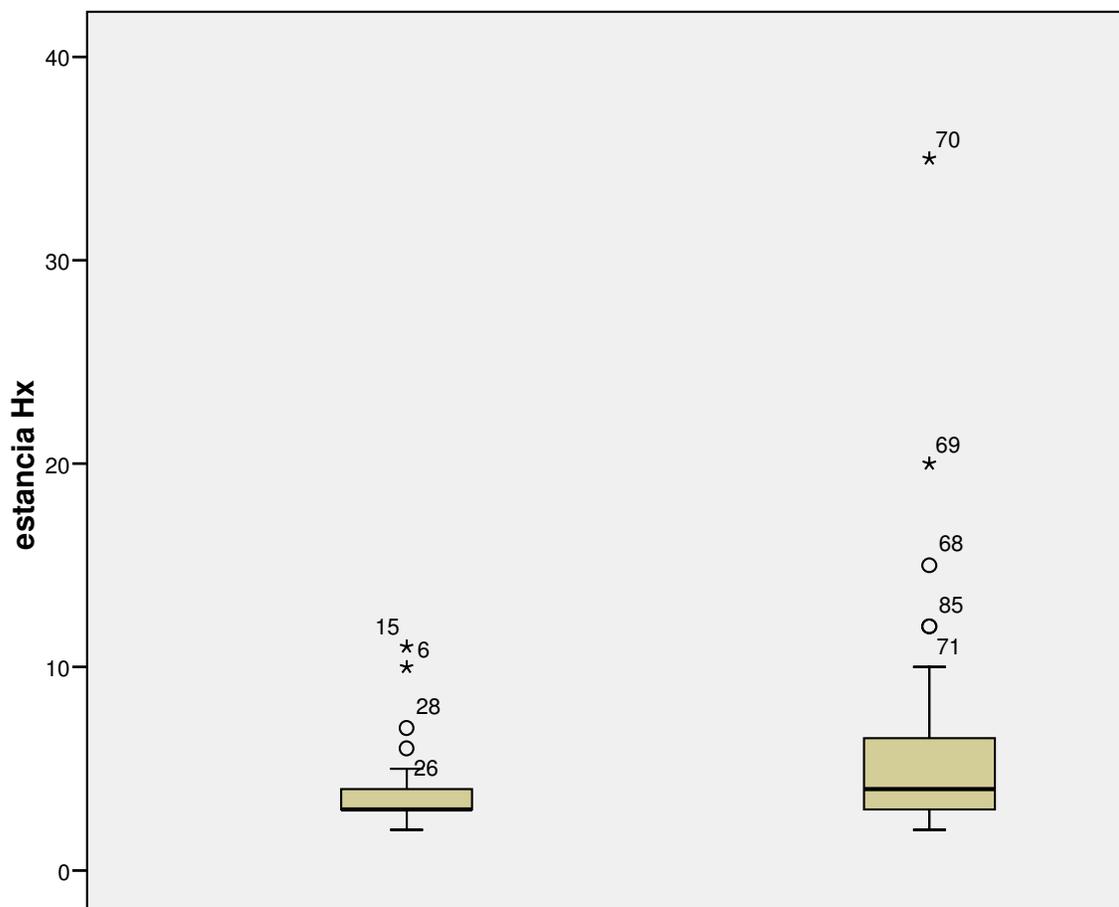


Figura 1. *Estancia hospitalaria (en días). En el gráfico de la izquierda se encuentra la estancia hospitalaria del grupo con inmunoglobulina y a la derecha el grupo sin inmunoglobulina*

La duración de la fototerapia también fue mayor en el grupo sin inmunoglobulina con medias de 4.10 ± 1.56 días y mediana de 4 días con respecto al grupo con inmunoglobulina en el cual se encontraron medias de 3.52 ± 1.53 días con mediana de 3 días ($p=0.022$, Test de Mann Whitney).

Discusión:

Todos los pacientes incluidos en este estudio fueron neonatos a término con peso mayor a 2500 gramos al nacer con enfermedad hemolítica secundaria a incompatibilidad de grupo ABO y/o Rh los cuales se trataron de igual manera (de acuerdo a las recomendaciones de las tablas de Buthany) por el mismo grupo de personas y con los mismos criterios, siguiendo las mismas guías las cuales no fueron modificadas en el período de tiempo estudiado y a las cuales se ciñe el personal que trabaja en dicha unidad. Se utilizaron para ambos grupos lámparas de fototerapia de luz azul con adecuadas longitudes de onda. Sin embargo no se tuvo disponibilidad de sábanas de fototerapia para la realización de fototerapia intensiva. Las dosis de inmunoglobulina utilizadas fueron 0.5 gr/kg/dosis para el grupo que la recibió.

Los pacientes seleccionados para este estudio tuvieron edades gestacionales similares con una media de $39,02 \pm 1.07$ semanas para el grupo con inmunoglobulina versus $38,6 \pm 1.07$ semanas en el grupo sin inmunoglobulina ($p=0.072$, Test de Mann Whitney) con una mediana de 39,00 semanas para los 2 grupos. Se encontraron diferencias entre el grupo de pacientes sin inmunoglobulina y el grupo con inmunoglobulina en cuanto al nivel de

bilirrubinas de ingreso y el nivel máximo de bilirrubinas siendo mayores en el grupo sin inmunoglobulina. Sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la zona máxima de riesgo alcanzada en los dos grupos que en últimas es el determinante de la severidad y del tipo de intervención recomendada a seguir según las guías para el manejo de la enfermedad hemolítica neonatal. Esto se traduce en que las diferencias encontradas en los niveles de bilirrubinas de ingreso y el nivel máximo alcanzado de bilirrubinas no tienen un impacto directo sobre los resultados obtenidos en cuanto a los desenlaces observados (exanguinotransfusiones, estancia hospitalaria y complicaciones).

En el metaanálisis publicado por Gottstein (1) se demostraron reducciones estadísticamente significativas en cuanto a estancia hospitalaria, necesidad de exanguinotransfusiones y complicaciones en los neonatos con enfermedad hemolítica debida a incompatibilidad de grupo ABO y/o Rh en los pacientes tratados con inmunoglobulina intravenosa y fototerapia en comparación a los pacientes que recibieron únicamente fototerapia. En dicho estudio se encontró que la aplicación de inmunoglobulina hiperinmune para el manejo de ictericia secundaria a enfermedad hemolítica severa en neonatos disminuyó en forma significativa en un 72% el riesgo de exanguinotransfusión con un NNT de 2.7. En los estudios de Aplay en 1999 (4), Dagoglu en 1995 (5) y Rubo en 1993 (6) compararon el uso de inmunoglobulina acompañada de fototerapia vs fototerapia sola buscando como desenlace el requerimiento de una o más exanguinotransfusiones encontrando en estos estudios un riesgo relativo de 0.36 (IC 95%: 0.18,0.75), 0.23 (IC 95%: 0.09,0.58) y 0.18 (IC 95%: 0.05,0.69) respectivamente y una disminución del riesgo relativo de -0.24(IC 95%:-0.39,-0.09), -0.61(IC 95%:-0.85,-0.36) y -0.56 (IC 95%:-0.84,-0.28) respectivamente. Los estudios demostraron también una reducción en el nivel máximo de bilirrubinas, el

tiempo de fototerapia y de estancia hospitalaria. En la mayoría de los estudios encontrados no se han descrito efectos secundarios con el uso de inmunoglobulina. (1-4-5-6). Sin embargo existe controversia sobre la asociación de la aplicación de inmunoglobulina endovenosa y enterocolitis necrotizante (17).

En el presente estudio se encontró una tendencia a la reducción de las exanguinotransfusiones al igual que de las complicaciones en el grupo tratado con inmunoglobulina el cual requirió 2,4% y el grupo sin inmunoglobulina en el cual se requirió un 8,3%, aunque sin mostrar diferencias significativas (RR=0.286, IC 95%:0.033, 2.457, p=0.225).

Vale la pena resaltar la igualdad de los resultados obtenidos en número de exanguinotransfusiones y complicaciones. En el presente estudio no se presentaron efectos secundarios al uso de la inmunoglobulina. En la literatura existe discrepancia en cuanto a la asociación entre la aplicación de inmunoglobulina a pacientes con enfermedad hemolítica y enterocolitis necrotizante (1-4-5-6-17)

La estancia hospitalaria fue más corta en el grupo que recibió inmunoglobulina con una media de $3,71 \pm 1,95$ días y una mediana de 3.0 días que en el grupo sin inmunoglobulina con una media de $5,9 \pm 5,54$ días y mediana de 4 días que en el grupo con inmunoglobulina (p=0.002, Test de Mann Whitney), con significancia estadística. La literatura reporta resultados similares: Alpay (4) encontró una media de $4,52 \pm 1,45$ días en el grupo que recibió inmunoglobulina versus $5,50 \pm 1,83$ días (p<0.005) y Voto reporto $8,00 \pm 3,00$ días versus $14,00 \pm 10,00$ días (p<0.005).

La duración de la fototerapia fue mayor en el grupo sin inmunoglobulina con una de media de $4,10 \pm 1,56$ días respecto al grupo con inmunoglobulina con media de $3,52 \pm 1,53$ días .

Alpay (4) encontró resultados similares con media de 4.45 ± 1.60 días en el grupo control versus 3.52 ± 1.22 días para el grupo que recibió inmunoglobulina ($p=0.0007$).

No se encontraron diferencias entre las 2 cohortes con respecto al riesgo por incompatibilidad de grupo ABO así como tampoco para la incompatibilidad Rh.

LIMITANTES

Este estudio tuvo como limitante principal el hecho de haber sido retrospectivo (por las razones descritas anteriormente) y el hecho de haber comparado las dos cohortes en diferentes periodos de tiempo lo cual pudo alterar los resultados. Sin embargo, cabe recordar nuevamente que las características de las 2 cohortes fueron similares y que los pacientes fueron tratados bajo los mismos criterios (no hubo cambios en los protocolos de manejo en el período estudiado) y por el mismo grupo de profesionales por lo que es de esperar que la diferencia en los períodos de tiempo no debería cambiar los resultados obtenidos. La única diferencia entre los grupos fue la disponibilidad o no de la inmunoglobulina.

Se encontraron resultados con tendencia a la reducción con el uso de la inmunoglobulina como la exanguinotransfusión y las complicaciones tempranas los cuales están comprobados en la literatura (1-4-5-6) lo que podría explicarse por un tamaño de muestra insuficiente el cual no fue posible aumentar pues a mediados del 2009 se cambiaron las guías de manejo en la unidad de Recién Nacidos en la cual se realizó el estudio y se tomaron como referencia los nuevos normogramas de Buthany que toleran niveles más elevados de bilirrubinas antes de realizar exanguinotransfusiones o de aplicar inmunoglobulina.

RECOMENDACIONES

Analizando los resultados obtenidos en este estudio se recomienda el uso de la inmunoglobulina endovenosa para el manejo de la enfermedad hemolítica en recién nacidos ya que en el grupo tratado con dicho medicamento se redujo de manera significativa la estancia hospitalaria y la duración de la fototerapia, además de una tendencia a la reducción de las exanguinotransfusiones y de las complicaciones. Se recomienda realizar un próximo estudio prospectivo tipo ensayo clínico con un mayor tamaño de muestra y si es posible también un estudio con análisis de costos para ratificar la conveniencia del uso de dicha intervención.

CONCLUSIONES

El uso de inmunoglobulina hiperinmune en el manejo de recién nacidos con enfermedad hemolítica severa reduce de manera significativa la estancia hospitalaria y la duración de la fototerapia y además tiene una tendencia a reducir la necesidad de realización de exanguinotransfusiones y los efectos secundarios tempranos.

BIBLIOGRAFIA

1. Gottstein R, Cooke R.W.I. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch.Dis.Child.: Fetal and Neonatal Edition*. 2003; 88:F6-F10
2. Hammerman C. Intravenous immune globulin in neonatal ABO Isoimmunization: Factors associated with clinical efficacy. *Biol Neonato*. 1996;70:69-74
3. Liley H., Alcock GS. Meta análisis: Infusión de inmunoglobulinas para la ictericia hemolítica isoimmune en neonatos. *Cochrane Review*, sigue 3,200211.
4. Alpay F, Sarici Sü, Okutan V, Erdem G, Ozcan O, Gokcay E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. *Acta Paediatr* 1999;88(2): 216-219
5. Dagoglu T, Ovali F, Samanci N, Bengisu E. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rhesus haemolytic disease. *J Int Med Res*. 1995;23 (4) 264-71
6. Rübo J, Albrecht K, Laseh P, Laufkötter E, Leititis J, Marsan D, et. Al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Paediatr*. 1993;122(5pt1):833-4
7. Buthany VK, Johnson L. Pilot Kernicterus Registry . *Neoreviews*. 2003;4(2):e30
8. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill Newborns. *Pediatrics*. 1997; 99(5): e7
9. Gomella L, *Neonatología*. 2003: 384-385
10. Gomella, L, *Neonatología*. 2003: 371-372
11. American Academy of Pediatrics. Management of Hyperbilirubinemia in the Healthy Term Newborn. *Pediatrics* 1994; 94:559
12. Hoyos A, *Guías de manejo Unidad Recién Nacidos*.2003: 12-3520.
13. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J of Pediatrics*. 2004: 626-63116.
14. Keenan W, Novak K, Sutherland J, Bryla D, Fetterly K. Morbidity and Mortality Associated with Exchange Transfusion. *Pediatrics*1985;75:417-441
15. Schreiber GB. The risk of the transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med*. 1996;334:1685-1690
16. Martínez JC, García HO. Control de hiperbilirubinemia severa en RNAT con Sn-Mesoporphyrina. *Pediatrics*. 1999;103(1): 1-5
17. Intravenous Immunoglobulin and Necrotizing Enterocolitis in Newborns Figueras-Aloy J, Rodríguez-Miguélez j, Iriondo-Sanz M, Salvia-Roiges M, Mussons F. With Hemolytic Disease. *Pediatrics* 2010;125: 139-144 (doi:10.1542/peds.2009-0676)
18. Johnson L. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J of Pediatrics*. 2002;140(4): 396-402
19. Voto L.S, Sexer H, Ferreiro G, Tavošnanska J, Orti J, Mathet ER, Marguilies M. Neonatal administration of high-dose intravenous immunoglobulin in rhesus hemolytic disease. *J Perinat Med*. 1995; 23(6): 443-51
20. Steiner L, Bizarro M, Ehrenkranz R, Gallagher P. A Decline in the Frequency of Neonatal Exchange Transfusion and its Effect on Exchange-Related Morbidity and Mortality. *Pediatrics*. 2007; 120:27-32
21. Ruud Th, Kernicterus: an international perspective. *Semin Neonatol*. 2002; 7:103-109
22. Smits-Wintjens V, Walther F, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long- term outcome. *Seminars in fetal and*

neonatal Medicine. 2008; 13:265-271

23. Wenberg R, Ahlfors Ch, Bhutani V, Johnson I, Shapiro S. Toward Understanding Kernicterus: A Challenge to Improve the Management of Jaundiced Newborns. *Pediatrics*. 2006; 117:474-485

24. Subcommittee on Hyperbilirrubinemia. Management of Hyperbilirrubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2004;114: 297-316

25. Kaplan M, Hammerman C. American Academy of Pediatrics guidelines for detecting neonatal hyperbilirrubinaemia and preventing kernicterus. *Arch.Dis.Child. Fetal Neonatal*. 2004; 90: F448-F449

26. Manning D. American Academy of pediatrics guidelines for detecting neonatal hyperbilirrubinaemia and preventing kernicterus. *Arch.Dis.Child*. 2009:F450-F451

27. Provisional committee on quality improvement and subcommittee on hiperbilirrubinemia. Practice Parameter: Management of Hyperbilirrubinemia in the Healty Term Newborn. *Pediatrics*. 1994;94(4): 558-566

28. Bhutani VK, Johnson LH, Maiseis J, Newman TB, Phibbs C, Stark AR, Yeargin-Allsopp M. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol*. 2004;24(10): 650-62

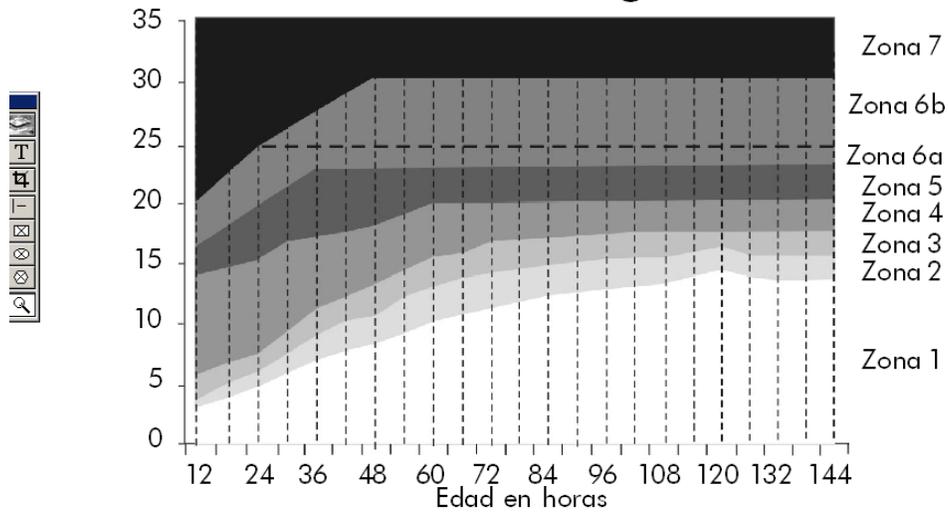
29. Bowman J. The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. *Semin Perinatol* 1997;21(1): 39-44

30. Monpoux F, Dageville C, Maillotte A.M, De Smet S, Casagrande F, Boutte P. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses et ictere neonatal jaundice due to red blood cell alloimmunization. *Archives de Peditre* . 2009:1-8

31. Murray N, Roberts I. Haemolytic disease in the newborn. *BMJ*. 2009: F83-F87

Anexo 1. Normograma de Buthany

Neonatos a término > 2.500 g



Zona	Hemolítica	Bilis	No-Hemolítica	Bilis
1	Seguir hasta disminuir x 2	q 12-24°	Observar	prn
2	Considere fototerapia	q 12°	Seguir hasta disminuir x 1	q 24°
3	Fototerapia	q 12°	Considere fototerapia	q 12-24°
4	Foto de alta intensidad > considerar IVIG	q 8-12°	Considere fototerapia	q 12-24°
5	Foto de alta intensidad > IVIG > considere exanguino	q 6-8°	Fototerapia	
6 a	Foto de alta intensidad > IVIG > exanguino	q 4-8°	Foto de alta intensidad	q 8-12°
6 b	Exanguino		> considere exanguino	q 6-12°
7	Exanguino	q 4-8°	Exanguino	q 4-8°

Gráfico 1. Opciones terapéuticas para infantes a término > 2.500 g.

Factores de riesgo: historia de enfermedad hemolítica, presencia de hemólisis, policitemia; sangrado gastrointestinal o de otra fuente, deglución de sangre materna, hematoma, obstrucción intestinal, signos y síntomas de sepsis, hipotiroidismo o galactosemia.

Considere → si el infante está enfermo, la bilirrubina está en aumento (> 0,5 mg/dL/hr) a pesar de la terapia o cerca del borde de la zona superior.

PTX → Inicie fototerapia

PTX-M → Maximizar área de superficie cutánea expuesta, e intensidad y longitud de onda de la fuente de luz.

IVIG → 500 mg/kg/dosis de inmunoglobulina en dos a cuatro horas, se puede repetir cada 12 horas x 3 dosis, sólo indicada si hay hemólisis mediada por anticuerpos, por ejemplo: sensibilización ABO o Rh.

Anexo 2. Resolución INVIMA

MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS
INVIMA

COMISIÓN REVISORA

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos.

Acta 30/2006

Fecha: 24 de octubre de 2006.

Hora: 8:00 a.m.

Lugar: Sala de Reuniones del INVIMA.

Elaboración: Judith del Carmen Mestre Arellano, Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos

ORDEN DEL DIA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Asistieron a la reunión los doctores:

Jesualdo Fuentes González

Gustavo Isaza Mejía

Roberto Lozano Oliveros

Jorge Olarte Caro

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el inserto.

2.5.24 ENDOBULIN S/D

Expediente: 19926090

Radicado: 6034040 del 11 de septiembre de 2006.

Interesado: Laboratorios Baxter S.A.

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Composición: Cada vial contiene 500mg de inmunoglobulina G funcionalmente intacta.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de enfermedades virales y agudas, en el síndrome carencial de anticuerpos; profilaxis y tratamiento de la hepatitis viral A y B.

Síndrome de deficiencia de anticuerpos congénita y adquirida, púrpura trombocitopénica idiopática, terapia de reemplazo para prevenir infecciones en pacientes con síndrome de deficiencia. Inmunodeficiencia secundaria a trasplantes de médula ósea, SIDA pediátrico y leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Guillán Barré, aborto recurrente y sepsis neonatal

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a la gammaglobulina. No deben aplicar vacunas de virus vivos sino hasta 6 semanas después de la inyección de inmunoglobulina.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora revisión y aprobación del inserto para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el inserto. 2.5.25 ENDOBULIN S/D

Expediente: 19932915

Radicado: 6034040 del 11 de septiembre de 2006.

Interesado: Laboratorios Baxter S.A.

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Composición: Cada vial contiene 10000mg de inmunoglobulina G funcionalmente intacta como contenido de proteínas del plasma.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de enfermedades virales y agudas, en el síndrome carencial de anticuerpos; profilaxis y tratamiento de la hepatitis viral A y B síndrome de deficiencia de anticuerpos congénita y adquirida, púrpura trombocitopénica idiopática, terapia de reemplazo para prevenir infecciones en pacientes con síndrome de deficiencia. Inmunodeficiencia secundaria a trasplantes de médula ósea, SIDA pediátrico y leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Guillán Barré, aborto recurrente y sepsis neonatal

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a la gammaglobulina. No deben aplicar vacunas de virus vivos sino hasta 6 semanas después de la inyección de inmunoglobulina.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora revisión y aprobación del inserto para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el inserto.

2.5.26 ENDOBULIN S/D

Expediente: 19932916

Radicado: 6034040 del 11 de septiembre de 2006.

Interesado: Laboratorios Baxter S.A.

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Composición: Cada vial contiene 2500mg de inmunoglobulina G funcionalmente intacta como contenido de proteínas del plasma.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de enfermedades virales y agudas, en el síndrome carencial de anticuerpos; profilaxis y tratamiento de la hepatitis viral A y B síndrome de deficiencia de anticuerpos congénita y adquirida, púrpura trombocitopénica idiopática, terapia de reemplazo para prevenir infecciones en pacientes con síndrome de deficiencia. Inmunodeficiencia secundaria a trasplantes de médula ósea, SIDA pediátrico y leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Guillán Barré, aborto recurrente y sepsis neonatal

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a la gammaglobulina. No deben aplicarse vacunas de virus vivos sino hasta 6 semanas después de la inyección de inmunoglobulina.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora revisión y aprobación del inserto para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el inserto.

2.5.27 ENDOBULIN S/D

Expediente: 19932917

Radicado: 6034040 del 11 de septiembre de 2006.

Interesado: Laboratorios Baxter S.A.

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Composición: Cada vial contiene 5000mg de inmunoglobulina G funcionalmente intacta como contenido de proteínas del plasma.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de enfermedades virales y agudas, en el síndrome carencial de anticuerpos; profilaxis y tratamiento de la hepatitis viral A y B síndrome de deficiencia de anticuerpos congénita y adquirida, púrpura trombocitopénica idiopática, terapia de reemplazo para prevenir infecciones en pacientes con síndrome de deficiencia. Inmunodeficiencia secundaria a trasplantes de médula ósea, SIDA pediátrico y leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Guillán Barré, aborto recurrente y sepsis neonatal.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a la gammaglobulina. No deben aplicarse vacunas de virus vivos sino hasta 6 semanas después de la inyección de inmunoglobulina.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora revisión y aprobación del inserto para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el inserto.

Dada en Bogotá D.C a los (17) días del mes de noviembre de 2006.

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO

Subdirectora de Medicamentos y Productos Biológicos

Secretaria Ejecutiva de la Comisión Revisora Sala Especializada de Medicamentos

Anexo 3. Aprobación protocolo de investigación Universidad del Rosario

De:  **Johnny Beltran** (jabeltra@urosario.edu.co)
Enviado: martes, 28 de julio de 2009 06:47:14 p.m.
jmendieta@hotmail.com; sigooscar.md@hotmail.com; maryaches@hotmail.com;
cpjaimesc@gmail.com; alexandra181@gmail.com; bertolotto74@hotmail.com;
juanpasalgado14@gmail.com; gilbermesa@hotmail.com; marianacab@gmail.com;
Para: peritas70@hotmail.com; einmal66@hotmail.com; alexajim22@hotmail.com;
rositahila@hotmail.com; mayepra@hotmail.com; monicaramirezgonzalez@yahoo.com.ar;
kadhabra@gmail.com; oliverdi16@yahoo.com; carolinadiago@yahoo.com;
crabecito@hotmail.com; drrodriguez@unal.edu.co
'Angela Maria Gutierrez' (amgutier@urosario.edu.co); 'ALberto Velez'
CC: (alberto.velez@urosario.edu.co); 'Alejandra Salcedo'
(alejandra.salcedo@urosario.edu.co)

Estimados Doctores:

MENDIETA GÓMEZ	JOHANNA LUCIA	ANESTESIOLOGÍA
SILVA GOMEZ	OSCAR ALBERTO	ANESTESIOLOGÍA
SOLANO COCA	MARIA ELENA	ANESTESIOLOGÍA
JAIMES CASTELLANOS	CLAUDIA PATRICIA	CARDIOLOGÍA
SÁNCHEZ MONROY	JENNY ALEXANDRA	CIRUGÍA GENERAL
BERTOLOTTO CEPEDA	ANA MARIA	NEONATOLOGÍA
SALGADO CARDOZO	JUAN PABLO	NEUROCIROLOGÍA
MEZA BEJARANO	LUIS YILBER	NEUROLOGÍA
CABRERA PEREZ	MARIANA	OFTALMOLOGÍA
PEREZ PERDOMO	MARIA CAROLINA	OTORRINOLARINGOLOGÍA
GODOY COLLAZOS	CAROL YOHANNA	PEDIATRÍA
JIMENEZ CHAVES	ALEXANDRA	PEDIATRÍA
ORTIZ CABRERA	ROSA MAGOLA	PEDIATRÍA
PRADA RICO	MAYERLY	PEDIATRÍA
RAMIREZ GONZALEZ	MONICA	PEDIATRÍA
TELLEZ AREVALO	ANGELICA MARIA	TOXICOLOGÍA CLÍNICA
BOLIVAR SAENZ	DINIMO JOSE	CIRUGÍA GENERAL
DIAGO RODRIGUEZ	HELENA CAROLINA	PEDIATRÍA
LEAL CÁCERES	LAURA VIVIANA	MEDICINA ESTÉTICA
RODRÍGUEZ LIMA	DAVID RENE	MEDICINA DE EMERGENCIAS

Luego de haber revisado sus protocolos con fines de grado, considerando que estos documentos contienen los elementos mínimos esenciales de un protocolo de investigación, nos permitimos informarles que estos **han sido aprobados**. Luego de esta aprobación, las personas que consideren que sus trabajos están listos para ser presentados a los Comités de Ética pertinentes, pueden hacerlo.

Sin embargo, en la mayoría de los casos los documentos deben perfeccionarse (por ejemplo, calcular muestras, planes de análisis, etc.) antes de ser presentados a los Comités de Ética. Por favor hágalo a través de las asesorías individuales y de las reuniones de investigación.

Hasta el semestre pasado, en este punto ustedes tendrían aprobación para asistir al curso de Epidemiología II, el cual han tomado la mayoría sus compañeros que en este momento inician cuarto semestre de la residencia. Durante dicho curso se ofrecían los elementos que la Oficina de Investigaciones consideraba necesarios para lograr el perfeccionamiento de los protocolos.

Sin embargo, atendiendo a las críticas y sugerencias hechas por los residentes mayores y por los servicios, a partir de este semestre **NO** se dictará mas el curso de Epidemiología II en la versión que hasta ahora se ofrecía. En su lugar, nos encontramos preparando una oferta de seminarios con el fin de ofrecer el mismo apoyo, en una forma mejorada.

En un próximo correo, estaremos notificándoles a todos los residentes en que consiste el cambio de la oferta correspondiente a Epidemiología II, y cómo pueden acceder a ella, además de otros cambios relacionados con el requisito en investigación para optar por el grado.

Cordial saludo,

Johnny Beltrán MD MSc

Profesor Asistente

Oficina de Investigación

Facultad de Medicina

Universidad del Rosario

**Anexo 4. Carta de aprobación comité de investigación y verificación Departamento de
pediatría Hospital san Ignacio**



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá

Abril 28 de 2010

Doctora
ANA MARIA BERTOLOTTO CEPEDA
Pediatra
Unidad de Recién Nacidos
Hospital Universitario San Ignacio

Apreciada Doctora:

Cordial saludo.

Por medio de la presente me permito informarle que se sometió a evaluación el protocolo de investigación "**Análisis comparativo de los desenlaces de neonatos con enfermedad hemolítica severa manejados con y sin inmunoglobulina en una Unidad de Recién Nacidos de un Hospital Universitario**" presentado por Usted, sin encontrarse limitaciones éticas por lo cual se autorizó la realización del mismo.

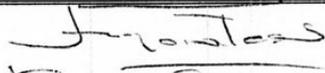
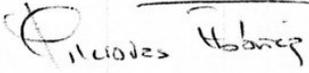
Cordialmente,

PAULA CAROLINA GUZMAN C.
Directora
Departamento de Pediatría



c.c. Archivo

Anexo 6. Formato de Entrega de Trabajo Final de Investigación

FACULTAD DE MEDICINA OFICINA DE INVESTIGACIONES Trabajo final de investigación	
Residente: Ana María Bertolotto Cepeda	
Especialidad: Neonatología	Semestre: IV
Celular: 3153525681	Mail: bertolotto74@hotmail.com
Título de investigación: <i>Análisis comparativo de los desenlaces de neonatos con enfermedad hemolítica severa manejados con y sin inmunoglobulina en una Unidad de Recién Nacidos de un Hospital Universitario</i>	
Tutor temático: Dra. Yovanna Morales	Firma: 
Tutor metodológico: Dr. Milciades Ibañez	Firma: 
Fecha de registro 30 abril 2010	
DOCUMENTOS QUE ENTREGA	
Trabajo final: <u> 2 </u> copias	
Artículo: Si <u> </u> No <u> x </u>	
Medio magnético: Si <u> x </u> No <u> </u>	
Firma residente <u>Ana María Bertolotto C.</u>	
Aprobación Si <u> </u> No <u> </u>	


UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN V, VI y VII SEMESTRES
REC. Angela Becerra
30 ABR 2010
12:50 m.

