

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

GPC

Actualización
2018

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEMOLÍTICA POR ISOINMUNIZACIÓN A RH EN EL RECIÉN NACIDO

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

CATALOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: GPC-IMSS-373-18



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECCIÓN GENERAL
MTRO. TUFFIC MIGUEL OTEGA

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
DR. JOSÉ DE JESÚS ARRIAGA DÁVILA

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
DR. HÉCTOR DAVID MARTÍNEZ CHAPA

COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
DR. EFRAÍN ARIZMENDI URIBE

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL EN SEGUNDO NIVEL
DR. LUIS RAFAEL LÓPEZ OCAÑA

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA
LIC. DAVID BACA GRANDE

COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA
DRA. ITALY ADRIANA ARVIZU

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD
DRA. ANA CAROLINA SEPULVEDA VILDOSOLA

COORDINACIÓN DE POLÍTICAS DE SALUD
DR. MARIO MADRAZO NAVARRO

COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
DR. JOSÉ FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN EN SALUD
DRA. CAROLINA DEL CARMEN ORTEGA FRANCO

UNIDAD DE ATENCIÓN PRIMARIA A LA SALUD
DR. VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL A LA SALUD EN EL PRIMER NIVEL
DR. MANUEL CERVANTES OCAMPO

COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA
DR. ROMEO SERGIO RODRÍGUEZ SUÁREZ

COORDINACIÓN DE SALUD EN EL TRABAJO
DR. MANUEL DÍAZ VEGA

COORDINACIÓN DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS
DR. ARTURO VINIEGRA OSORIO

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por Instituto Mexicano del Seguro Social
© Copyright **Instituto Mexicano del Seguro Social** “Derechos Reservados”. Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores se aseguraron que la información sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de interés y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer niveles, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la integración de esta Guía de Práctica Clínica se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Hemolítica por Isoinmunización a Rh en el Recién Nacido**. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2018 [fecha de consulta]. Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>

Actualización: **parcial**

ISBN en trámite

COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN 2018

COORDINACIÓN				
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Pediatría Neonatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinadora de Programas Médicos de la Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. CUMAE	
AUTORÍA				
Dra. Erika Zulema Pulido Camacho	Pediatría Neonatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Servicio de Neonatología de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN de Occidente. Guadalajara, Jalisco.	
Dr. Noé Hernández Romero	Pediatría Neonatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos. División de Apoyo a la Gestión. CUMAE	
Dra. Ariadna Betzabé de la Garza López	Pediatría Neonatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Servicio de Pediatría del Hospital Regional 36 Puebla. Puebla.	
VALIDACIÓN				
Protocolo de Búsqueda				
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Pediatría Neonatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinadora de Programas Médicos de la Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. CUMAE	
Guía de Práctica Clínica				
Dra. Itzel Fuentes Granados	Pediatría Neonatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Servicio de Pediatría del Hospital General de Zona 1. Pachuca, Hidalgo	
Dra. Socorro Méndez Martínez	Pediatría Neonatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinación Auxiliar Médica Investigación en Salud, Delegación Puebla.	

ÍNDICE

1.	Aspectos Generales	6
1.1.	Metodología.....	6
1.1.1.	<i>Clasificación</i>	6
1.2.	Actualización del año 2012 al 2018.....	7
1.3.	Introducción.....	7
1.4.	Justificación.....	8
1.5.	Objetivos.....	8
1.6.	Preguntas clínicas.....	9
2.	Evidencias y Recomendaciones	10
2.1.	Prevención.....	11
2.1.1.	<i>Detección de embarazadas con factor Rh negativo</i>	11
2.1.2.	<i>Aplicación de Inmunoglobulina Anti-D (γ-globulina anti-D)</i>	13
2.2.	Diagnóstico.....	15
2.2.1.	<i>Factores de riesgo</i>	15
2.2.2.	<i>Signos y Síntomas</i>	16
2.2.3.	<i>Auxiliares Diagnósticos</i>	17
2.3.	Tratamiento.....	18
2.3.1.	<i>Fototerapia</i>	19
2.3.2.	<i>Inmunoglobulina Intravenosa</i>	23
2.3.3.	<i>Exanguinotransfusión</i>	25
2.3.4.	<i>Otros tratamientos</i>	27
3.	Anexos	29
3.1.	Diagramas de flujo.....	29
3.1.1.	<i>Algoritmos</i>	29
3.2.	Cuadros o figuras.....	30
3.3.	Listado de Recursos.....	48
3.3.1.	<i>Tabla de Medicamentos</i>	48
3.4.	Protocolo de Búsqueda.....	51
3.4.1.	<i>Búsqueda de Guías de Práctica Clínica</i>	51
3.4.2.	<i>Búsqueda de Revisiones Sistemáticas</i>	51
3.4.3.	<i>Búsqueda de Ensayos Clínicos Aleatorizados y Estudios Observacionales***</i>	52
3.5.	Escalas de Gradación.....	53
3.6.	Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave.....	55
4.	Glosario	57
5.	Bibliografía	58
6.	Agradecimientos	59
7.	Comité Académico	60

1. ASPECTOS GENERALES

1.1. Metodología

1.1.1. Clasificación

CATÁLOGO MAESTRO: GPC-IMSS-373-18	
Profesionales de la salud	Pediatría y Neonatología.
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: P55.0 Rh (anticuerpos, isoimmunización, materna/fetal incompatibilidad)
Categoría de GPC	Niveles de atención de la enfermedad: primero, segundo y tercer niveles
Usuarios potenciales	Pediatría y Neonatología.
Tipo de organización desarrolladora	Instituto Mexicano del Seguro Social
Población blanco	Recién nacidos de 0 a 28 días de vida, hombres y mujeres.
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas	Prevención Diagnóstico clínico Auxiliares diagnósticos Fototerapia Exanguinotransfusión
Impacto esperado en salud	Disminución de secuelas Reducción de la mortalidad
Metodología¹	Delimitación del enfoque y alcances de la guía Elaboración de preguntas clínicas Búsqueda sistemática de la información (Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales) Evaluación de la calidad de la evidencia Análisis y extracción de la información Elaboración de recomendaciones y selección de recomendaciones clave Procesos de validación, verificación y revisión Publicación en el Catálogo Maestro
Búsqueda sistemática de la información	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Fecha de cierre de protocolo de búsqueda: septiembre/2018 Número de fuentes documentales utilizadas: 4 fuentes vigentes de la guía original, y 11 fuentes utilizadas en la actualización, del 2018 especificadas por tipo en el anexo de Bibliografía. Guías seleccionadas: 3 Revisiones sistemáticas: 2 Ensayos clínicos: 1 Pruebas diagnósticas: 1 Estudios observacionales: 6 Otras fuentes seleccionadas: 0
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda. Instituto Mexicano del Seguro Social Validación de la GPC por pares clínicos.
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Actualización	Año de publicación de la actualización: 2018 en que la guía es aprobada por el CNGPC. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

¹ Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta Guía, puede dirigir su correspondencia a la Coordinación Técnica de Excelencia Clínica, con domicilio en Durango No. 289 Piso 1A, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 55533589.

1.2. Actualización del año 2012 al 2018

La presente actualización refleja los cambios ocurridos alrededor del mundo y a través del tiempo respecto al abordaje del padecimiento o de los problemas relacionados con la salud tratados en esta guía.

De esta manera, las guías pueden ser revisadas sin sufrir cambios, actualizarse parcial o totalmente, o ser discontinuadas.

1.3. Introducción

La enfermedad hemolítica del recién nacido es el resultado de la destrucción acelerada de los eritrocitos fetales por anticuerpos maternos, estos anticuerpos se producen cuando la sangre Rh positivo del feto se pone en contacto con la sangre Rh negativo de su madre durante el embarazo o el parto, lo que estimula la producción de anticuerpos en la madre contra el antígeno Rh positivo del feto o el recién nacido. Estos anticuerpos son del tipo IgG, los cuales cruzan la barrera placentaria y se incorporan a la circulación fetal, en donde se forman los complejos antígeno-anticuerpo en los eritrocitos Rh positivos del feto.

Una vez producidos los anticuerpos por la madre Rh tipo inmunoglobulina G (IgG) pueden cruzar libremente de la placenta a la circulación fetal, donde se forman complejos antígeno-anticuerpo con los eritrocitos Rh positivos del feto que finalmente se destruyen, dejando al feto o al recién nacido aloimmune lo que propiciará la anemia hemolítica. El Sistema Rh de la sangre consta de varios antígenos conocidos como D, C, c, E, e), el antígeno D es el más inmunogénico, por lo tanto, el que con más frecuencia se encuentra implicado en la isoinmunización a Rh.

Hipócrates en el año 400 AC hizo la primera descripción de esta enfermedad en su forma hidrópica. En 1912 Rautman la llamó eritroblastosis. Diamont en 1932 demostró que la hidropesía, la ictericia y la anemia eran manifestaciones de la misma enfermedad y que la eritroblastosis (destrucción de eritrocitos) era parte las manifestaciones de esa enfermedad. Darrow en 1938 afirmó que la eritroblastosis en el feto se debía a la presencia de un anticuerpo que pasaba a través de la placenta de la madre al feto. En 1940 Landsteiner y Wiener, encontraron al antígeno responsable en el suero de conejos que fueron previamente inmunizados con eritrocitos de mono Rhesus, de tal forma que a los sujetos a quienes este anticuerpo provocaba aglutinación de eritrocitos los llamaron Rhesus positivos (Rh positivo) que en la población caucásica representa el 85% y en quienes no provocaba aglutinación los llamó Rhesus negativos (Rh negativo). Posteriormente, Smith denominó a esta entidad Enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido, la que hoy sólo se conoce como Enfermedad hemolítica del recién nacido (Reyes LE. 2007).

1.4. Justificación

En México, la enfermedad hemolítica por isoinmunización en el recién nacido es responsable del 0.33% de la mortalidad neonatal. Se estima que aproximadamente 1% de la población indígena y cerca del 3% de la población mestiza tienen factor Rh D negativo (Portillo-López ML, 2005).

La enfermedad hemolítica del recién nacido secundaria a Rh (D) rara vez ocurre durante el primer embarazo, pues generalmente la inmunización se efectúa poco antes del parto, muy tarde para transmitir los anticuerpos al producto. El que 55% de los padres Rh positivos sean heterocigotos (D/d) y puedan tener hijos Rh-negativos y que la transfusión fetal-materna ocurra en sólo 50% de los embarazos, reducen la posibilidad de inmunización. Finalmente, la capacidad de las mujeres Rh negativas para formar anticuerpos es variable. Por tanto, la incidencia general para la isoinmunización es baja, con anticuerpos contra el antígeno D detectados en menos de 10 % aún después de cinco o más embarazos; sólo 5 % tiene hijos con enfermedad hemolítica. Además, cuando la madre y el feto son incompatibles respecto al grupo A y B, la madre está parcialmente protegida contra la inmunización debido al rápido retiro de las células Rh positivas de su circulación por los anticuerpos anti-A o anti-B, IgM que no cruzan la placenta. La gravedad de la enfermedad empeora con los embarazos posteriores.

La mortalidad perinatal debida a enfermedad hemolítica por isoinmunización ha disminuido como consecuencia de la administración de gamma inmunoglobulina anti D a mujeres Rh D negativas, durante o inmediatamente después del embarazo. La enfermedad hemolítica por isoinmunización puede producir muerte fetal o neonatal por anemia hemolítica, e hídrops fetal (Reyes LE, 2007).

En nuestro país la enfermedad hemolítica del recién nacido es un problema de salud importante que puede dejar secuelas principalmente en la esfera neurológica y en otros casos lleva a la muerte.

1.5. Objetivos

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Hemolítica por Isoinmunización a Rh en el Recién Nacido** forma parte de las guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del **primero, segundo y tercer** niveles de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- **Identificar factores de riesgo para la enfermedad hemolítica por isoinmunización a Rh en el recién nacido.**
- **Realizar diagnóstico temprano del recién nacido con enfermedad hemolítica por isoinmunización a Rh.**
- **Iniciar tratamiento oportuno al recién nacido con enfermedad hemolítica por isoinmunización a Rh.**
- **Disminuir las secuelas neurológicas o su gravedad de los recién nacido con enfermedad hemolítica por isoinmunización a Rh.**

Lo anterior favorecerá la mejora en la calidad y efectividad de la atención médica contribuyendo, de esta manera, al bienestar de las personas y de las comunidades, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

1.6. Preguntas clínicas

1. ¿Cuáles son los factores que incrementan el riesgo de enfermedad hemolítica por isoinmunización al factor Rh en el recién nacido?
2. ¿Cómo se realiza la prevención de la enfermedad hemolítica por isoinmunización al factor Rh en el recién nacido?
3. ¿Cuáles son los signos y síntomas que hacen sospechar el diagnóstico de la enfermedad hemolítica por isoinmunización al factor Rh en el recién nacido?
4. ¿Cuáles son los auxiliares diagnósticos útiles en la enfermedad hemolítica por isoinmunización al factor Rh en el recién nacido?
5. ¿Cuáles son los criterios para iniciar tratamiento con fototerapia en el recién nacido con enfermedad hemolítica por isoinmunización al factor Rh?
6. ¿Cuáles son los criterios para iniciar tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en el recién nacido con enfermedad hemolítica por isoinmunización al factor Rh?
7. ¿Cuáles son los criterios para iniciar tratamiento con exanguinotransfusión en el recién nacido con enfermedad hemolítica por isoinmunización al factor Rh?

2. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las Evidencias y Recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de Evidencias y/o Recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron las escalas: **NICE** y **GRADE**.

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

Evidencia




Recomendación



Punto de buena práctica



En la columna correspondiente al nivel de Evidencia y Recomendación, el número o letra representan la calidad de la Evidencia o fuerza de la Recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del primer autor y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	En un estudio de serie de casos realizado por Delahaye en 2003, se evaluó la utilidad del ultrasonido prenatal para el diagnóstico temprano de craneosinostosis en fetos con factores de riesgo, determinado por la disminución del espacio de las suturas craneales; se documentó una sensibilidad de 100% y especificidad de 97% para el ultrasonido.	MUY BAJA ⊕○○○ GRADE <i>Delahaye S, 2003</i>



2.1. Prevención

2.1.1. Detección de embarazadas con factor Rh negativo


¿Cómo se realiza la prevención de la enfermedad hemolítica por isoinmunización al factor Rh en el recién nacido?






EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<div data-bbox="188 541 334 684">E</div> <p>La isoinmunización se presenta cuando el sistema inmunológico materno es estimulado por los eritrocitos fetales Rh positivos, los cuales ingresan a la circulación materna en alguna de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cuando la madre recibe una transfusión incompatible (en cualquier momento antes o durante el embarazo) ▪ Durante el parto ▪ Hemorragia transplacentaria que ocurre después de un aborto ▪ Amniocentesis ▪ Toma de muestras de vellosidades coriónicas ▪ Cordocentesis ▪ Embarazo ectópico ▪ Cirugía fetal (incluyendo versión externa) ▪ Hemorragia anteparto ▪ Muerte fetal anteparto 	<p>1+ NICE</p> <p>Salem L, 2009</p>
<div data-bbox="188 1312 334 1455">E</div> <p>Es muy raro que la enfermedad hemolítica se produzca en el curso del primer embarazo, se ha estimado que se presenta con una frecuencia del 0.4 a 2%</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aproximadamente entre el 5-15% iniciaran la isoinmunización al momento del nacimiento ▪ El 6% lo harán después de un aborto (la amenaza de aborto rara vez se asocia a la isoinmunización, ya que en menos del 10% de los casos se documenta hemorragia feto-materna significativa. ▪ Entre el 2 y 5% presentarán isoinmunización después de una amniocentesis o una aspiración de vellosidades coriónicas. ▪ La magnitud del riesgo de sensibilización con la 	<p>3 NICE</p> <p>Muñiz-Díaz, 2008</p>

	cordocentesis no se tiene establecida con precisión.	
E	Si la embarazada está sensibilizada por transfusiones sanguíneas (con sangre Rh positiva) previas al primer embarazo, la isoimmunización materno-fetal se puede presentar desde la primera gestación	3 NICE <i>Muñiz-Díaz, 2008</i>
E	<p>La sensibilización primaria se presenta generalmente durante la primera gestación, se caracteriza por la producción de una escasa cantidad de anticuerpos tipo IgM, que no atraviesan la barrera placentaria.</p> <p>La sensibilización secundaria o anamnésica se presenta a partir de la segunda gestación, tras una nueva exposición al antígeno, se producen anticuerpos tipo IgG que si atraviesan la barrera placentaria y por lo tanto producirán hemólisis.</p> <p>La intensidad de respuesta inmune depende básicamente de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La inmunogenicidad del antígeno ▪ La cantidad de antígeno ▪ El número de eventos inmunizantes ▪ La capacidad de respuesta del receptor ▪ Profilaxis con IgG anti-D 	3 NICE <i>Muñiz-Díaz, 2008</i>
E	<p>La isoimmunización se presenta cuando el sistema inmunológico materno es estimulado por los eritrocitos fetales Rh positivos, los cuales ingresan a la circulación materna en alguna de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cuando la madre recibe una transfusión incompatible (en cualquier momento antes o durante el embarazo) ▪ Durante el parto ▪ Hemorragia transplacentaria que ocurre después de un aborto ▪ Amniocentesis ▪ Toma de muestras de vellosidades coriónicas ▪ Cordocentesis ▪ Embarazo ectópico ▪ Cirugía fetal (incluyendo versión externa) ▪ Hemorragia anteparto ▪ Muerte fetal anteparto 	1+ NICE <i>Salem L, 2009</i>

	<p>Se recomienda que en la primera cita de control prenatal se les realice a todas las mujeres embarazadas (no solo a las mujeres que se conocen Rh negativo) determinación de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupo sanguíneo ▪ Rh ▪ Coombs indirecto (búsqueda de anticuerpos) 	<p>C NICE <i>Muñiz-Díaz, 2008</i></p>
	<p>La enfermedad hemolítica por isoinmunización a Rh en el recién nacido, es una enfermedad prevenible, por lo que se deben hacer los esfuerzos necesarios para detectar a las futuras madres con factor Rh negativo o bien a la mujer que ya está embarazada preferentemente durante el primer trimestre de embarazo.</p>	<p>Punto de buena práctica</p>

2.1.2. Aplicación de *Inmunoglobulina Anti-D (γglobulina anti-D)*

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<div data-bbox="191 1115 331 1251"></div> <p>En el periodo anterior a la aplicación de la inmunoglobulina anti-D (anti-D Ig), la incidencia de isoinmunización a RhD en mujeres Rh D negativas después de dos partos con productos RhD positivos, compatibles en grupo ABO era aproximadamente del 16%, en consecuencia la enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido debida a anti-D era una causa importante de morbilidad y mortalidad.</p> <p>Con la administración rutinaria postparto de Ig anti-D, la tasa de la isoinmunización se redujo a aproximadamente al 2% y con la profilaxis prenatal de rutina durante el tercer trimestre del embarazo la tasa de sensibilización ahora se encuentra entre 0.17 y 0.28%.</p> <p>La reducción de la sensibilización al Rh D ha reducido la mortalidad del recién nacido por enfermedad hemolítica de 46/100000 nacimientos a 1 a 6/100,000 nacimientos.</p>	<p>1+ NICE <i>Qureshi H, 2014</i></p>

	El riesgo de la isoinmunización al factor Rh D durante o inmediatamente después del primer embarazo es aproximadamente del 1.5%.	1+ NICE <i>Crowther CA, 2011</i>
	La administración de Anti-D, dentro de las 72 horas posteriores al nacimiento, reduce el riesgo de aloinmunización a RhD en las mujeres Rh negativas que han dado a luz a un bebé Rh positivo. Sin embargo, hace falta mayor evidencia para conocer la dosis óptima de anti-D.	1+ NICE <i>Crowther CA, 2011</i>
	La inmunoglobulina humana anti-D suprime la respuesta inmune en las madres Rh D negativas no sensibilizadas expuestas a Rh D positivo de la sangre del feto.	1+ NICE <i>Salem L, 2009</i>
	La administración de 100 µg (500 UI) de anti-D a las mujeres Rh negativo, en la semana 28 y 34 de gestación del primer embarazo puede reducir el riesgo de isoinmunización a solo el 0.2%, sin que hasta la fecha se tengan reportes de efectos adversos.	1+ NICE <i>Crowther CA, 2011</i>
	En la práctica clínica la profilaxis antenatal combinada con la posnatal previene el 96% de los casos de isoinmunización en mujeres Rh D negativas.	2+ NICE <i>Muñiz-Díaz, 2008</i>
	Se debe administrar a la embarazada Rh negativa que no tiene inmunidad anti D la profilaxis con inmunoglobulina humana anti-D durante el primer trimestre de embarazo Dosis: 100 µg (500 UI), en el primer embarazo	A NICE <i>Qureshi H, 2014</i>

2.2. Diagnóstico


2.2.1. Factores de riesgo

¿Cuáles son los factores que incrementan el riesgo de enfermedad hemolítica por isoinmunización al factor Rh en el recién nacido?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<div data-bbox="188 543 334 684">E</div> <p>Los factores que influyen para que una mujer embarazada con factor Rh-negativo desarrolle anticuerpos anti- Rh D antes del nacimiento de su primer hijo son:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Embarazo ectópico ▪ Placenta previa ▪ Desprendimiento de placenta ▪ Trauma Abdominal / pélvico ▪ Muerte fetal in útero ▪ Cualquier procedimiento obstétrico invasivo (ej. amniocentesis) ▪ Falta de atención prenatal ▪ Aborto espontáneo 	<p>3 NICE</p> <p><i>Salem L, 2009</i></p>
<div data-bbox="188 1121 334 1262">R</div> <p>En el recién nacido en quien se sospeche la presencia de Enfermedad Hemolítica por Isoinmunización a Rh se deberá investigar en la madre:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si tiene factor Rh negativo y además antecedentes de: <ul style="list-style-type: none"> – Embarazo ectópico – Placenta previa – Desprendimiento de placenta – Trauma Abdominal / pélvico – Muerte fetal in útero – Cualquier procedimiento obstétrico invasivo (ej. amniocentesis) – Falta de atención prenatal – Aborto espontáneo ▪ Si la madre tiene factor Rh negativo y alguno o varios de los antecedentes antes descritos, investigar si recibió anti-D. 	<p>C NICE</p> <p><i>Salem L, 2009</i></p>

2.2.2. Signos y Síntomas

¿Cuáles son los signos y síntomas que hacen sospechar el diagnóstico de la enfermedad hemolítica por isoimmunización al factor Rh en el recién nacido?




EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<div data-bbox="186 525 332 661">  </div> <p>Las manifestaciones clínicas que un recién nacido puede presentar si tiene enfermedad hemolítica son variadas y pueden ir desde hemólisis leve, hasta anemia grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hemólisis leve <ul style="list-style-type: none"> – Se detecta solo por pruebas de laboratorio, se presenta en el 15% de los casos ▪ Anemia grave <ul style="list-style-type: none"> – Hiperplasia compensatoria de tejido eritropoyético – Hepatomegalia y esplenomegalia – Descompensación cardíaca – Anasarca – Colapso circulatorio ▪ Ictericia <ul style="list-style-type: none"> – En los casos leves puede no estar presente debido a que la placenta elimina la bilirrubina no conjugada – En casos graves puede ser evidente desde el primer día, aumentando el riesgo de encefalopatía. El riesgo de kernicterus es mayor que en hiperbilirrubinemia no hemolítica, ya que puede haber otras comorbilidades como anoxia y acidosis entre las más frecuentes. ▪ Hipoglucemia secundaria hiperinsulinismo e hipertrofia de los islotes pancreáticos. 	<p style="text-align: center;">3 NICE</p> <p><i>Romero LD, 2005</i></p>

E	<p>En la etapa fetal los signos que se puede encontrar son como consecuencia de volumen excesivo de líquido en dos o más de los siguientes compartimentos fetales:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Piel ▪ Pleura ▪ Pericardio ▪ Peritoneo <p>La forma grave de la isoimmunización a factor Rh se conoce como “hídrops fetalis” la cual por lo general produce la muerte del feto in útero o al poco tiempo después del nacimiento.</p>	<p>3 NICE <i>Romero LD, 2005</i></p>
R	<p>Se debe realizar exploración física completa al recién nacido en quien se sospecha enfermedad hemolítica por isoimmunización a Rh, haciendo énfasis en la búsqueda de las condiciones antes descritas.</p>	<p>C NICE <i>Romero LD, 2005</i></p>



2.2.3. Auxiliares Diagnósticos

¿Cuáles son los auxiliares diagnósticos útiles en la enfermedad hemolítica por isoimmunización al factor Rh en el recién nacido?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<div data-bbox="188 1241 334 1379">E</div> <p>Después del nacimiento de un niño cuya madre se conoce Rh negativa se debe medir en sangre del cordón umbilical:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupo sanguíneo ABO y Rh ▪ Hematocrito ▪ Hemoglobina ▪ Bilirrubina sérica ▪ Frotis de sangre ▪ Coombs directo 	<p>3 NICE <i>Salem L, 2009</i></p>
<div data-bbox="188 1650 334 1789">E</div> <p>Coombs directo positivo confirma el diagnóstico de anticuerpos inducidos por la anemia hemolítica, lo que sugiere la presencia de incompatibilidad ABO o Rh.</p>	<p>3 NICE <i>Salem L, 2009</i></p>

	<p>En un recién nacido con antecedente de madre Rh negativo, ante la sospecha de isoinmunización a Rh D se sospecha en enfermedad hemolítica si se encuentra:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bilirrubina elevada ▪ Hematocrito bajo ▪ Cuenta de reticulocitos elevada 	<p>3 NICE <i>Salem L, 2009</i></p>
	<p>Casi en la mitad de los casos la enfermedad hemolítica por isoinmunización a Rh se asocia principalmente al antígeno D del grupo Rh y rara vez es causada por antígeno C, c, E y e, o por otros como: Cw, Cx, Du, K (Kell), M, Duffy, S, P, MNS, Xg, Luterabm Diego y Kidd.</p>	<p>3 NICE <i>Romero LD, 2005</i></p>
	<p>Ante la sospecha de enfermedad hemolítica se recomienda realiza las siguientes determinaciones preferentemente en sangre de cordón umbilical:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupo sanguíneo ABO y Rh ▪ Hematocrito ▪ Hemoglobina ▪ Bilirrubina sérica ▪ Frotis de sangre ▪ Coombs directo 	<p>C NICE <i>Salem L, 2009</i></p>

2.3. Tratamiento



EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Aproximadamente el 30% de los recién nacidos con enfermedad hemolítica por isoinmunización llegan al final de la gestación y necesitarán tratamiento postnatal.</p>	<p>3 NICE <i>Omeñaca-Terés F, 2008</i></p>
	<p>Las metas principales en el tratamiento del recién nacido con enfermedad hemolítica por isoinmunización a Rh son:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevenir la muerte por anemia severa o hipoxia ▪ Evitar la neurotoxicidad por hiperbilirrubinemia ▪ Si se requiere, estabilización respiratoria y/o 	<p>C NICE <i>Romero-López D, 2005</i> <i>Salem L, 2009</i></p>

- hemodinámica
- Determinar la necesidad de fototerapia y/o exanguinotransfusión.



2.3.1. Fototerapia

¿Cuáles son los criterios para iniciar tratamiento con fototerapia en el recién nacido con enfermedad hemolítica por isoimmunización al factor Rh?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<div data-bbox="188 667 334 810">E</div> <p>Hay evidencia clara que la fototerapia es efectiva en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia.</p> <p>La fototerapia es una terapia accesible y no invasiva, ha sido ampliamente usada para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal por más de 50 años. Su eficacia en reducir la concentración de bilirrubinas en plasma está bien documentada.</p> <p>El uso de la fototerapia reduce la posibilidad de exanguinotransfusión por hiperbilirrubinemia. Los efectos secundarios son poco frecuentes y no graves, cuando se presentan son fáciles de controlar.</p>	<p>1+ NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i></p>
<div data-bbox="188 1150 334 1293">E</div> <p>En resumen: la fototerapia convierte la bilirrubina en un compuesto soluble en agua llamado lumirubina, que se excreta en la orina o la bilis sin necesidad de conjugación en el hígado.</p> <p>Para que la bilirrubina se convierta en lumirubina requiere de un determinado espectro y cantidad de luz.</p> <p>La bilirrubina es un pigmento amarillo, por lo que la luz azul con longitud de onda de 460 nm absorbe la mayoría del pigmento, lo que sucede cuando la longitud de onda penetra el tejido y absorbe la bilirrubina.</p> <p>Las lámparas con salida de 460 - 490-nm son las más efectivas en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia.</p> <p>Actualmente se usan diferentes tipos de unidades de fototerapia que proporcionan diferentes tipo de luz:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Luz del día ▪ Luz blanca fría ▪ Luz azul ▪ Luz "especial azul" en focos fluorescentes o lámparas de tungsteno-halógeno 	<p>3 NICE <i>Lauer BJ, 2011</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> Mantas de fibra óptica que proporcionan luz azul-verde que sirve solo para determinadas regiones del cuerpo. <p>La luz fluorescente y en especial la “luz azul” es la más eficaz y debe ser utilizada cuando se requiere fototerapia intensiva, la luz ultravioleta no se usa para fototerapia. Aunque se ha demostrado que la luz del sol disminuye las concentraciones de bilirrubina, no se recomienda su uso porque es difícil determinar el tiempo de exposición seguro en el recién nacido desnudo sin que se produzcan quemaduras por el sol.</p>	
	<p>El inicio de la fototerapia depende de:</p> <ul style="list-style-type: none"> Concentración de bilirrubina sérica total Edad posnatal en horas Factores de riesgo <p>* Al valor de la bilirrubina total sérica no se le debe restar el valor de la bilirrubina directa para iniciar fototerapia.</p> <p>Cuando se utiliza fototerapia intensiva, se puede esperar una disminución de 0.5 mg / dl (8.6 mol / l) por hora en las primeras 4 a 8 horas.</p> <p>Cuando la concentración de bilirrubina sérica total no disminuye o aumenta durante la fototerapia, es probable que se encuentre en curso la hemólisis.</p>	<p>3 NICE</p> <p><i>Lauer BJ, 2011</i></p>
	<p>Efectos secundarios de la fototerapia</p> <p>Corto plazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interferencia con la interacción entre madre e hijo Alteraciones en la temperatura Deshidratación Alteraciones electrolíticas Síndrome del bebe bronceado Alteraciones del ritmo cardiaco <p>Largo plazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nevó melanocítico Cáncer de piel Enfermedades alérgicas Persistencia de conducto arterioso 	<p>3 NICE</p> <p><i>Xiong T, 2011</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Daño en retina 	
E	<p>La evidencia demuestra que la fototerapia múltiple es más eficaz que la fototerapia convencional. La fototerapia convencional funciona en la mayoría de los casos y no impide la lactancia materna.</p> <p>El uso de la fototerapia múltiple debe ser reservado para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia que no responde al tratamiento convencional (es decir cuando no hay reducción de las bilirrubinas en el suero después de 6 horas del inicio del tratamiento o que la bilirrubina sérica sigue en aumento) o en los casos que se requiera una rápida reducción de los niveles séricos de bilirrubina, como en la isoimmunización a Rh.</p>	<p>1+ NICE NICE Neonatal jaundice, 2016</p>
R	<p>Para decidir si el recién nacido con hiperbilirrubinemia es candidato a fototerapia se usaran los criterios para recién nacidos mayores de 38 semanas de edad gestacional, que consideran horas de vida, cifra de bilirrubinas (Cuadro 1).</p> <p>Para inicio y seguimiento de fototerapia también se pueden usar las gráficas por semana de edad gestacional para tratamiento de hiperbilirrubinemia (Cuadro 2)</p> <p>La respuesta máxima a la fototerapia se observa en las primeras 2 a 6 horas de su inicio.</p>	<p>A NICE NICE Neonatal jaundice, 2016</p>
E	<p>La respuesta máxima a la fototerapia se presenta por lo general entre las primeras 2 a 6 horas después de su inicio.</p>	<p>1+ NICE NICE Neonatal jaundice, 2016</p>
R	<p>El tipo de fototerapia a usar dependerá del nivel de bilirrubinas. Aunque generalmente el recién nacido con enfermedad hemolítica requiere fototerapia múltiple (Cuadro 3).</p>	<p>A NICE NICE Neonatal jaundice, 2016</p>
R	<p>Para el seguimiento del uso de fototerapia se recomienda lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si el nivel de bilirrubina sérica total cae durante la fototerapia múltiple continua a un nivel 50 micromoles / litro (2.94mg/dl) por debajo del umbral para el cual se indica la exanguinotransfusión se deberá retirar la 	<p>A NICE NICE Neonatal jaundice, 2016</p>

	<p>fototerapia múltiple y continuar con fototerapia simple</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ En los recién nacidos mayores de 38 semanas de edad gestacional, en quienes su cifra de bilirrubinas según el Cuadro 1, se encuentra en la zona que indica “repetir medición de bilirrubinas”, repetirla en 6 a 12 hrs. ▪ En los recién nacidos mayores de 38 semanas de edad gestacional, en quienes su cifra de bilirrubinas según el Cuadro 1, se encuentra en “considerar fototerapia”, repetir la medición de bilirrubinas en 6 horas, independientemente de si está o no en fototerapia ▪ No utilizar fototerapia en recién nacidos con nivel de bilirrubinas séricas totales que No se encuentre en rango de “fototerapia” según el Cuadro 1 <p>Durante la fototerapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Repetir la medición de bilirrubina sérica total cada 4-6 horas después de iniciar la fototerapia ▪ Repetir la medición de la bilirrubina sérica total cada 6-12 horas, cuando el nivel de bilirrubina sérica es estable o decreciente. <p>Detener la fototerapia</p> <p>Cuando la bilirrubina sérica ha descendido al menos 50 micromoles / litro (2.94mg/dl) por abajo del umbral para iniciar fototerapia según el Cuadro 1 y Cuadro 2, compruebe si hay rebote significativo de la bilirrubina sérica total entre las 12-18 horas después de haber suspendido la fototerapia (los bebés no tienen necesariamente que permanecer en el hospital hasta realizar esta medición)</p>	
	<p>La posición del recién nacido de término, durante la fototerapia no tiene influencia significativa en la duración de la fototerapia o en los cambios en el nivel de la bilirrubina sérica. No hay estudios en recién nacidos prematuros al respecto.</p> <p>Para disminuir el riesgo de muerte súbita, los recién nacidos deben ser colocados en posición decúbito supino.</p>	<p>1+ NICE</p> <p><i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i></p>
	<p>Para disminuir el riesgo de muerte súbita, los recién nacidos deben ser colocados en posición decúbito supino, a menos que otras condiciones clínicas lo impidan, lo importante es asegurar que la luz alcance la máxima superficie de piel</p>	<p>A NICE</p> <p><i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i></p>

R	Se recomienda usar protección ocular en los recién nacidos que son expuestos a fototerapia convencional	A NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>
R	Asegurarse de que el recién nacido mantenga la temperatura que le permita reducir al mínimo el gasto de energía (ambiente térmico neutro)	A NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>
R	En el recién nacido que se encuentra bajo fototerapia vigilar en todo momento que su estado de hidratación sea adecuado	A NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>
R	La necesidad de líquidos adicionales durante la fototerapia debe ser considerada sobre una base clínica individual	A NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>

2.3.2. Inmunoglobulina Intravenosa

¿Cuáles son los criterios para iniciar tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en el recién nacido con enfermedad hemolítica por isoinmunización al factor Rh?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) contiene IgG extraída del plasma de 1000 donadores. La inmunoglobulina intravenosa disminuye la destrucción de los eritrocitos sensibilizados.	1+ NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>
E	El uso de IgIV en recién nacidos con enfermedad hemolítica por isoinmunización a Rh reduce la necesidad de realizar exanguinotransfusión, procedimiento que aumenta el riesgo de comorbilidad y mortalidad. El número necesario de pacientes a tratar para reducir el uso de exanguinotransfusión es mejor en la incompatibilidad por Rh (NNT=2) que en la producida por ABO (NNT=5).	1+ NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>
E	Algunos estudios sugieren que el uso de IgIV en la enfermedad por isoinmunización a Rh es rentable, ya que es costo-efectivo incluso en el peor de los casos.	1+ NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>






E	La evidencia actual apoya el uso de inmunoglobulina intravenosa junto con fototerapia en recién nacidos con enfermedad hemolítica por isoinmunización a Rh.	1+ NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>
E	La sobreexposición del donante, los posibles efectos adversos y los costos exigen que el tratamiento con IgIV se reserve para casos con hemólisis significativa evidenciada por bilirrubina sérica que aumenta más de 8,5 micromol / litro por hora a pesar de estar expuesto a fototerapia múltiple.	1+ NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>
E	La dosis de IgIV que se ha usado es 500 mg/kg en infusión durante 4 horas. Siempre junto con la fototerapia.	1+ NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>
E	En un estudio de seguimiento a largo plazo que evaluó el neurodesarrollo en niños de 2 años de edad que presentaron enfermedad hemolítica por isoinmunización a Rh en el periodo neonatal, los resultados no encontraron diferencia entre los que recibieron IgIV y los que recibieron placebo. Consideran que son necesarios más estudios de seguimiento a largo plazo con suficiente poder estadístico.	1+ NICE <i>van Klink JM, 2016</i>
E	Una revisión de Cochrane encontró que aunque los resultados generales de los estudios evaluados muestran una reducción significativa en la necesidad de exanguinotransfusión en recién nacidos tratados con IgIV, la aplicabilidad de los resultados es limitada debido a la baja o muy baja calidad de la evidencia. Además, los dos estudios con el menor riesgo de sesgo no muestran ningún beneficio de la IgIV en la reducción de la necesidad y el número de exanguinotransfusiones.	1+ NICE <i>Zwiers C, 2018</i>
R	Con base en los resultados de la revisión de la mejor evidencia, en este momento no se puede tener suficiente confianza en la estimación del efecto en beneficio de la IgIV como para hacer una recomendación por lo menos débil para el uso de IgIV para el tratamiento de la enfermedad hemolítica por isoinmunización a Rh en el recién nacido.	A NICE <i>Zwiers C, 2018</i>
R	Se necesitan más estudios antes de recomendar el uso rutinario de IgIV para el tratamiento de la enfermedad hemolítica por isoinmunización a Rh en el recién nacido, los estudios deberán incluir cegamiento de la intervención mediante el uso de un placebo y un tamaño	A NICE <i>Zwiers C, 2018</i>


de muestra suficiente para evaluar el potencial de efectos adversos graves.

2.3.3. Exanguinotransfusión


¿Cuáles son los criterios para iniciar tratamiento con exanguinotransfusión en el recién nacido con enfermedad hemolítica por isoimmunización al factor Rh?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<div data-bbox="188 716 334 856">E</div> <p>La exanguinotransfusión fue el primer procedimiento que tuvo éxito en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia grave.</p> <p>Tiene la finalidad de eliminar rápidamente de la circulación la bilirrubina para reducir el riesgo de encefalopatía, así como los anticuerpos que pueden estar contribuyendo a la hemólisis y en consecuencia a la presencia de anemia.</p> <p>El procedimiento consiste en tomar pequeñas alícuotas de la sangre del recién nacido y sustituirlas por la misma cantidad de sangre de un donador a través de uno o dos catéteres centrales hasta que el volumen de sangre del recién nacido se ha sustituido dos veces.</p> <p>La exanguinotransfusión se debe iniciar en forma inmediata cuando el recién nacido presenta hiperbilirrubinemia grave y muestra signos de encefalopatía aguda</p>	<p>I + NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i></p>
<div data-bbox="188 1524 334 1665">E</div> <p>Las complicaciones secundarias a una exanguinotransfusión que se han presentado con mayor frecuencia son:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infección ▪ Trombosis venosa ▪ Trombocitopenia ▪ Enterocolitis necrosante ▪ Desequilibrio electrolito ▪ Enfermedad injerto contra huésped ▪ Muerte 	<p>I + NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i></p>

	La tasa de complicaciones es de aproximadamente el 12%. Debido a esto, la fototerapia debe maximizarse para reducir la necesidad de recambio sanguíneo.	
	Si la exanguinotransfusión se realiza por médicos experimentados el riesgo de efectos secundarios es bajo, por tal motivo es considerado un procedimiento seguro y eficaz para el tratamiento de hiperbilirrubinemia grave y la remoción anticuerpos, con la finalidad de evitar Kernicterus y anemia hemolítica grave respectivamente.	1+ NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>
	La exanguinotransfusión debe realizarse preferentemente en una unidad de cuidados intensivos neonatales por un profesional médico altamente capacitado.	A NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>
	Los factores que se deben consideran para decidir si se realiza o no la exanguinotransfusión son: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad gestacional ▪ Horas de vida postnatal ▪ Nivel de bilirrubinas séricas ▪ Presencia de encefalopatía aguda 	1+ NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>
	Para decidir si el recién nacido es candidato a exanguinotransfusión se recomienda usar los criterios del Cuadro 1 para inicio y seguimiento de fototerapia en niños mayores de 38 semanas de edad gestacional y/o los criterios del Cuadro 2 por semana de edad gestacional para tratamiento de hiperbilirrubinemia.	A NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>
	Se recomienda realizar exanguinotransfusión ante la presencia de signos clínicos de encefalopatía aguda como opistotonos y rigidez, aunque el nivel de bilirrubina se encuentre en rangos de fototerapia, debido a que la encefalopatía por hiperbilirrubinemia es factor de riesgo para desarrollar kernicterus. Cabe mencionar que esto se realiza en la práctica clínica actual y no hay evidencia para dejar de hacerlo.	B NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>
	Después de una exanguinotransfusión, se considera mejor práctica determinar los niveles de bilirrubina dos horas después de haberse realizado la exanguinotransfusión para evaluar la necesidad en su caso de otro recambio.	B NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>

	Realizar la exanguinotransfusión con doble volumen de recambio hasta el momento se considera como mejor práctica clínica para disminuir la posibilidad de una segunda exanguinotransfusión. Existen algunos estudios encaminados a demostrar que el recambio con un solo volumen tiene la misma eficacia que el realizado con doble volumen, sin embargo, la evidencia no es suficiente para dejar de realizar el recambio con doble volumen.	1+ NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>
	No se encontraron estudios que sustenten el beneficio de administrar albúmina y/o calcio durante la exanguinotransfusión.	I+ NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>
	Ante la ausencia de evidencia que apoye la administración de albumina y calcio durante la exanguinotransfusión no se deberán administrar de forma rutinaria.	A NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>
	Se recomienda que posterior al término de la exanguinotransfusión se mida el calcio sérico, en caso de hipocalcemia indicar tratamiento sustitutivo.	Punto de buena práctica
	La sangre que se usará para la exanguinotransfusión deberá cumplir con los criterios del Comité de Hematología disponible en: www.bcshguidelines.com	A NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>

2.3.4. Otros tratamientos

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Los Ensayos Clínicos Aleatorizados de otros tratamientos usados para disminuir el nivel de bilirrubinas que se revisaron con la finalidad de valorar su eficacia y seguridad fueron de calidad variable. A menudo no se informaron resultados clínicos importantes, como el número de transfusiones de intercambio o los posibles efectos adversos de las intervenciones. Después de la revisión de la evidencia se concluye que no se puede apoyar el uso de metaloporfirinas, colestiramina, infusiones de albúmina, agar, barbitúricos, D-penicilamina, glicerina, carbón, Pojark Manna, medicina tradicional china, homeopatía o acupuntura.	1++ NICE <i>NICE Neonatal jaundice, 2016</i>



No se recomienda para el tratamiento de la Enfermedad Hemolítica por Isoinmunización a Rh en el recién nacido nada de lo que se enuncian a continuación:

- Agar
- Albúmina
- Barbitúricos
- Carbón
- Colestiramina
- Clorofibrato
- D-penicilamina
- Glicerina
- “Manna”
- Metaloporfirinas
- Riboflavina
- Medicina china tradicional
- Acupuntura
- Homeopatía

A
NICE

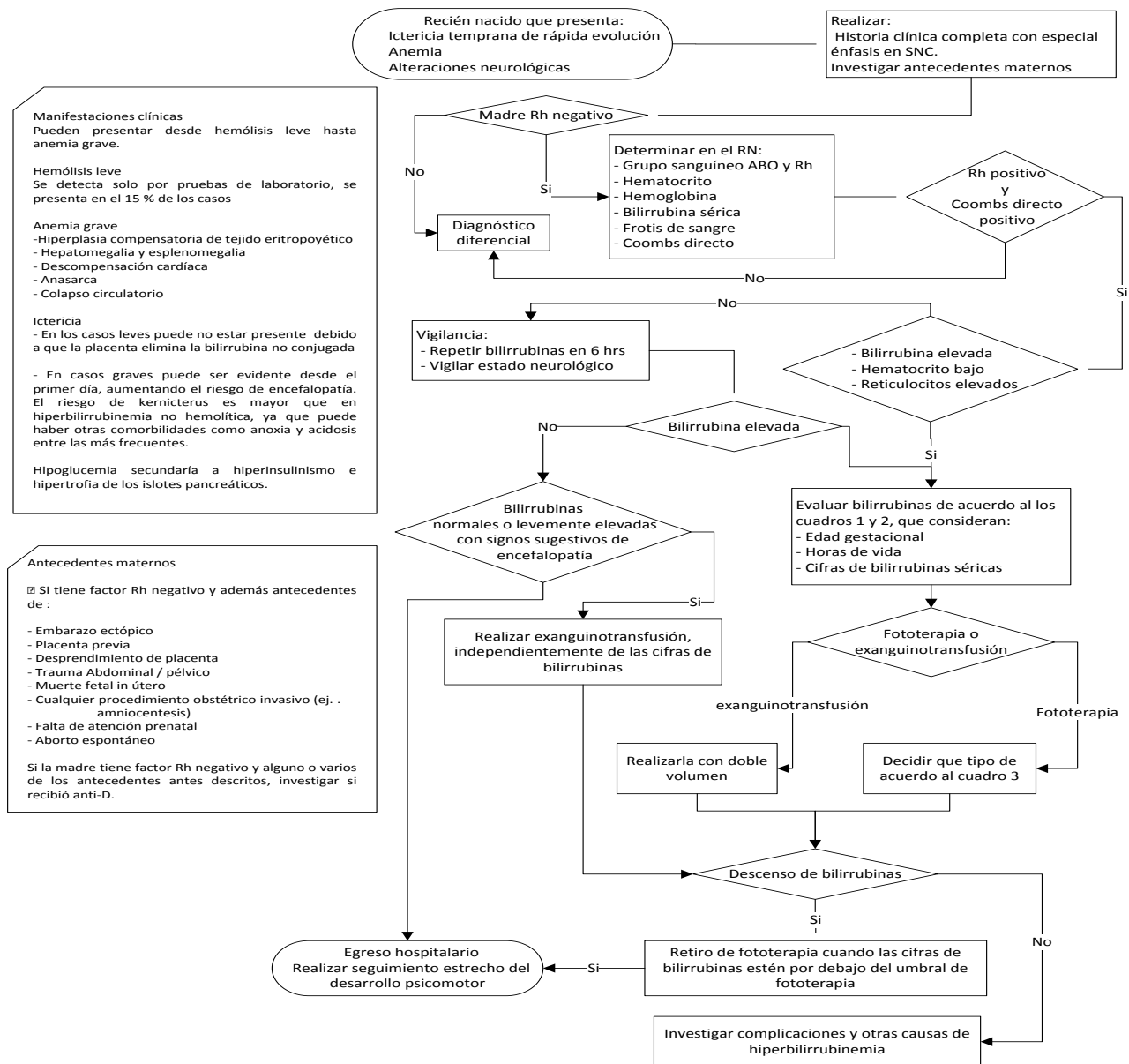
NICE Neonatal jaundice, 2016

3. ANEXOS

3.1. Diagramas de flujo

3.1.1. Algoritmos

Algoritmo 1. Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad Hemolítica por Isoinmunización a Rh en el Recién Nacido



3.2. Cuadros o figuras

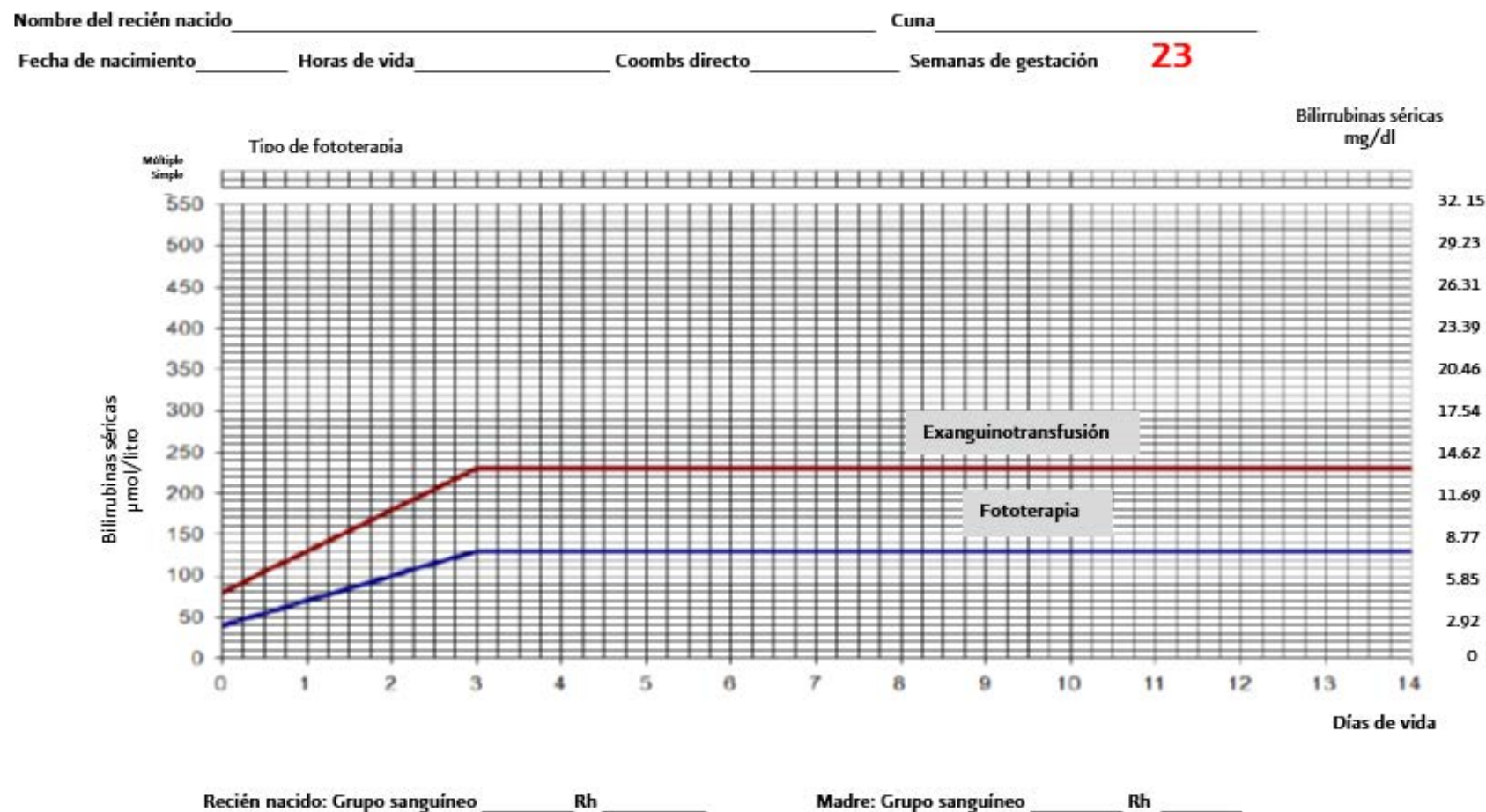
Cuadro 1. Consenso para el Tratamiento de la Hiperbilirrubinemia en Recién Nacidos de 38 semanas de edad gestacional o más

Consenso para el Tratamiento de la Hiperbilirrubinemia en Recién Nacidos De 38 semanas de edad gestacional o más								
Edad en horas	Nivel de bilirrubinas							
	μmol/litro	mg/dl	μmol/litro	mg/dl	μmol/litro	mg/dl	μmol/litro	mg/dl
0					> 100	> 5.85	> 100	> 5.85
6	> 100	> 5.85	> 112	> 6.55	> 125	> 7.31	> 150	> 8.77
12	> 100	> 5.85	> 125	> 7.31	> 150	> 8.77	> 200	> 11.69
18	> 100	> 5.85	> 137	> 8.01	> 175	> 10.23	> 250	> 14.62
24	> 100	> 5.85	> 150	> 8.77	> 200	> 11.69	> 300	> 17.54
30	> 112	> 6.55	> 162	> 9.47	> 212	> 12.39	> 350	> 20.46
36	> 125	> 7.31	> 175	> 10.23	> 225	> 13.15	> 400	> 23.39
42	> 137	> 8.01	> 187	> 10.93	> 237	> 13.86	> 450	> 26.31
48	> 150	> 8.77	> 200	> 11.69	> 250	> 14.62	> 450	> 26.31
54	> 162	> 9.47	> 212	> 12.39	> 262	> 15.32	> 450	> 26.31
60	> 175	> 10.23	> 225	> 13.15	> 275	> 16.08	> 450	> 26.31
66	> 187	> 10.93	> 237	> 13.86	> 287	> 16.78	> 450	> 26.31
72	> 200	> 11.69	> 250	> 14.62	> 300	> 17.54	> 450	> 26.31
78			> 262	> 15.32	> 312	> 18.24	> 450	> 26.31
84			> 275	> 16.08	> 325	> 19.00	> 450	> 26.31
90			> 287	> 16.78	> 337	> 19.70	> 450	> 26.31
96 +			> 300	> 17.54	> 350	> 20.46	> 450	> 26.31
Acción a realizar	↓		↓		↓		↓	
	Repetir medición en 6-12 horas		Valorar individualmente la pertinencia de iniciar fototerapia Repetir medición de bilirrubinas en 6 horas		■ Iniciar fototerapia		Realizar exanguinotransfusión, a menos que el nivel de bilirrubinas caiga por abajo del umbral, mientras se prepara el procedimiento	

* La conversión de μmol/L a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$

Fuente: Modificada de NICE Neonatal jaundice, 2016

Cuadro 2. Gráficas para Tratamiento de Hiperbilirrubinemia por Semana de Edad Gestacional

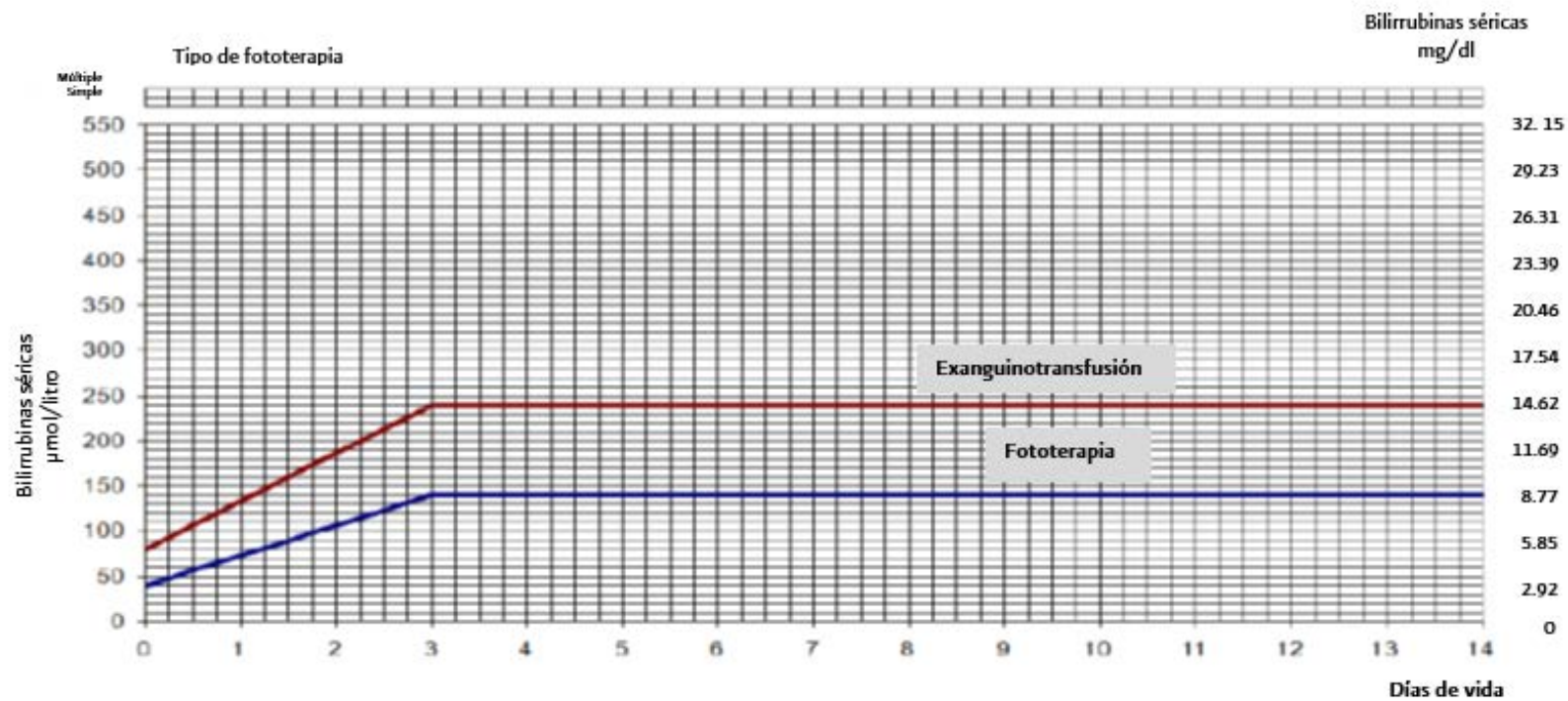


Fuente: Modificada de NICE. Neonatal jaundice, 2016.

La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$

Nombre del recién nacido _____ Cuna _____

Fecha de nacimiento _____ Horas de vida _____ Coombs directo _____ Semanas de gestación **24**



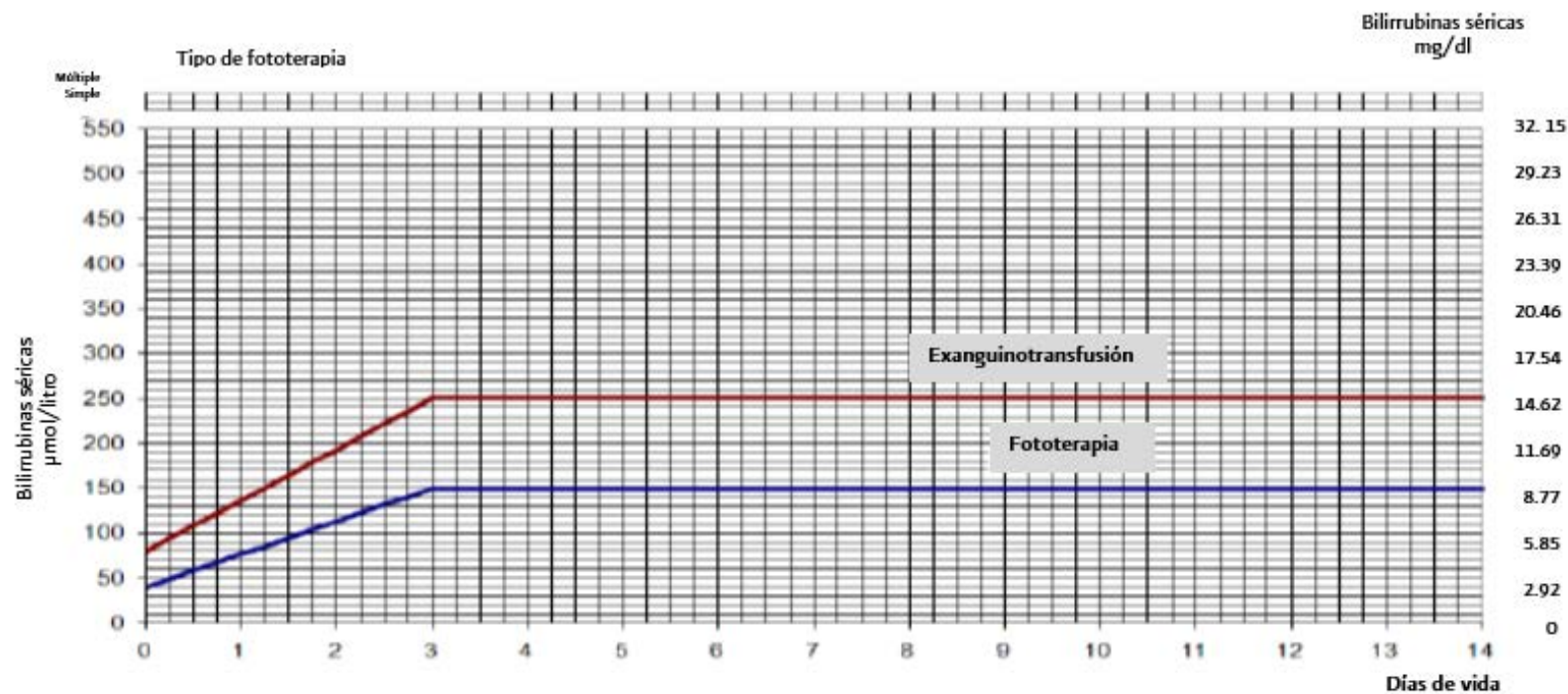
Recién nacido: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Madre: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Fuente: Modificada de NICE. Neonatal jaundice, 2016.

La conversión de μmol/L a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$

Nombre del recién nacido _____ Cuna _____
 Fecha de nacimiento _____ Horas de vida _____ Coombs directo _____ Semanas de gestación **25**

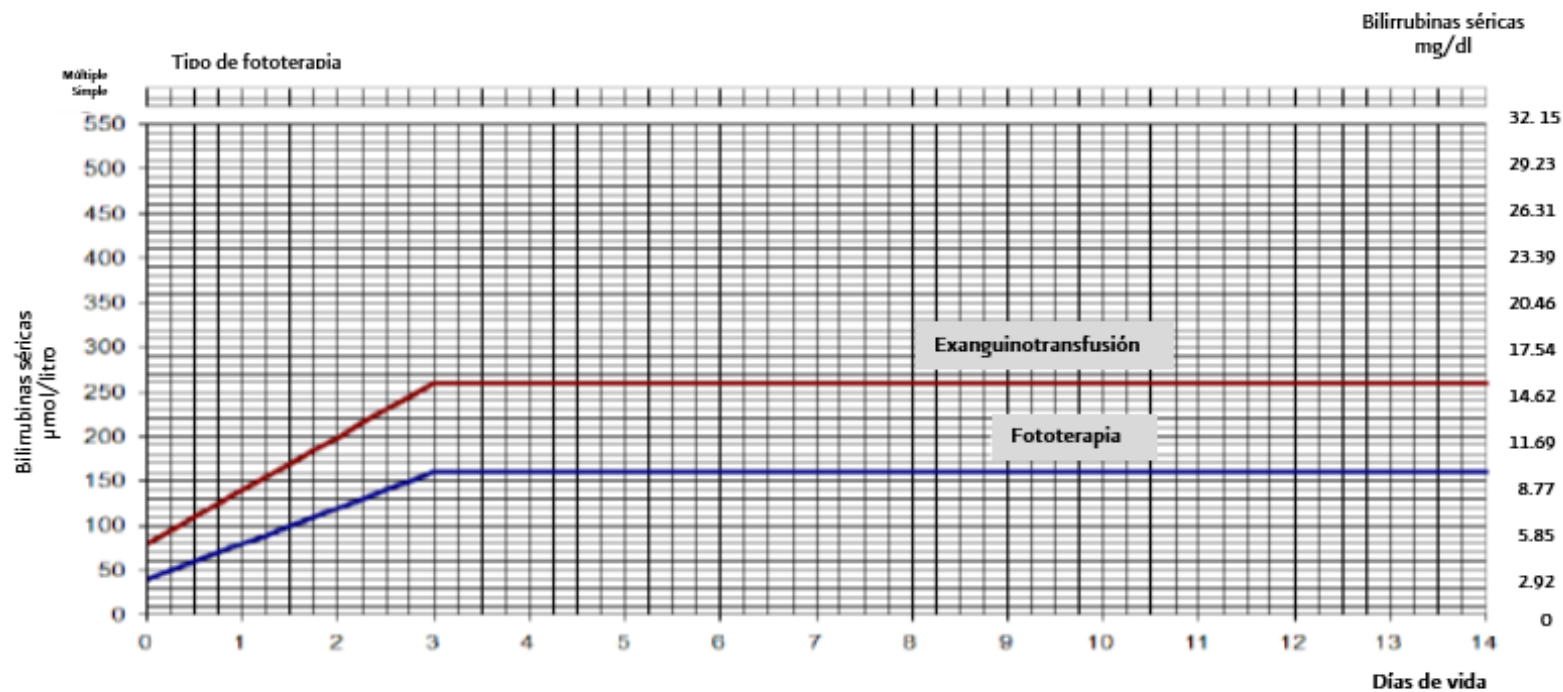


Recién nacido: Grupo sanguíneo _____ Rh _____ Madre: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Fuente: Modificada de NICE. Neonatal jaundice, 2016.

La conversión de μmol/L a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$.

Nombre del recién nacido _____ Cuna _____
 Fecha de nacimiento _____ Horas de vida _____ Coombs directo _____ Semanas de gestación **26**



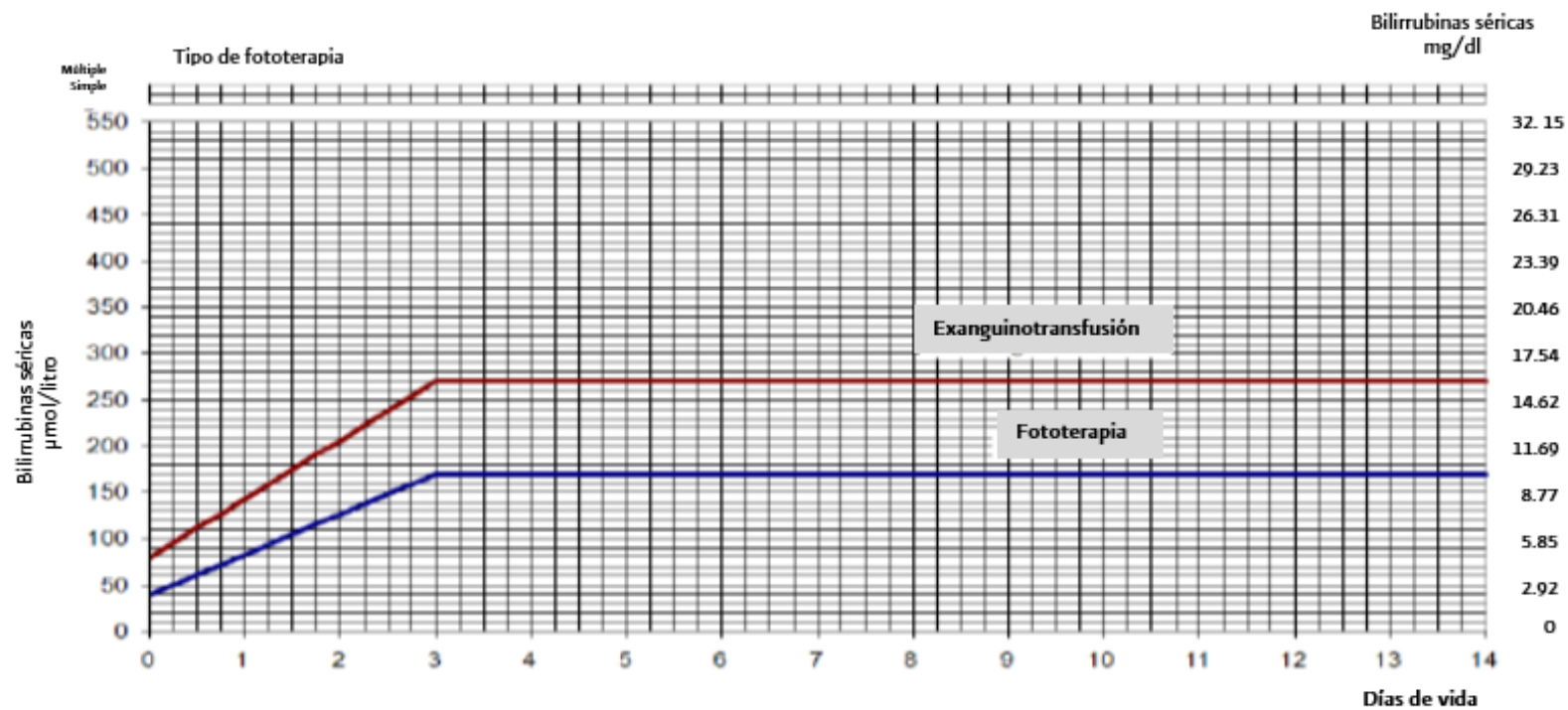
Recién nacido: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Madre: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Fuente: Modificada de NICE. Neonatal jaundice, 2016.

La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$.

Nombre del recién nacido _____ Cuna _____
 Fecha de nacimiento _____ Horas de vida _____ Coombs directo _____ Semanas de gestación **27**



Recién nacido: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

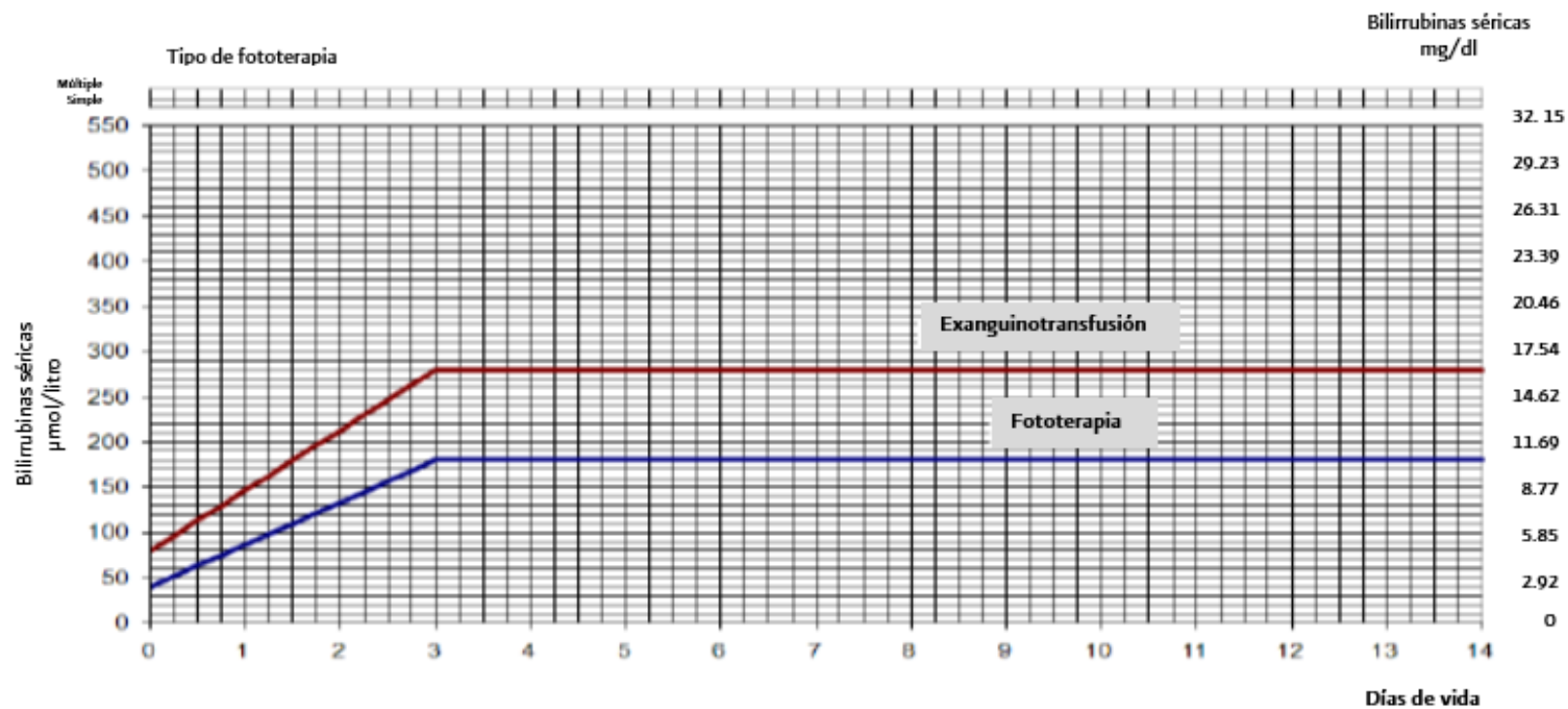
Madre: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Fuente: Modificada de NICE. Neonatal jaundice, 2016.

La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$.

Nombre del recién nacido _____ Cuna _____

Fecha de nacimiento _____ Horas de vida _____ Coombs directo _____ Semanas de gestación **28**



Recién nacido: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

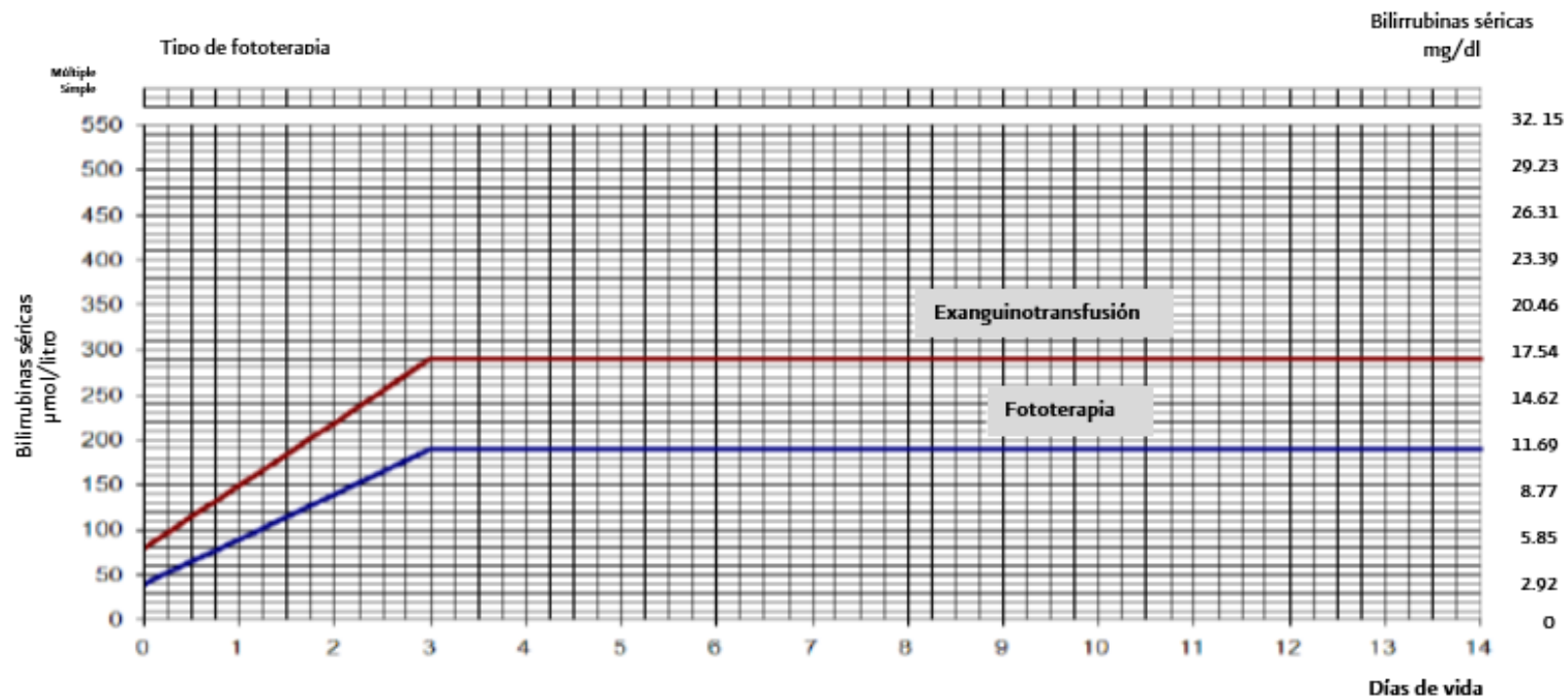
Madre: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Fuente: Modificada de NICE. Neonatal jaundice, 2016.

La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$.

Nombre del recién nacido _____ Cuna _____

Fecha de nacimiento _____ Horas de vida _____ Coombs directo _____ Semanas de gestación **29**



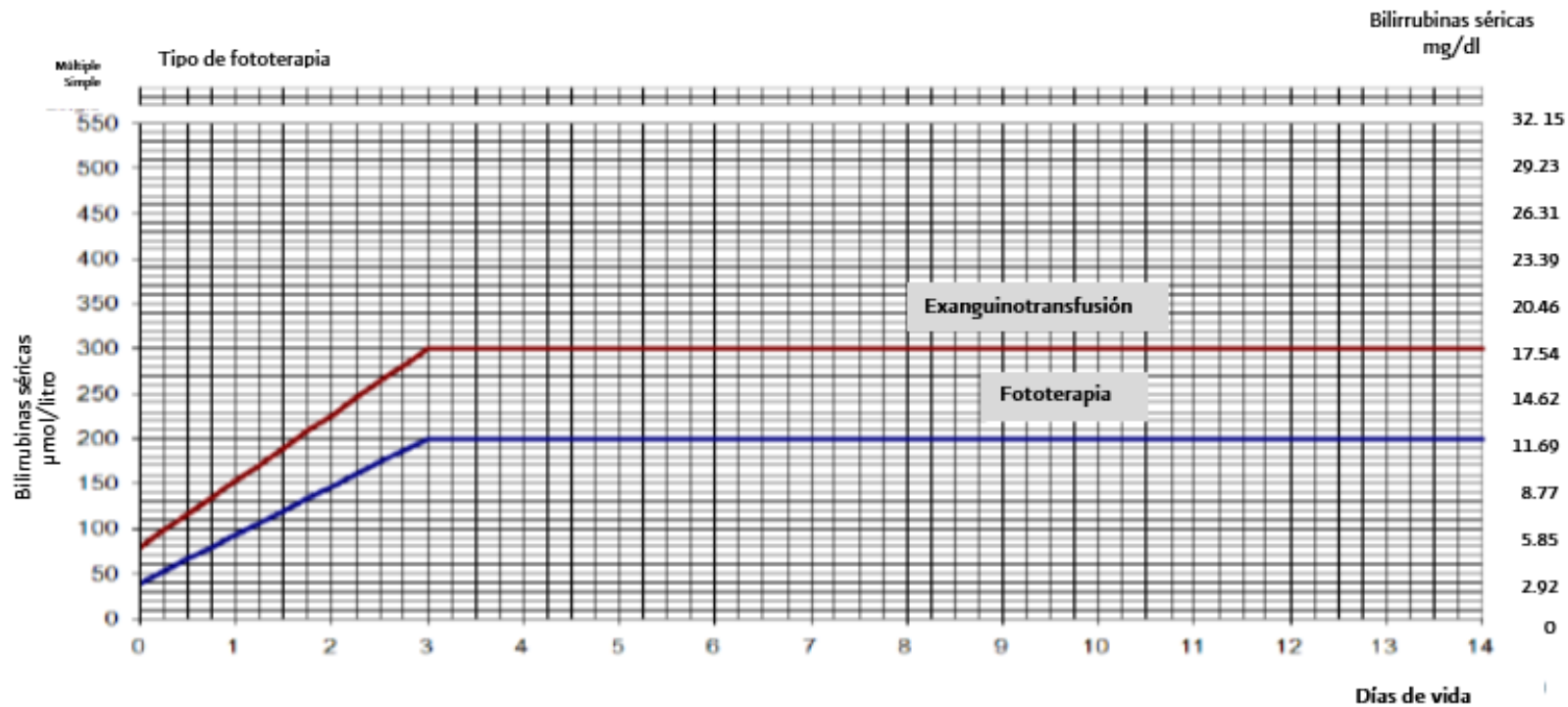
Recién nacido: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Madre: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Fuente: Modificada de NICE. Neonatal jaundice, 2016.

La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$.

Nombre del recién nacido _____ Cuna _____
 Fecha de nacimiento _____ Horas de vida _____ Coombs directo _____ Semanas de gestación **30**

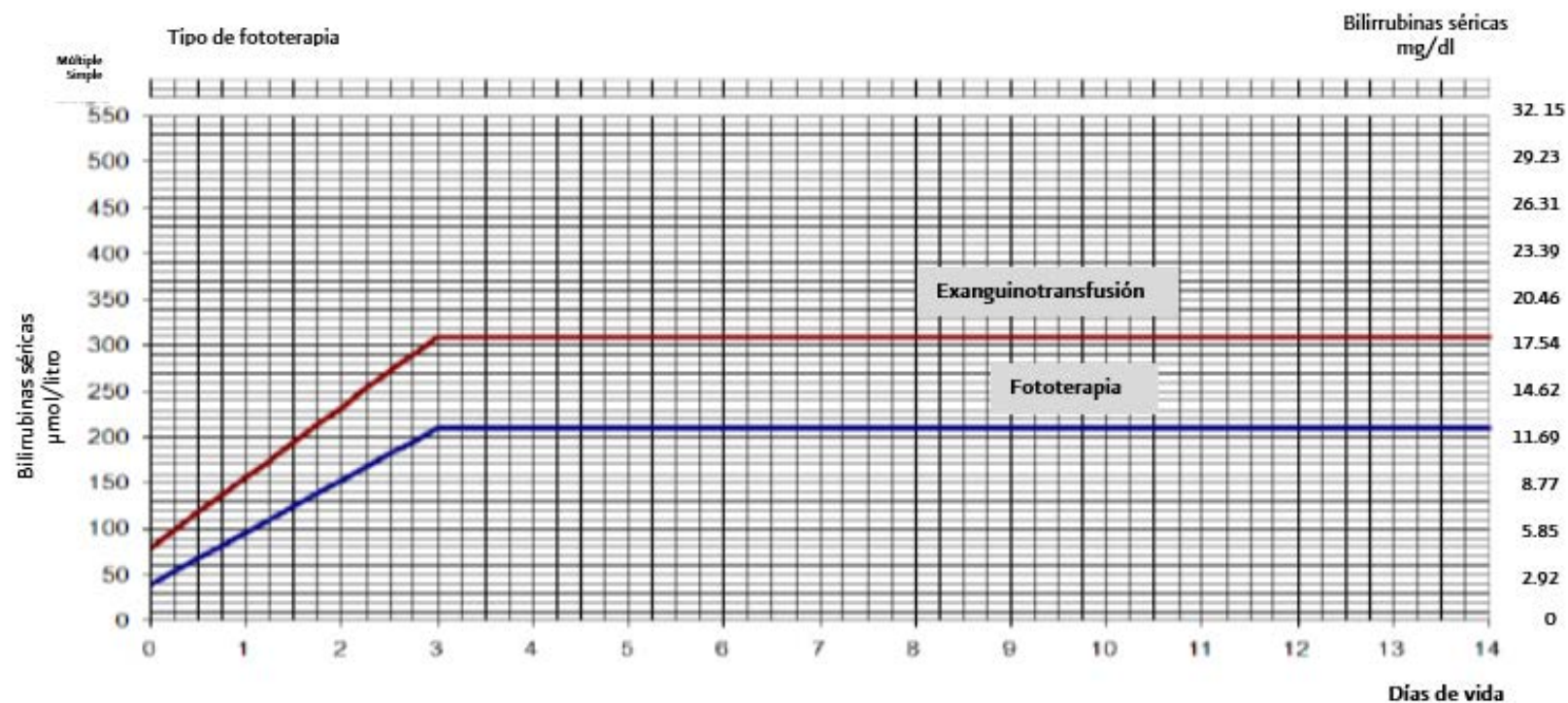


Recién nacido: Grupo sanguíneo _____ Rh _____ Madre: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Fuente: Modificada de NICE. Neonatal jaundice, 2016.

La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$.

Nombre del recién nacido _____ Cuna _____
 Fecha de nacimiento _____ Horas de vida _____ Coombs directo _____ Semanas de gestación **31**

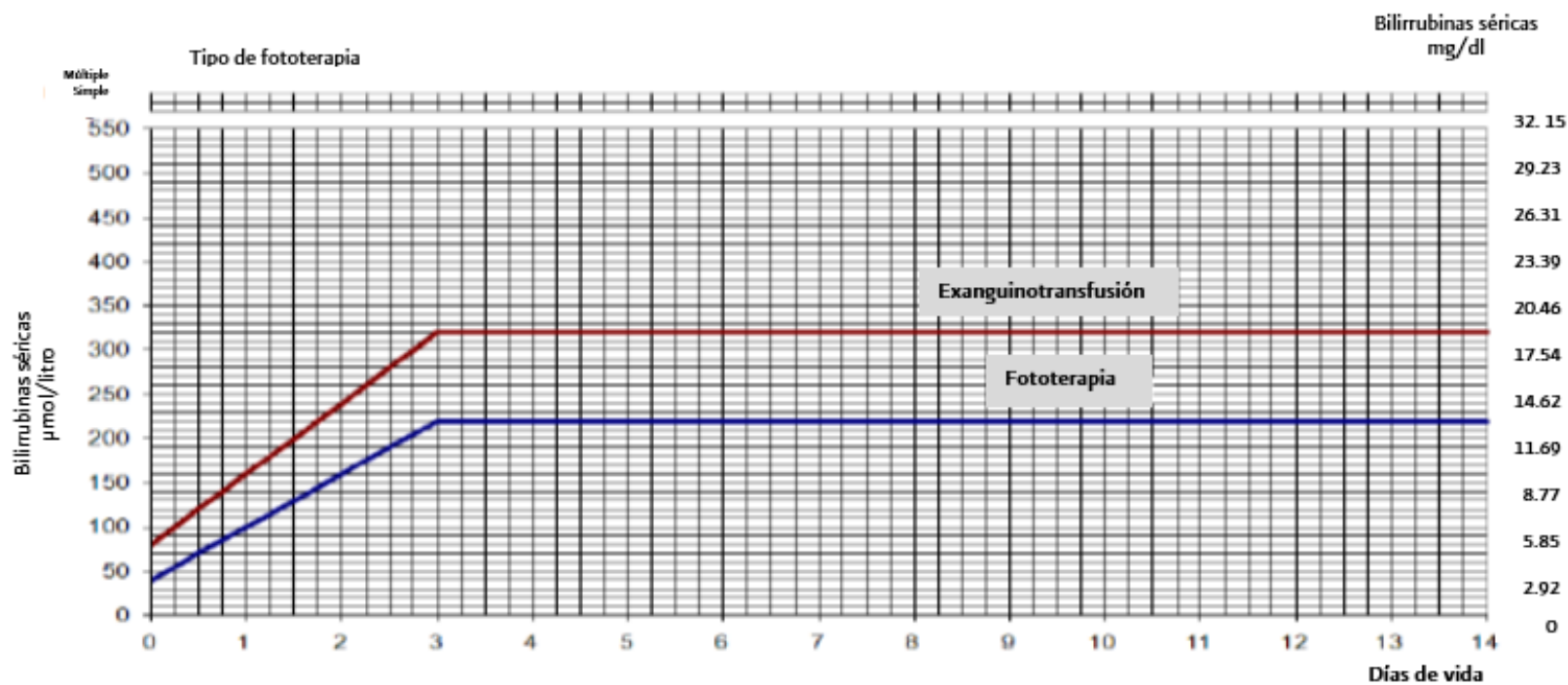


Recién nacido: Grupo sanguíneo _____ Rh _____ Madre: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Fuente: Modificada de NICE. Neonatal jaundice, 2016.

La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$.

Nombre del recién nacido _____ Cuna _____
 Fecha de nacimiento _____ Horas de vida _____ Coombs directo _____ Semanas de gestación **32**



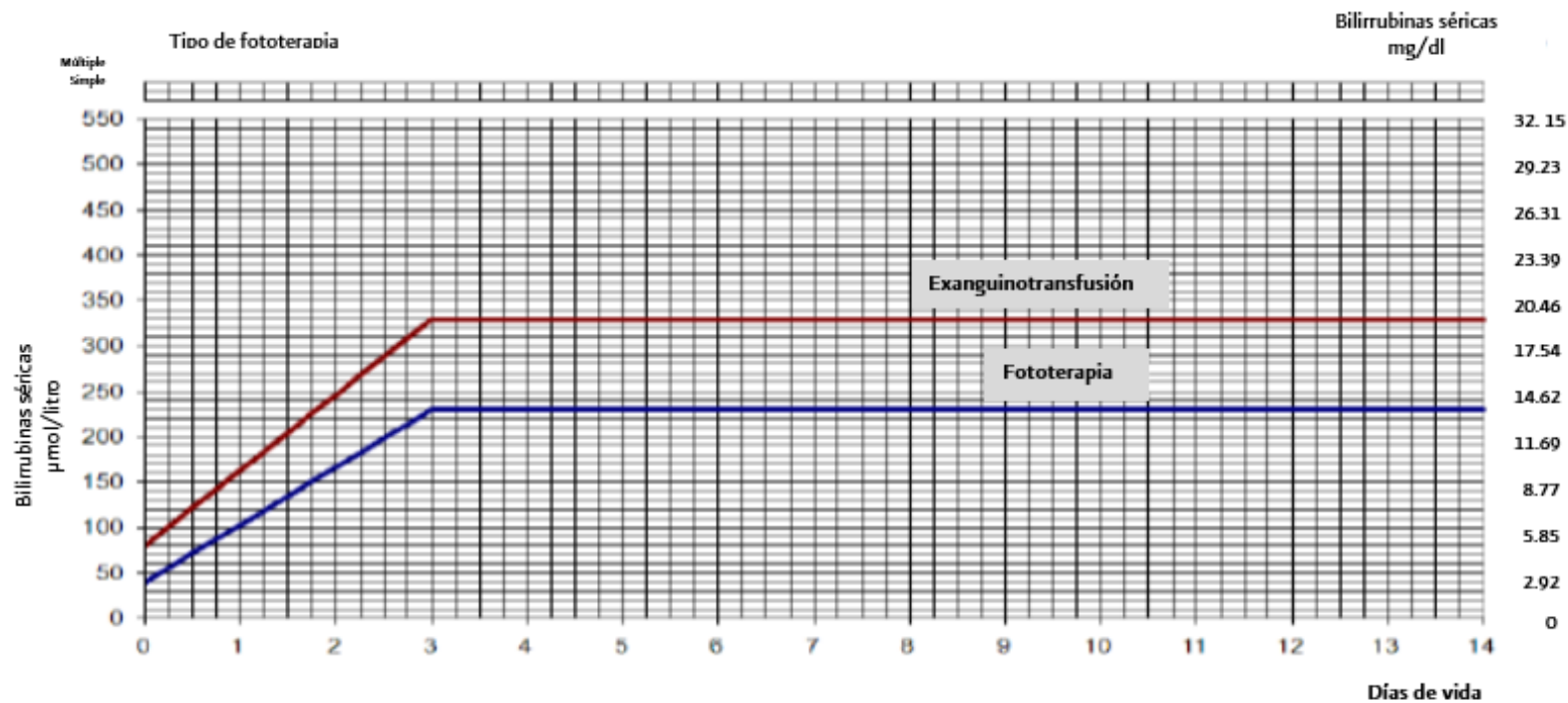
Recién nacido: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Madre: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Fuente: Modificada de NICE. Neonatal jaundice, 2016.

La conversión de μmol/L a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$.

Nombre del recién nacido _____ Cuna _____
 Fecha de nacimiento _____ Horas de vida _____ Coombs directo _____ Semanas de gestación **33**

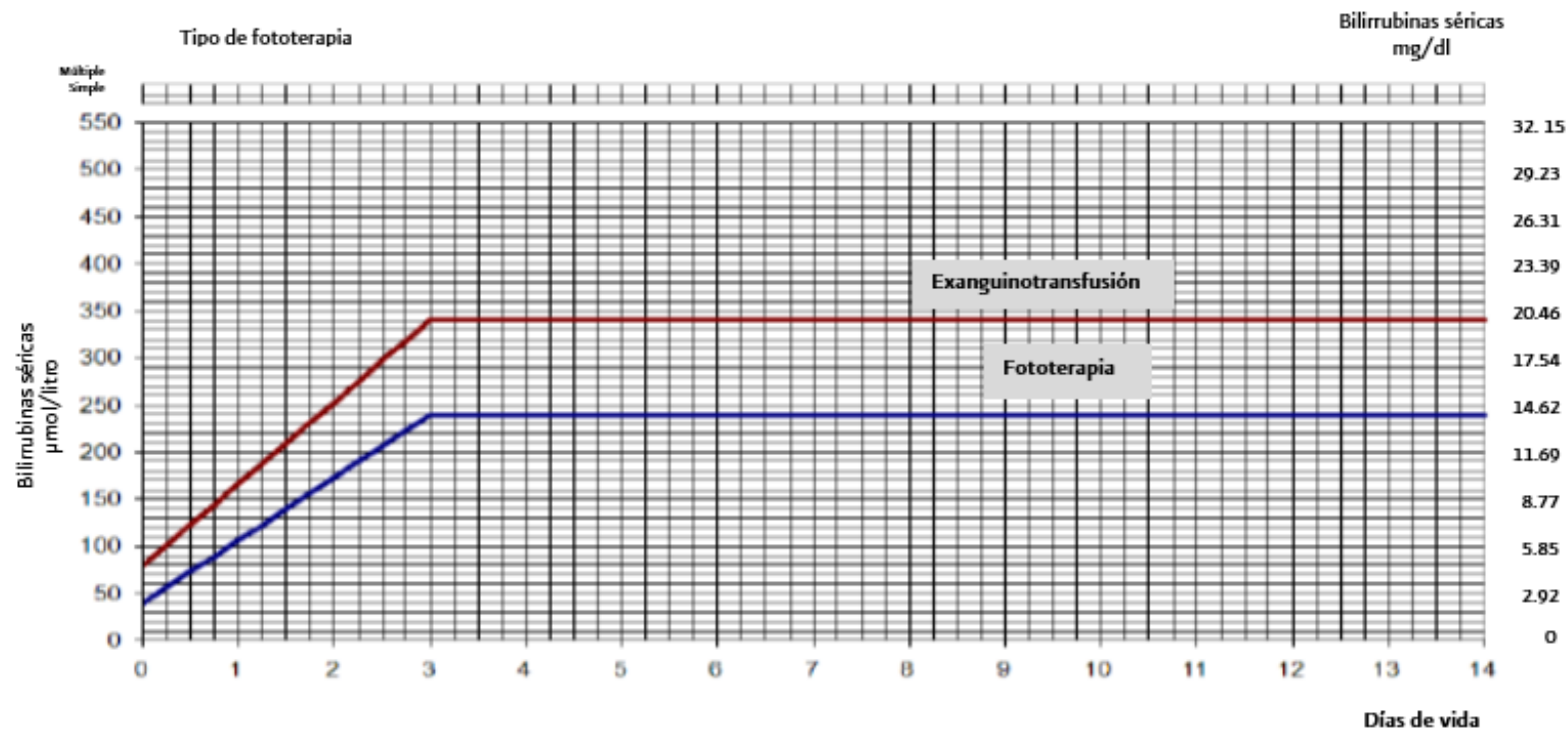


Recién nacido: Grupo sanguíneo _____ Rh _____ Madre: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Fuente: Modificada de NICE. Neonatal jaundice, 2016.

La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$.

Nombre del recién nacido _____ Cuna _____
 Fecha de nacimiento _____ Horas de vida _____ Coombs directo _____ Semanas de gestación **34**



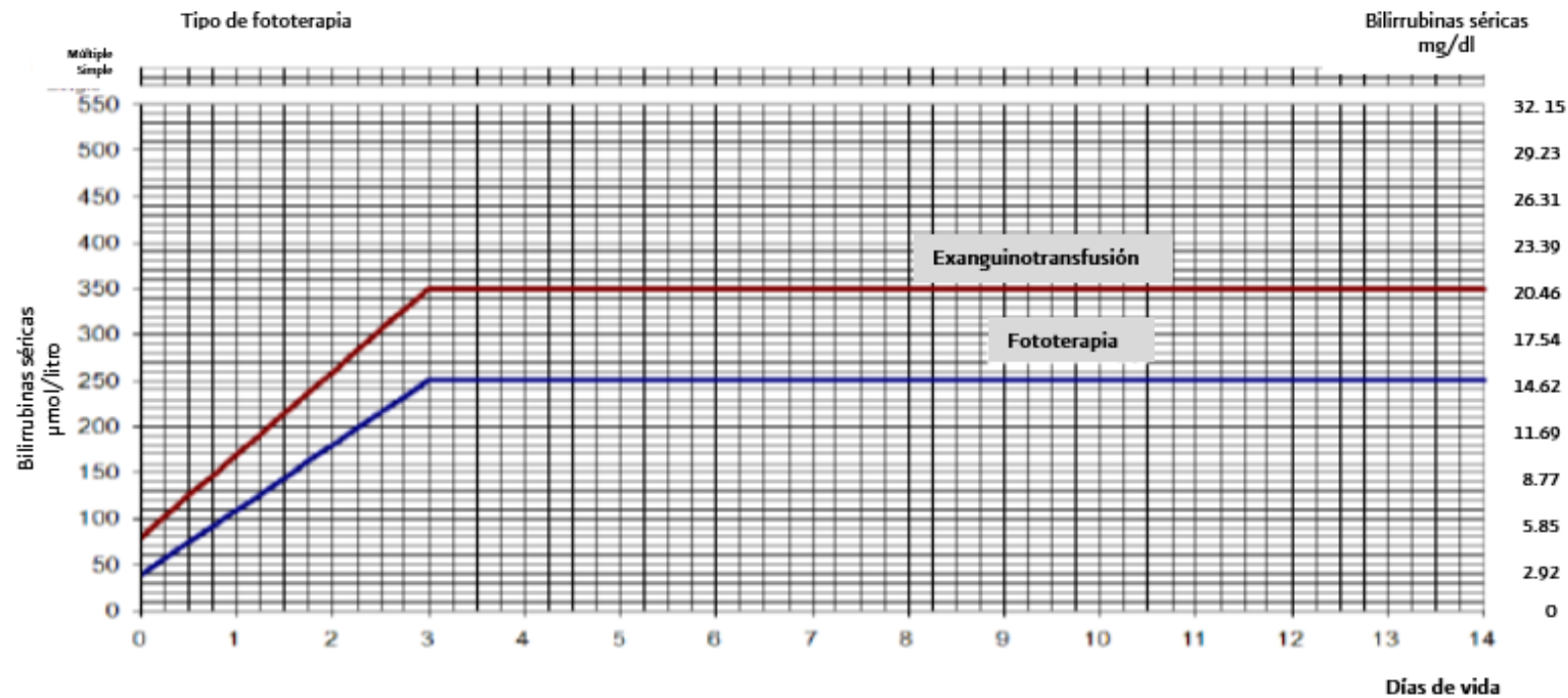
Recién nacido: Grupo sanguíneo _____ Rh _____ Madre: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Fuente: Modificada de NICE. Neonatal jaundice, 2016.

La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$.

Nombre del recién nacido _____ Cuna _____

Fecha de nacimiento _____ Horas de vida _____ Coombs directo _____ Semanas de gestación **35**



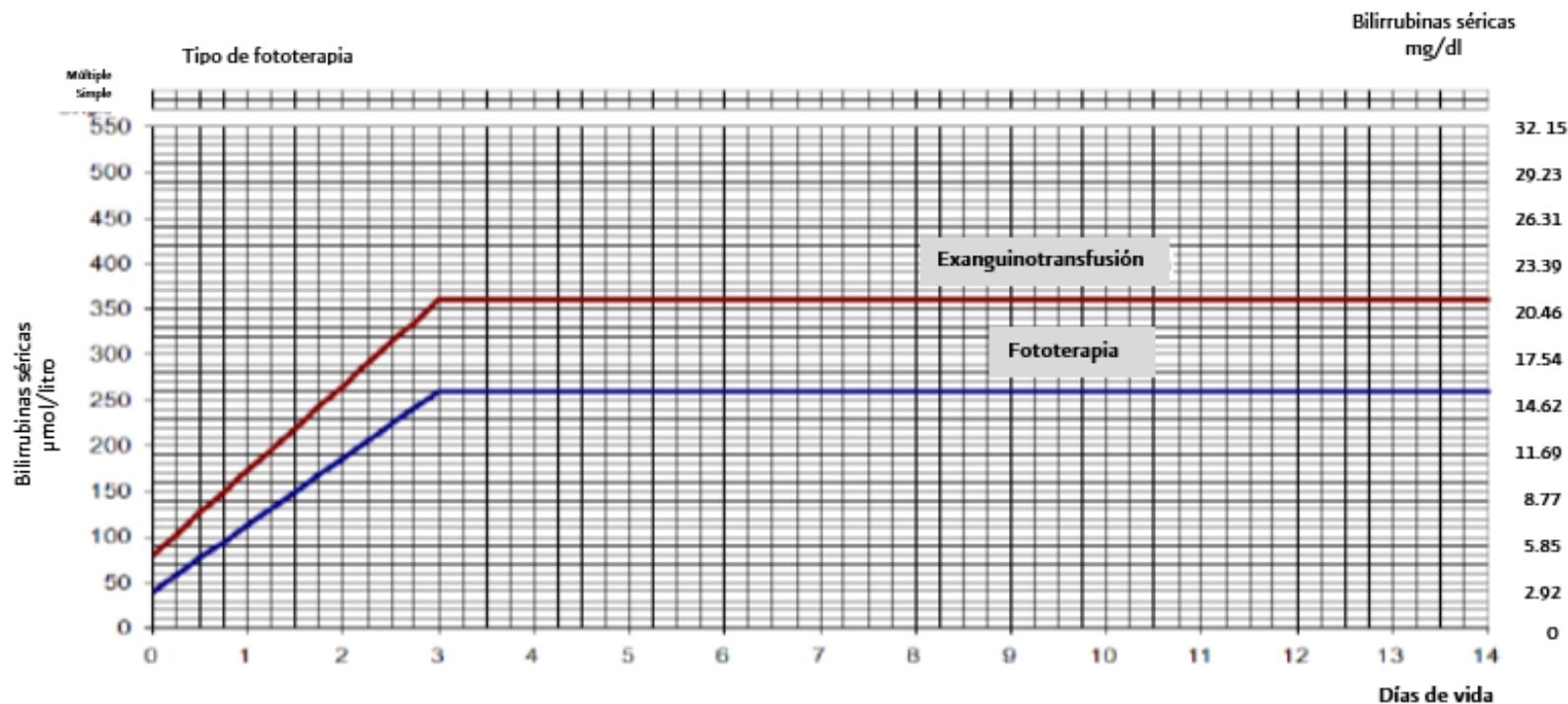
Recién nacido: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Madre: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Fuente: Modificada de NICE. Neonatal jaundice, 2016.

La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$.

Nombre del recién nacido _____ Cuna _____
 Fecha de nacimiento _____ Horas de vida _____ Coombs directo _____ Semanas de gestación **36**



Recién nacido: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

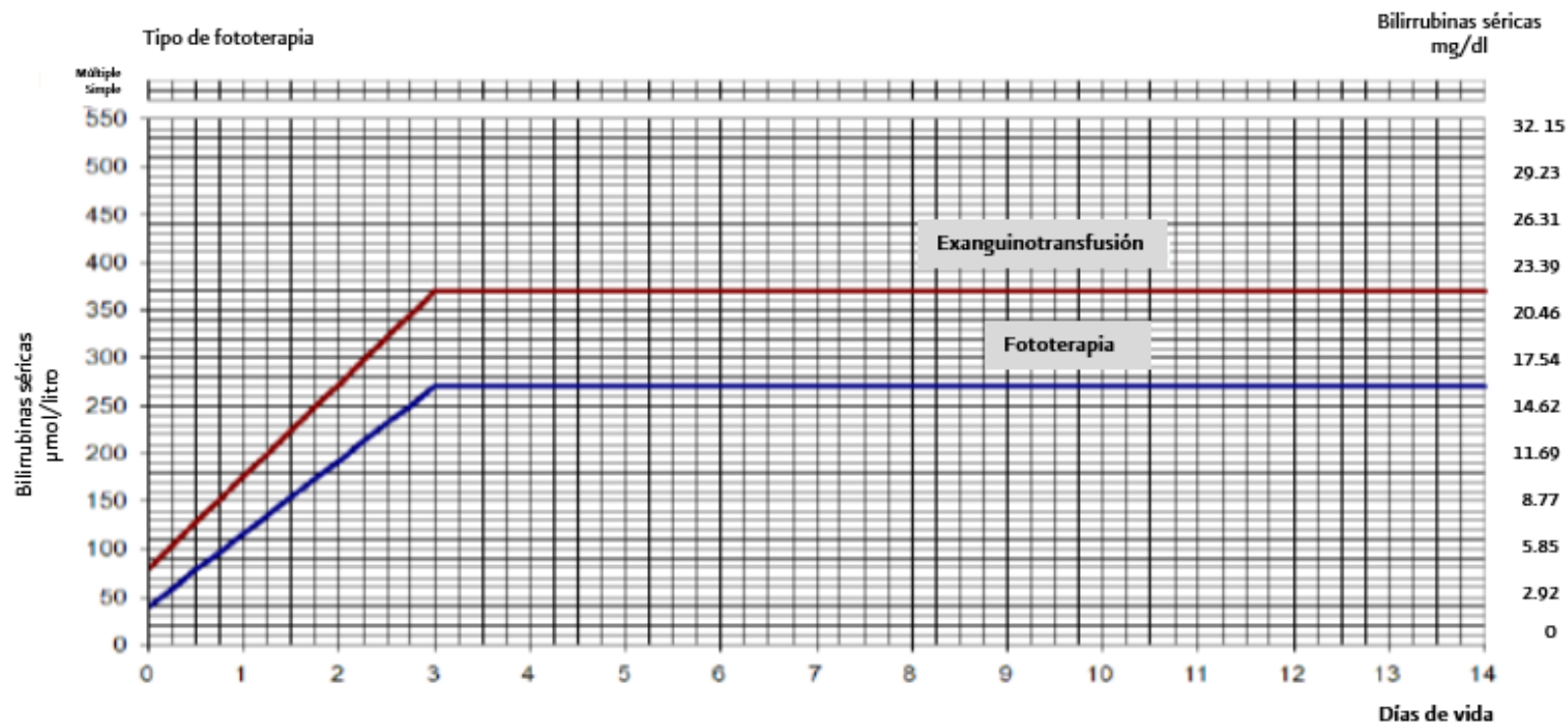
Madre: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Fuente: Modificada de NICE. Neonatal jaundice, 2016.

La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$.

Nombre del recién nacido _____ Cuna _____

Fecha de nacimiento _____ Horas de vida _____ Coombs directo _____ Semanas de gestación **37**



Recién nacido: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

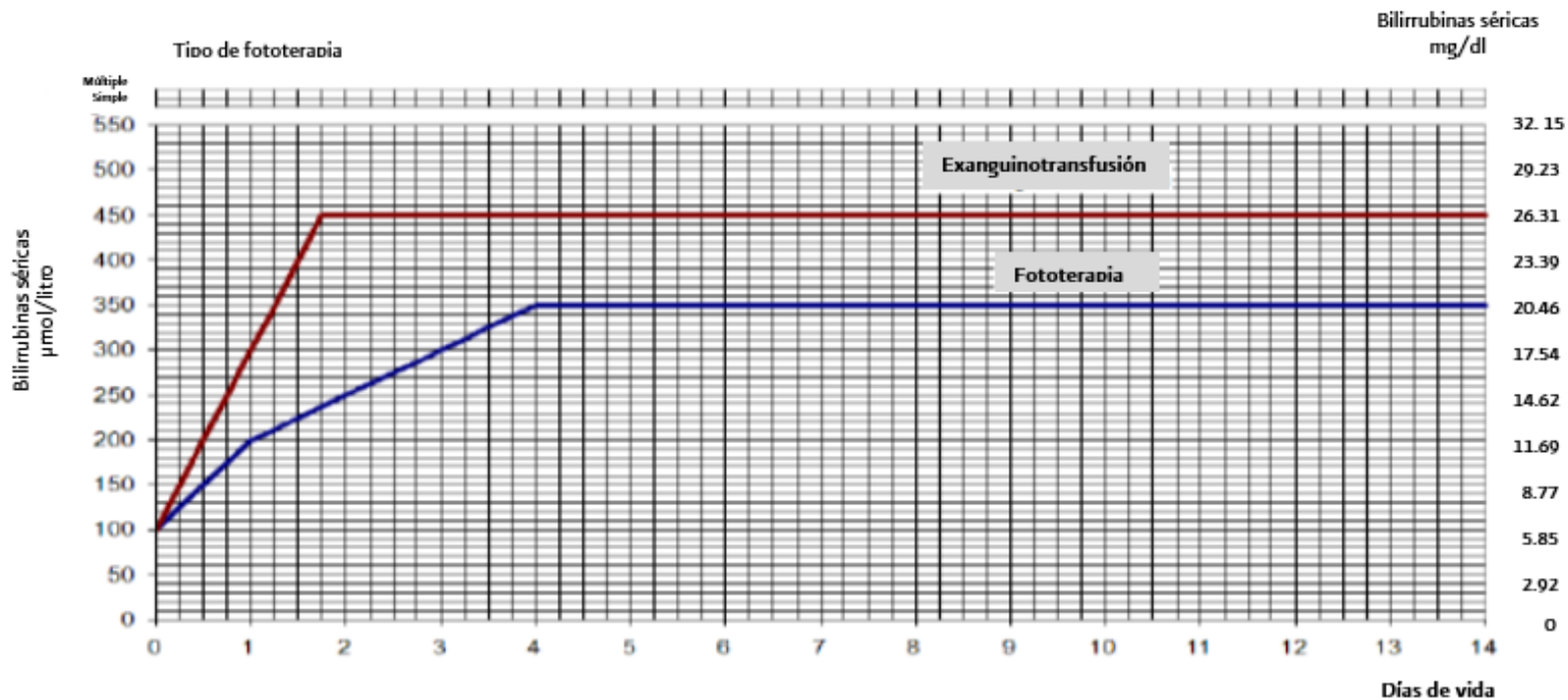
Madre: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Fuente: Modificada de NICE. Neonatal jaundice, 2016.

La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$.

Nombre del recién nacido _____ Cuna _____

Fecha de nacimiento _____ Horas de vida _____ Coombs directo _____ Semanas de gestación = /> **38**



Recién nacido: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Madre: Grupo sanguíneo _____ Rh _____

Fuente: Modificada de NICE. Neonatal jaundice, 2016.

La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$.

Cuadro 3. Tipos de Fototerapia para el tratamiento de Hiperbilirrubinemia

Tipos de Fototerapia para el tratamiento de Hiperbilirrubinemia	
Luz de sol	
<ul style="list-style-type: none"> No se recomienda la exposición a la luz del sol para el tratamiento de hiperbilirrubinemia en el recién nacido 	
Fototerapia Simple para recién nacidos de termino	
<ul style="list-style-type: none"> Luz azul convencional para tratamiento de hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos con edad gestacional de 37 semanas o más: <ul style="list-style-type: none"> Nivel de bilirrubina sérica con rápida ascenso [más de 8.5µm/lito por hora (0.5mg/dl por hora)] Nivel de bilirrubina sérica 50 µm/lito (2.94mg/dl) por abajo del umbral para inicio de exanguinotransfusión (Cuadros 1 y 2) No utilice fototerapia de fibra óptica como primera línea de tratamiento para la hiperbilirrubinemia en los recién nacidos con edad gestacional de 37 semanas o más. Asegúrese de que todo el equipo se mantiene y utiliza de acuerdo con las directrices de los fabricantes 	
Fototerapia Simple para recién nacidos prematuros	
<p>Tratamiento de fototerapia único para los bebés prematuros use cualquier fototerapia de fibra óptica convencional o la fototerapia de "luz azul", como tratamiento para la hiperbilirrubinemia significativa en los bebés de menos de 37 semanas a menos que:</p> <ul style="list-style-type: none"> El nivel de bilirrubina sérica presente rápido ascenso [más de 8.5µm/lito por hora (0.5mg/dl por hora)] El nivel de bilirrubina se encuentra 50 micromoles / litro (2.94mg/dl) por debajo del umbral para el que se indica exanguinotransfusión después de 72 horas (Cuadros 1 y 2). 	
Fototerapia múltiple para recién nacidos de termino y prematuros	
<p>Iniciar fototerapia múltiple continua si se presenta alguna de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivel de bilirrubinas séricas elevándose rápidamente [más de 8.5µm/lito por hora (0.5mg/dl por hora)] Nivel de bilirrubina sérica 50 µm/lito (2.94mg/dl) por abajo del umbral para inicio de exanguinotransfusión (Cuadros 1 y 2) El nivel de bilirrubina no desciende con la fototerapia simple (es decir el nivel de bilirrubinas continua alto y no cae después de 6 horas de haber iniciado la fototerapia) 	

Fuente: Modificada de NICE. Neonatal jaundice. May 2010.

3.3. Listado de Recursos

3.3.1. Tabla de Medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de <nombre del padecimiento> del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud:

CUADRO BÁSICO DE MEDICAMENTOS							
CLAVE	PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS RECOMENDADA	PRESENTACIÓN	TIEMPO	EFFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES	CONTRAINDICACIONES
010.000.5696.00	Inmunoglobulina humana normal endovenosa	500 mg/kg en infusión durante 4 horas. Siempre junto con la fototerapia.	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula contiene: Inmunoglobulina humana normal endovenosa 2.5 g. Envase con un frasco ampula con 25 ml.	Dosis única	Reacciones de hipersensibilidad, náusea, vómito, dolor abdominal, hipotensión arterial, taquicardia, mareo, cefalea, fiebre	No mezclar con otros fármacos o líquidos para infusión intravenosa o con vacunas de virus vivos como sarampión, parotiditis, rubeola.	Contraindicación. Hipersensibilidad al biológico, deficiencia de Ig A. Precauciones: No administrar por vía intramuscular o subcutánea. Con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o episodios trombóticos, insuficiencia renal. La disfunción renal, la insuficiencia renal aguda, la nefrosis osmótica y la muerte pueden ser asociadas con productos de inmunoglobulina intravenosa humana en pacientes con predisposición. Administrar la inmunoglobulina humana normal intravenosa a la mínima concentración disponible y a la velocidad de infusión mínima.
010.000.5696.00	Inmunoglobulina humana normal endovenosa	500 mg/kg en infusión durante 4 horas. Siempre junto con la fototerapia.	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula contiene:	Dosis única	Reacciones de hipersensibilidad, náusea, vómito, dolor abdominal, hipotensión arterial,	No mezclar con otros fármacos o líquidos para infusión intravenosa o con vacunas de virus	Contraindicación. Hipersensibilidad al biológico, deficiencia de Ig A. Precauciones: No

			Inmunoglobulina humana normal endovenosa 5.0 g. Envase con un frasco		taquicardia, mareo, cefalea, fiebre	vivos como sarampión, parotiditis, rubeola.	administrar por vía intramuscular o subcutánea. Con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o episodios trombóticos, insuficiencia renal. La disfunción renal, la insuficiencia renal aguda, la nefrosis osmótica y la muerte pueden ser asociadas con productos de inmunoglobulina intravenosa humana en pacientes con predisposición. Administrar la inmunoglobulina humana normal intravenosa a la mínima concentración disponible y a la velocidad de infusión mínima.
010.000.5698.00	Inmunoglobulina humana normal endovenosa	500 mg/kg en infusión durante 4 horas. Siempre junto con la fototerapia.	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula contiene: Inmunoglobulina humana normal endovenosa 10.0 g. Envase con un frasco ampula con 100 ml.	Dosis única	Reacciones de hipersensibilidad, náusea, vómito, dolor abdominal, hipotensión arterial, taquicardia, mareo, cefalea, fiebre	No mezclar con otros fármacos o líquidos para infusión intravenosa o con vacunas de virus vivos como sarampión, parotiditis, rubeola.	Contraindicación. Hipersensibilidad al biológico, deficiencia de Ig A. Precauciones: No administrar por vía intramuscular o subcutánea. Con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o episodios trombóticos, insuficiencia renal. La disfunción renal, la insuficiencia renal aguda, la nefrosis osmótica y la muerte pueden ser asociadas con productos de inmunoglobulina intravenosa humana en pacientes con predisposición. Administrar la

							inmunoglobulina humana normal intravenosa a la mínima concentración disponible y a la velocidad de infusión mínima.
--	--	--	--	--	--	--	---

3.4. Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos con la temática de **Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Hemolítica por Isoimmunización a Rh en el Recién Nacido**. Se realizó en PubMed, sitios Web especializados de guías de práctica clínica y del área clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **Español e Inglés**
- Documentos publicados los últimos **5 años**
- Documentos enfocados **Diagnóstico y Tratamiento**
- Documentos enfocados a humanos

3.4.1. Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

Se realizó la búsqueda en PubMed, utilizando los términos **haemolytic disease of the fetus and newborn** considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron **dos** resultados, de los cuales se utilizaron **dos** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
Search haemolytic disease of the fetus and newborn Sort by: Best Match Filters: Practice Guideline; Guideline; published in the last 5 years; Humans; English; Spanish; Newborn: birth-1 month	2

Además se realizó la búsqueda de GPCs en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB**	ALGORITMO DE BÚSQUEDA <ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA>	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
GIN	haemolytic disease of the fetus and newborn	0	0
NICE	haemolytic disease of the fetus and newborn	2	2
SIGN	haemolytic disease of the fetus and newborn	1	1
TOTAL		3	3

3.4.2. Búsqueda de Revisiones Sistemáticas

Se realizó la búsqueda en PubMed, utilizando los términos **haemolytic disease of the fetus and newborn** considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron **dos** resultados, de los cuales se utilizaron **dos** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
Search haemolytic disease of the fetus and newborn Sort by: Best Match Filters: Meta-	2

Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years; Humans; English; Spanish;
Newborn: birth-1 month

Además, se buscaron revisiones sistemáticas en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB	ALGORITMO DE BÚSQUEDA <ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA>	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
COCHRANE LIBRARY	haemolytic disease of the fetus and newborn	1	1
NHS EVIDENCE	haemolytic disease of the fetus and newborn	0	0
TOTAL		1	1

3.4.3. Búsqueda de Ensayos Clínicos Aleatorizados y Estudios Observacionales***

La búsqueda se realizó en PubMed de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de acuerdo a los criterios definidos, utilizando los términos **haemolytic disease of the fetus and newborn**. Se obtuvo 1 resultado, el mismo que se utilizó.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
Search haemolytic disease of the fetus and newborn Sort by: Best Match Filters: Clinical Trial; Observational Study; published in the last 5 years; Humans; English; Spanish; Newborn: birth-1 month	3

Cuando la información obtenida previamente no sea suficiente para dar respuesta a todas las preguntas de la guía, se llevará a cabo la búsqueda en PubMed de estudios observacionales (cohortes, casos y controles, serie de casos y reporte de casos y se presentará el Query translation de PubMed correspondiente.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
Search haemolytic disease of the fetus and newborn Sort by: Best Match Filters: Clinical Trial; Observational Study; Case Reports; Comparative Study; Classical Article; published in the last 5 years; Humans; English; Spanish; Newborn: birth-1 month	17

En resumen, en el desarrollo de este protocolo de búsqueda se obtuvieron un total de **28 resultados**, de los cuales se utilizaron **11** en la integración de esta GPC.

3.5. Escalas de Gradación

NIVELES DE EVIDENCIA NICE

Nivel de Evidencia	Interpretación
1++	Metaanálisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Metaanálisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con bajo riesgo de sesgos
1-	Metaanálisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con alto riesgo de sesgos*
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

*Los estudios con un nivel de evidencia con signos “-” no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación. Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

**National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods-Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London: NICE update March 2005. The guidelines manual 2009.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN NICE

Grados de Recomendación	Interpretación
A	Al menos un meta-análisis, o un EC con asignación aleatoria categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población blanco; o una RS o un EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados.
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población blanco y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o evidencia que pueda extrapolarse de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Evidencia nivel 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+, o consenso formal
D(BPP)	Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía

Escala GRADE

Fuerza de las Recomendaciones y Clasificación de la Calidad de la Evidencia GRADE	
Calidad de la Evidencia	Interpretación
Alta	Es muy poco probable que con investigaciones adicionales cambie el efecto estimado
Moderada	Es probable que investigaciones adicionales tenga una influencia importante sobre la estimación del efecto y podría cambiar la estimación
Baja	Es muy probable que investigaciones adicionales cambien la estimación del efecto
Muy Baja	Cualquier estimación de efecto es muy incierto
Recomendación	Interpretación
Fuerte	Los efectos deseables superan claramente a los efectos indeseables, o claramente no.
Condicionada	Las ventajas o desventajas son inciertas, ya sea porque la evidencia es de baja calidad o porque la evidencia sugiere que entre los efectos deseados y los no deseados la diferencia es muy estrecha.

3.6. Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave

Diagnóstico(s) Clínico(s):			
CIE-9-MC / CIE-10			
Código del CMGPC:			
TÍTULO DE LA GPC			Calificación de las recomendaciones
Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Hemolítica por Isoinmunización a Rh en el Recién Nacido.			
POBLACIÓN BLANCO	USUARIOS DE LA GUÍA	NIVEL DE ATENCIÓN	
Recién nacidos de 0 a 28 días de vida, hombres y mujeres.	Pediatría y Neonatología.	primero, segundo y tercer niveles	(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)
PREVENCIÓN			
Detecta a las futuras madres con factor Rh negativo o bien a la mujer que ya está embarazada, preferentemente durante el primer trimestre de embarazo.			
Aplica la Inmunoglobulina Anti-D (γ -globulina anti-D) a la embarazada Rh negativa que no tiene inmunidad anti D durante el primer trimestre de embarazo. Dosis: 100 μ g (500 UI), en el primer embarazo.			
DIAGNÓSTICO			
<p>Investiga en el recién nacido en quien se sospeche la presencia de Enfermedad Hemolítica por Isoinmunización a Rh si la madre:</p> <ul style="list-style-type: none"> Si tiene factor Rh negativo y además antecedentes de : <ul style="list-style-type: none"> Embarazo ectópico Placenta previa Desprendimiento de placenta Trauma Abdominal / pélvico Muerte fetal in útero Cualquier procedimiento obstétrico invasivo (ej. amniocentesis) Falta de atención prenatal Aborto espontáneo Si la madre tiene factor Rh negativo y alguno o varios de los antecedentes antes descritos, investigar si recibió anti-D. 			
<p>Realiza exploración física completa al recién nacido en quien se sospecha enfermedad hemolítica por isoinmunización a Rh. Investiga en forma intencionada .</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemólisis leve <ul style="list-style-type: none"> Se detecta solo por pruebas de laboratorio, se presenta en el 15 % de los casos Anemia grave <ul style="list-style-type: none"> Hiperplasia compensatoria de tejido eritropoyético Hepatomegalia y esplenomegalia Descompensación cardíaca Anasarca Colapso circulatorio Ictericia <ul style="list-style-type: none"> En los casos leves puede no estar presente debido a que la placenta elimina la bilirrubina no conjugada En casos graves puede ser evidente desde el primer día, aumentando el riesgo de encefalopatía. El riesgo de kernicterus es mayor que en hiperbilirrubinemia no hemolítica, ya que puede haber otras comorbilidades como anoxia y acidosis entre las más frecuentes. Hipoglucemia secundaria hiperinsulinismo e hipertrofia de los islotes pancreáticos. 			
<p>Solicita los siguientes estudios ante la sospecha de enfermedad hemolítica (preferentemente en sangre de cordón umbilical):</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo sanguíneo ABO y Rh Hematocrito Hemoglobina Bilirrubina sérica Frotis de sangre 			

TRATAMIENTO	
Decide si el recién nacido con hiperbilirrubinemia es candidato a fototerapia usando los criterios para recién nacidos mayores de 38 semanas de edad gestacional, que consideran horas de vida, cifra de bilirrubinas. Usa también para inicio y seguimiento de fototerapia las gráficas por semana de edad gestacional para tratamiento de hiperbilirrubinemia.	
Indica fototerapia múltiple en el recién nacido con enfermedad hemolítica.	
Realiza el siguiente seguimiento después de instalada la fototerapia. <ul style="list-style-type: none"> Si el nivel de bilirrubina sérica total cae durante la fototerapia múltiple continua a un nivel 50 micromoles / litro (2.94mg/dl) por debajo del umbral para el cual se indica la exanguinotransfusión se deberá retirar la fototerapia múltiple y continuar con fototerapia simple En los recién nacidos mayores de 38 semanas de edad gestacional, en quienes su cifra de bilirrubinas según el Cuadro 1, se encuentra en la zona que indica "repetir medición de bilirrubinas", repetirla en 6 a 12 hrs. En los recién nacidos mayores de 38 semanas de edad gestacional, en quienes su cifra de bilirrubinas según el Cuadro 1, se encuentra en "considerar fototerapia", repetir la medición de bilirrubinas en 6 horas, independientemente de si está o no en fototerapia No utilizar fototerapia en recién nacidos con nivel de bilirrubinas séricas totales que No se encuentre en rango de "fototerapia" según el Cuadro 1 Durante la fototerapia: <ul style="list-style-type: none"> Repetir la medición de bilirrubina sérica total cada 4-6 horas después de iniciar la fototerapia Repetir la medición de la bilirrubina sérica total cada 6-12 horas, cuando el nivel de bilirrubina sérica es estable o decreciente. Detener la fototerapia Cuando la bilirrubina sérica ha descendido al menos 50 micromoles / litro (2.94mg/dl) por abajo del umbral para iniciar fototerapia según el Cuadro 1 y Cuadro 2, compruebe si hay rebote significativo de la bilirrubina sérica total entre las 12-18 horas después de haber suspendido la fototerapia (los bebés no tienen necesariamente que permanecer en el hospital hasta realizar esta medición).	
Decide si el recién nacido es candidato a exanguinotransfusión con los criterios del Cuadro 1 para inicio y seguimiento de fototerapia en niños mayores de 38 semanas de edad gestacional y/o los criterios del Cuadro 2 por semana de edad gestacional para tratamiento de hiperbilirrubinemia.	
Realiza exanguinotransfusión ante la presencia de signos clínicos de encefalopatía aguda como opistotonos y rigidez, aunque el nivel de bilirrubina se encuentre en rangos de fototerapia, debido a que la encefalopatía por hiperbilirrubinemia es factor de riesgo para desarrollar kernicterus.	
Solicita dos horas después después de la exanguinotransfusión niveles de bilirrubina.	
RESULTADOS	
Total de recomendaciones cumplidas (1)	
Total de recomendaciones no cumplidas (0)	
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado (NA)	
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado	
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)	
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)	

4. GLOSARIO

Incompatibilidad rh: Presencia de un feto Rh positivo de una madre Rh negativa sin paso de glóbulos rojos fetales a la madre y sin sensibilización.

Isoinmunización: Producción de anticuerpos maternos como respuesta a la exposición de antígenos de glóbulos rojos diferentes a los propios.

Fototerapia convencional: usa una sola fuente de luz (excepto la fibra óptica que se coloca en alguna zona específica del recién nacido)

Antiglobulina directa o Coombs directo: se usa para detectar anticuerpos o complemento de proteínas que se encuentran en la superficie de los eritrocitos

Fototerapia de fibra óptica: usa una sola fuente de luz que incluye un generador, un cable de fibra óptica a través del cual la luz es conducida y un colchón flexible de luz el cual es colocado sobre el recién nacido.

Fototerapia múltiple: usa más de una fuente de luz al mismo tiempo, por ejemplo dos o más de tipo convencional.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000021. Review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 12, 2011
2. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Pediatr Rev.* 2011 Aug;32(8):341-9.
3. NICE. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Neonatal jaundice. May 2010. Since original publication this guideline has been partially updated: On October 2016
4. Omeñaca-Terés F, de la Cámara-Mendizábal C, Valverde-Núñez E. Enfermedad hemolítica del recién nacido. *Protocolos de Neonatología* 2008. Asociación Española de Pediatría. 384-388.
5. Qureshi H, Massey E, Kirwan D, Davies T, Robson S, White J, Jones J, Allard S; British Society for Haematology. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfus Med.* 2014 Feb;24(1):8-20.
6. Reyes LE, J Caro, Capasso S. Guía Isoinminuzacion Rh. Hospital la Victoria. 2007 Junio 6. Acceso a página 25 de julio de 2012.
7. Romero-López D, Hernández-Flores JJ. Enfermedad hemolítica del recién nacido. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43 (Supl 1): 33-35
8. Salem L, Singer KR, Sayah AJ, Talavera F, Zwanger M, Halamka JD, Dyne PL. Rh Incompatibility. e-medicine. Updated: Mar 15, 2017. Acceso a página: 25 agosto 2018, disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/797150-overview>
9. van Klink JM, van Veen SJ, Smits-Wintjens VE, Lindenburg IT, Rijken M, Oepkes D, Lopriore E. Immunoglobulins in Neonates with Rhesus Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Long-Term Outcome in a Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther.* 2016;39(3):209-13. doi: 10.1159/000434718. Epub 2015 Jul 3.
10. Xiong T, Qu Y, Cambier S, Mu D. The side effects of phototherapy for neonatal jaundice: what do we know? What should we do? *Eur J Pediatr.* 2011 Oct;170(10):1247-55. Epub 2011 Apr 1.
11. Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 18;3:CD003313. doi: 10.1002/14651858.CD003313.pub2.

6. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades de **delegacionales, a los directores y jefes de servicio de los hospitales participantes del Instituto Mexicano del Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el **Instituto Mexicano del Seguro Social**, y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

7. COMITÉ ACADÉMICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

Dr. Efraín Arizmendi Uribe	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dra. Italy Adriana Arvizu	Coordinadora Técnico de Excelencia Clínica
Dr. Antonio Barrera Cruz	Jefe del Área del Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa del Área de Innovación de Procesos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfina Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Coordinador de Programas Médicos
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador