



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

“Evolución clínica de hijos de madre con aloinmunización eritrocitaria”

T E S I S

**para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

PRESENTA

DRA. LESLIE YURINA VIERA ROMÁN

DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología

DR. HÉCTOR ALFREDO BAPTISTA GONZÁLEZ

Asesor de Tesis



CIUDAD DE MÉXICO

2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

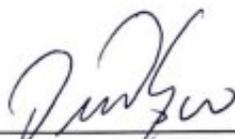
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

**“EVOLUCIÓN CLÍNICA DE HIJOS DE MADRE CON ALOINMUNIZACIÓN
ERITROCITARIA”**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DR. HÉCTOR ALFREDO BAPTISTA GONZÁLEZ
Asesor (a) de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

I. Índice

Resumen	3
Abstract	4
Marco teórico	5
Material y métodos	13
Descripción de las variables	15
Resultados	19
Discusión	38
Conclusiones	42
Bibliografía	43

II. Resumen

La enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (EHRN) es una condición hematológica común. La fisiopatología radica en la isoimmunización previa de la madre, con la subsecuente reacción hemolítica ante los hematíes fetales o neonatales, presentando anticuerpos contra estos, debido a una incompatibilidad en el grupo Rh-D o incompatibilidad a grupo ABO entre el feto y la madre. Se han reportado numerosos aloanticuerpos dirigidos contra antígenos eritrocitarios como causa de la EHRN, más frecuentemente los del sistema ABO y RhD. La EHRN por el sistema Rh suele ser grave, sin embargo, la prevención de la inmunización por el antígeno-D han disminuido la incidencia de esta enfermedad. La EHRN por ABO ha sido siempre más frecuente, pero su relación con muerte fetal o neonatal es menor.

Debido a la alta prevalencia de esta enfermedad, es importante un tamizaje temprano desde el periodo perinatal. Dentro de los últimos años se ha incorporado la utilización de ultrasonido Doppler con medición de la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media (VSM-ACM) como método diagnóstico no invasivo, con alta sensibilidad y especificidad para diagnóstico de esta enfermedad de manera temprana y así evitar complicaciones futuras.

Nuestro estudio logró establecer la relación entre el grado de madres aloimmunizadas con la presencia de un valor anormal de la VSM-ACM, en un 31.4%.

Asimismo, se logró encontrar una relación directa entre el valor anormal de VSM-ACM, la aloimmunización materna y el grado de hidrops en un 22.8%.

También se logró establecer la relación de anemia con el valor anormal de esta medición en madres aloimmunizadas en un 73.3%.

Con estos datos obtenidos podemos concluir que es una prueba de fácil acceso, que podría ser introducida como tamizaje temprano de esta enfermedad, con la finalidad de predecir la evolución y prevenir complicaciones propias de la misma.

III. Abstract

Hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) is a common hematological condition. The pathophysiology lies in the mother's previous isoimmunization, with subsequent hemolytic reaction against fetal or neonatal red blood cells, presenting antibodies against them due to Rh-D group incompatibility or ABO group incompatibility between the fetus and the mother. Numerous alloantibodies directed against red blood cell antigens have been reported as a cause of HDFN, most commonly those of the ABO and RhD systems. HDFN due to the Rh system is usually severe; however, prevention of immunization against the D antigen has decreased the incidence of this disease. HDFN due to ABO is always more frequent, but its association with fetal or neonatal death is lower.

Due to the high prevalence of this disease, early screening during the perinatal period is important. In recent years, the use of Doppler ultrasound with measurement of the maximum systolic velocity of the middle cerebral artery (MCA-PSV) has been incorporated as a non-invasive diagnostic method, with high sensitivity and specificity for early diagnosis of this disease, thus avoiding future complications.

Our study successfully established the relationship between the degree of maternal alloimmunization and the presence of an abnormal MCA-PSV value in 31.4% of cases. We also found a direct relationship between abnormal MCA-PSV value, maternal alloimmunization, and the degree of hydrops in 22.8% of cases. Furthermore, we established a relationship between anemia and abnormal MCA-PSV value in alloimmunized mothers in 73.3% of cases.

Based on these findings, we can conclude that this test is easily accessible and could be introduced as an early screening tool for this disease, with the aim of predicting its progression and preventing associated complications.

Marco teórico

La enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido (EHRN) ha existido desde la antigüedad, con reportes que datan de 1609 donde se reportó un embarazo gemelar, de lo que aparenta ser una hidropesía fetal y kernicterus neonatal. (1)

La EHRN es causada por la destrucción de eritrocitos ante la presencia de inmunoglobulinas (IgG) maternas y se divide especialmente en dos grandes grupos: incompatibilidad por isoimmunización a los grupos ABO e incompatibilidad al Grupo RhD.(2)

La patogenia se inicia cuando los anticuerpos maternos atacan los glóbulos rojos del feto debido a la incompatibilidad entre la madre y el feto en relación al antígeno RhD y ABO. Este proceso, conocido como isoimmunización, se caracteriza por la producción de anticuerpos maternos contra un antígeno presente en los glóbulos rojos fetales (C, c, D, d, E, e, Fya, Jka, K, Fyb, Jkb, Lea, Leb, P1, M, NyS), que no se encuentra en la madre y, por lo tanto, proviene del padre. Estos anticuerpos se generan como respuesta a una sensibilización previa y pueden llegar al feto. Si los glóbulos rojos del feto expresan dicho antígeno, la unión de los anticuerpos provocará hemólisis.(3)

En la mayoría de los casos, cuando el primer hijo hereda el antígeno D del padre, cuya herencia sigue un patrón autosómico dominante, y se produce un evento que resulta en la mezcla de sangre entre la madre y el feto, la madre comienza a generar anticuerpos anti-D. Desde el punto de vista inmunológico, la producción de anticuerpos comienza con la secreción de IgM, los cuales no pueden cruzar la barrera placentaria. Por lo tanto, el primer embarazo no muestra ninguna alteración. Sin embargo, este proceso deja al sistema inmunológico sensibilizado.(2-4)

En el caso de una incompatibilidad con el Grupo RhD, se produce un cambio de isotipo y se generan anticuerpos IgG, los cuales sí pueden atravesar la placenta. Como resultado, en los embarazos posteriores, los anticuerpos RhD maternos

pueden atacar los antígenos del feto, lo que lleva a la aloinmunización fetal causando hemólisis y complicaciones asociadas.(4)

El grupo antigénico que desempeña un papel principal en la generación de anticuerpos maternos es el sistema RhD, que incluye los antígenos D, C, c, E, y e, así como otros como Kell, Duffy y Kidd. Sin embargo, el principal anticuerpo implicado en la mayoría de los casos de isoinmunización es el anti-D, seguido por el anti-RhC y el anti-Kell. Los demás antígenos son una causa muy poco común de isoinmunización.(3)

La presencia de antígenos D y anticuerpos anti-D en la misma persona puede conducir a la aglutinación de glóbulos rojos y hemólisis, que es la base de la incompatibilidad RhD.

Antecedentes

En 1939, Levine y Stetson reportaron una reacción post transfusional en una mujer después del parto de un niño hidrópico. La madre presentó una hemorragia posparto y fue transfundida con sangre de su esposo. Levine demostró que la paciente tenía un anticuerpo que aglutinaba las células del esposo y postuló que se había inmunizado contra un antígeno fetal heredado del padre.(1) Siendo los pioneros en esta enfermedad, en 1940 Landsteiner y Wiener determinaron el antígeno aparentemente responsable de esta enfermedad y reportaron que el suero procedente de conejos previamente inmunizados con células rojas de monos contenía un anticuerpo que aglutinaba el 85 % de los hematíes; fueron llamados positivos (RhD +), mientras que el 15 % restante presentaba células que no aglutinaban con este suero y les llamó negativos (RhD -).

Ha pesar de ser la primera causa conocida de enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido, desde 1944 Halbercht demostró que esta enfermedad también podría ser producida por incompatibilidad a grupo ABO.

En 1957 Zuelzer y Cohen reportan que la enfermedad hemolítica producida por incompatibilidad ABO presenta sintomatología y evolución mayormente benigna, comparada con aquella producida por incompatibilidad al Grupo RhD.(1)

Epidemiología

La tasa de incidencia de enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido por isoinmunización a RhD por país es muy variable, debido a que depende, en gran medida, de la frecuencia genética para RhD en la población del estudio. Por ejemplo, los estudios epidemiológicos han revelado que el 15% de la raza blanca son RhD- mientras que solo el 1% de los asiáticos son RhD-, siendo 3 veces más prevalente en raza blanca que en raza negra. (2)

Los estudios en México son limitados se estima que entre el 1 y 3% de la población presentan RhD negativo, con tasa de isoinmunización de hasta el 15% en hospitales obstétricos. Si bien en México se considera que existe un subregistro de casos a nivel nacional, existen reportes previos realizados en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), en los que se encontró que la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido debido a la isoinmunización al antígeno D del sistema RhD durante los años 90, se ubicaba dentro de las primeras 20 causas de morbilidad neonatal; presentándose 4.8 casos por 1000 RN vivos; así como también se estimaba que representaba el 0.33% de las tasas de mortalidad perinatal. (5)

Según los informes de los anuarios estadísticos institucionales del INPer en el período comprendido entre 2018 y 2022, se registraron los siguientes casos de isoinmunización. En 2018, se reportaron 15 casos, de los cuales 6 presentaron hidropesía fetal. En 2019, se registraron 17 casos, y solo hubo un caso de hidropesía fetal. En 2020, se reportaron 8 casos de isoinmunización, pero no hay información sobre muerte fetal o hidropesía. Finalmente, en 2022 se registraron 7 casos, de los cuales 2 presentaron hidropesía fetal.(6–11)

Incompatibilidad a Grupo RhD

En la isoinmunización a RhD, la sensibilización materna ocurre debido a la exposición previa al antígeno RhD, ya sea por transfusión (con eritrocitos Rh +) o por un embarazo previo con un producto RhD positivo (RhD +); motivo por el cual no suele ocurrir en el primer embarazo (en ausencia de transfusiones previas). Se considera que una mujer RhD negativo (RhD -) que se encuentra embarazada de

un producto RhD + presentará sensibilización de la siguiente manera: 1-2% resultarán isoimmunizadas en etapa prenatal, 5-15% resultarán isoimmunizadas al momento del nacimiento del producto, entre 3-6% lo harán después de un aborto y hasta el 5% posterior a una amniocentesis. (3)

El riesgo perinatal ocurre cuando las mujeres RhD - sensibilizadas se encuentran embarazadas y cuentan con un producto con Grupo RhD +; por lo que si no se toman las medidas de prevención correspondientes, los neonatos cursarán con un cuadro de incompatibilidad, caracterizado por hemólisis que comienza siempre en las primeras 24 horas y se traducirá clínicamente con amplio espectro, que va desde la ictericia, siendo una afección leve y autolimitada hasta una afección grave que puede condicionar la muerte fetal, tal como hidrops fetal. (12)

Incompatibilidad a grupo ABO

Aproximadamente el 15% de los embarazos se ven afectados por una incompatibilidad ABO. Sin embargo, la enfermedad clínicamente significativa es rara debido a varios factores. En primer lugar, existe un desarrollo incompleto de los antígenos eritrocitarios ABO en el recién nacido. Además, las sustancias A y B no son exclusivas de la membrana eritrocitaria, lo que limita su impacto en la incompatibilidad ABO. Además, solo una pequeña fracción de los anticuerpos IgG que atraviesan la placenta se unirá a los hematíes fetales, lo que reduce la posibilidad de complicaciones.(13)

La incidencia de la EHRN por incompatibilidad ABO (EHRN-ABO) es de aproximadamente 7 a 8 casos por cada 1,000 recién nacidos vivos, lo que la hace tres veces más frecuente que la enfermedad hemolítica por incompatibilidad RhD.(13)

En México, la frecuencia fenotípica promedio para el grupo ABO es la siguiente: el grupo O representa alrededor del 65% de la población, el grupo A corresponde al 25%, el grupo B al 8.6%, y el grupo AB solo alcanza el 1.4% de la población.(14)

En la mayoría de los casos de incompatibilidad ABO, la madre tiene un grupo sanguíneo O y el recién nacido tiene un grupo A o B. La sensibilización anti-A es

más común, pero la sensibilización anti-B tiende a causar una enfermedad hemolítica más grave. Aunque el feto puede desarrollar anemia intrauterina, generalmente no es lo suficientemente grave como para provocar hidropesía fetal o muerte intrauterina. El problema clínico principal es el desarrollo de una hiperbilirrubinemia significativa después del nacimiento, que suele aparecer en las primeras 24 a 72 horas posteriores al nacimiento, un poco más tarde que en el caso de la incompatibilidad RhD.(14)

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica es variable y dependerá en gran medida del grado de hemólisis presentado.

La hiperbilirrubinemia neonatal, sigue siendo hoy en día, una de las principales causas de morbilidad en los recién nacidos; siendo la hiperbilirrubinemia indirecta la causa más común. (15)Ésta, a su vez, puede ser causada por condiciones patológicas específicas que pueden dividirse en exceso de producción, disminución de la depuración y aumento de la circulación enterohepática de la bilirrubina. Entre las causas más frecuentes de hiperbilirrubinemia indirecta se encuentran los procesos hemolíticos, donde se incluye la EHRN. (4)

La gravedad de la anemia depende de la capacidad de la médula ósea para generar glóbulos rojos en respuesta al proceso hemolítico. Al nacer, la mayoría de los recién nacidos muestran un estado generalmente normal, con una anemia leve y una discreta hepatomegalia y esplenomegalia.(16)

Cuando la anemia es severa, pueden surgir complicaciones orgánicas graves, y se puede desarrollar hidrops fetal. Aproximadamente el 20% al 25% de los fetos en estas condiciones experimenta hidrops fetal in útero, siendo alrededor del 10% al 12% antes de las 34 semanas de gestación y la otra mitad después de esta fecha. (17)Durante este proceso, la producción de albúmina disminuye, lo que afecta la presión coloidosmótica plasmática, disminuyendo y dando lugar al desarrollo de edema generalizado, ascitis, derrame pericárdico y pleural (anasarca).(16)

Es importante destacar que en la actualidad se sabe que el nivel de hemoglobina fetal no está necesariamente relacionado con la presentación del hidrops fetal. Se han observado casos de anemia severa en los que no se desarrolla hidrops fetal.

Abordaje diagnóstico

Los análisis de sangre durante el primer trimestre son muy importantes. Las mujeres embarazadas con sangre tipo 0 deben ser examinadas de cerca durante y después del parto. Se recomienda que se identifique el tipo de sangre de su bebé lo antes posible después del nacimiento.(2)

En todas las mujeres embarazadas con Grupo RhD – o +, es importante realizar pruebas de detección de anticuerpos irregulares. Estas pruebas se realizan inicialmente como parte de un tamizaje y, si el resultado es positivo, se debe realizar una investigación adicional para determinar la especificidad y el título de los anticuerpos.(2)

Si el título de los anticuerpos anti-D es inferior a 1:16 durante todo el embarazo, las posibilidades de muerte fetal o neonatal son bajas. En el caso de que el resultado sea negativo, se recomienda repetirla en las semanas 12, 20, 28, 32 y aproximadamente 15 días antes de la fecha prevista para el parto. Esto garantizará una detección temprana de cualquier desarrollo significativo de anticuerpos y permitirá tomar las medidas necesarias para cuidar la salud de la madre y el bebé. Clínicamente es útil tener en cuenta el tiempo de inicio de la ictericia, ya que si se presenta dentro de las primeras 24 horas de vida, indica que existe una mayor tasa de hemólisis, que a menudo está relacionada con la isoimmunización. La palidez podría indicarnos la presencia de anemia. El crecimiento del hígado o del bazo puede indicar la presencia de anemia hemolítica.(18)

La evaluación del paciente debe incluir la determinación de bilirrubinas totales, grupo sanguíneo y RhD, la prueba directa de Coombs, el recuento de glóbulos rojos, los reticulocitos y un frotis de sangre periférica para evaluar la morfología de los glóbulos rojos. El grupo sanguíneo, ABO y RhD, y la prueba de Coombs directa nos ayudan a precisar si hay isoimmunización; así mismo se debe realizar el recuento de reticulocitos para determinar la presencia de enfermedad hemolítica.(19)

Se ha demostrado que tener un hermano con antecedentes de ictericia debido a incompatibilidad de grupo sanguíneo, un recuento de reticulocitos elevado y un resultado positivo en la prueba de Coombs directo son factores predictivos positivos para el desarrollo de EHRN.(20)

La sensibilización de los eritrocitos por IgG puede ser detectada mediante la técnica de la antiglobulina, conocida como prueba de Coombs, que se divide en dos tipos: directa e indirecta. (20)Ambas pruebas tienen el mismo principio fundamental, que es detectar la presencia de anticuerpos o complemento unido a las células. La prueba directa de la antiglobulina resulta positiva cuando los eritrocitos del paciente han sido sensibilizados en su propio organismo (in vivo), mientras que la prueba indirecta de la antiglobulina detecta la sensibilización que ocurre in vitro. La titulación de la prueba de Coombs no se considera un factor predictivo en el desarrollo de la EHRN por incompatibilidad ABO. Esto se debe a la menor cantidad y mayor dispersión de sitios reactivos A o B en los glóbulos rojos fetales, lo que puede resultar en una menor sensibilidad de la prueba de Coombs directa y, en algunos casos, dar resultados negativos. (20)

Existe una amplia discrepancia en esta prueba para detectar EHRN por incompatibilidad ABO, ya que esta puede ser positiva, débil o moderada y aún negativa en niños que presentan enfermedad hemolítica severa. (19)

El diagnóstico de la anemia fetal es difícil, ya que se basa en métodos indirectos y no todos presentan la misma precisión. El único método fiable para medir con seguridad el grado de anemia fetal es a través de la cordocentesis, que permite confirmarla, y también realizar la transfusión fetal intraútero en el mismo acto. Tanto la cordocentesis como la amniocentesis han sido usadas por muchos años para el diagnóstico y seguimiento de la anemia fetal. Sin embargo, estas técnicas se consideran invasivas y están asociadas con diversas complicaciones. En la actualidad, el diagnóstico no invasivo de la anemia fetal se puede realizar mediante la ultrasonografía Doppler.(21) El estudio Doppler y la medición de la arteria cerebral media en su velocidad sistólica pico (ACM-VPS) puede evaluar con gran precisión el grado de anemia fetal en casos de isoimmunización RhD, evitando así procedimientos invasivos innecesarios. Se espera que este enfoque reduzca la

morbilidad y mortalidad perinatales.(22) La cordocentesis se considera el método más preciso para el diagnóstico exacto del estado hematológico fetal, pero también conlleva un riesgo significativo de complicaciones, como infección, hemorragia, bradicardia fetal, rotura prematura de membranas y muerte fetal. En los casos de embarazo con isoimmunización materna, puede ocurrir que un feto que inicialmente no presentaba anemia o solo tenía una leve anemia, requiera transfusiones como resultado de los procedimientos invasivos. A lo largo de los años se concluyó que el estudio la valoración Doppler de la ACM-VPS es mejor al no ser invasiva y debería ser la prueba de elección en los casos de riesgo de anemia fetal. (23)La mayoría de los estudios publicados en los últimos años han notificado que el Doppler de la ACM-VPS es una excelente herramienta para diagnóstico de anemia fetal, disminuye un 50-60% los procedimientos invasivos (amniocentesis y cordocentesis) y por lo tanto no expone a los fetos no anémicos o levemente anémicos, seleccionando a los verdaderamente anémicos para ser tratados de forma adecuada con transfusiones fetales intravasculares.(21)

El límite óptimo de la ACM-VPS para identificar anemia moderada era 1,50 múltiplos de la mediana (MoM) y para la anemia severa 1,55 MoM. En fetos con riesgo de anemia fetal se debe realizar ACM-VPS; si es menor de 1,5 MoM, repetir cada semana durante 3 sem. Si la ACM-VPS es mayor de 1,5 MoM, realizar cordocentesis con posibilidades de transfusión intrauterina. (22) En caso de que se observen signos indicativos de anemia, es necesario realizar pruebas invasivas para confirmar el diagnóstico. En tales casos, se puede considerar la realización de transfusiones intrauterinas en los fetos afectados hasta alcanzar una edad gestacional adecuada para planificar la extracción fetal. Esto contribuye a mejorar la supervivencia de estos recién nacidos, y se recomienda que estas intervenciones se realicen en centros de atención neonatológica altamente especializados.(24)

Tratamiento

Los recién nacidos se beneficiaron significativamente desde la introducción de la administración de sangre RhD negativa. A partir de entonces, la transfusión de

sangre se convirtió en el tratamiento principal para esta enfermedad.(25) El diagnóstico puede efectuarse precozmente, es posible incluso hacerlo antes del nacimiento e indicar la transfusión fetal intrauterina como método de salvamento de los fetos con hematocritos (Hto) menores o iguales al 30 %.(12)

El objetivo del tratamiento de la hiperbilirrubinemia es prevenir que los niveles de bilirrubina indirecta en la sangre alcancen niveles en los cuales pueda producirse neurotoxicidad. Las dos formas de tratamiento más comúnmente utilizadas son la fototerapia y la exanguinotransfusión. Ambas terapias buscan reducir la concentración sérica de bilirrubina, pero mediante mecanismos diferentes. La fototerapia actúa mediante la fotoisomerización de la bilirrubina, convirtiéndola en un producto que puede eliminarse más fácilmente. (26)Por otro lado, la exanguinotransfusión implica la remoción directa de la bilirrubina mediante la transfusión de sangre fresca.(27) La exanguinotransfusión se recomienda cuando los niveles de bilirrubina en suero han alcanzado una concentración que pone al neonato en riesgo de desarrollar encefalopatía.(4)

La infusión de inmunoglobulina intravenosa (IGIV), es otra línea de tratamiento en la bilirrubinemia por isoimmunización. Aunque los resultados muestran una reducción significativa en la necesidad de exanguinotransfusión en pacientes tratados con inmunoglobulina intravenosa, es importante tener en cuenta que la aplicabilidad de estos resultados es limitada. Se requieren estudios mejor diseñados antes de considerar el uso rutinario de este tratamiento.(28)

IV. Material y métodos

Diseño del estudio:

Descriptivo retrospectivo.

Tipo de estudio:

Observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo.

Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo en el Instituto Nacional de Perinatología, usando la base de datos del Instituto Nacional de

Perinatología en un período comprendido desde enero del 2017 hasta Diciembre del 2022. Se encontraron 364 expedientes Como criterios de inclusión, se incluyeron aquellos recién nacidos con madres con reporte de RhD - o aquellas isoinmunizadas y que llevaran su seguimiento en el Instituto Nacional de Perinatología. Como criterios de eliminación se incluyeron falta de información en el expediente, falta de aloinmunización y seguimiento por otro hospital; por lo que se eliminaron 16 pacientes.

Consistió en un estudio de una fase en la que se registraron características demográficas y clínicas de la población de estudio como edad gestacional, la cual se subdividió en grupos de acuerdo con semanas de gestación, peso al nacimiento, tipo de nacimiento, vía de nacimiento, calificación Apgar al minuto y a los 5 minutos. Se registraron también las características demográficas maternas como edad, la cual se subdivido en grupos de edad, número de gestas, grupo sanguíneo materno, aloinmunización materna. Se analizaron además las variables descritas en la literatura reportadas como evolución clínica en estos pacientes tales como presencia de anemia, hiperbilirrubinemia, necesidad de fototerapia, exanguinotransfusión. De manera intencional se estudió la presencia de ultrasonido Doppler con medición de al VPS ACM como método diagnóstico temprano.

Se empleó estadística descriptiva para señalar la distribución de las variables entre los dos grupos de estudio (aloinmunizadas y no aloinmunizadas). Para evaluar la predicción de la medición de los MoM de la velocidad de flujo de la arteria cerebral media, se estratificó en valores normales (<1.5 MoM) y valores anormales (igual o > 1.5 MoM), para establecer su capacidad de predicción para anemia neonatal, documentada con los valores de hemoglobina en las primeras 24 horas de vida como no anémico (igual o mayor a 15.0 g/dL) o anémico (<15.0 g/dL), se empleó la metodología de pruebas diagnósticas para establecer la capacidad de predicción de la medición de la ACM y anemia neonatal.

Variable	Tipo de Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de medición
Edad gestacional	Cuantitativa Nominal	Semanas transcurridas desde la concepción hasta el final del embarazo.	Se valoraron semanas de gestación desde la FUM al momento en que se realiza la finalización del embarazo, o en caso de amenorrea no confiable semanas de gestación calculadas a partir de valoración Capurro.	<ul style="list-style-type: none"> - Término: 37-41.6 SDG - Postérmino: >42 SDG - Prematuro tardío: 34-36.6 SDG - Prematuro moderado: 32-33.6 SDG - Prematuro temprano/muy temprano: 28-32 SDG - Prematuro extremo: <28 SDG
Peso al nacimiento	Cuantitativa Continua	Peso en gramos del recién nacido al momento del nacimiento.	Se investigó por medio del expediente clínico electrónico peso al nacimiento, medido en gramos.	<ul style="list-style-type: none"> - Adecuado: >2500-3999 - Bajo: 1500-2500 - Muy bajo: 1500-1000 - Extremadamente bajo:<1000 - Macrosómico: >4000
Sexo	Cualitativa Dicotómica	Condición de un organismo con características fenotípicas similares que distingue entre masculino, femenino, indeterminado.	Se evaluaron características fenotípicas masculinas, femeninas o indeterminadas.	<ul style="list-style-type: none"> - Masculino - Femenino
Vía de nacimiento	Cualitativa Nominal Politómica	Vía por la cual se extrae el producto de la gestación.	Vía que se seleccionó para la obtención del producto al final de la gestación, descrita en el expediente clínico.	<ul style="list-style-type: none"> - Parto - Cesárea
APGAR	Cualitativa Nominal Politómica	Examen clínico que se realiza al recién nacido, valorando apariencia, frecuencia cardiaca, respuesta a estímulos externos, tono muscular y respiración, obteniendo puntaje del 0 al 10, con el fin de evaluar su estado general.	Se clasificó como un puntaje normal igual o mayor a 8 puntos, y bajo menor o igual a 6 puntos.	<ul style="list-style-type: none"> - Normal (mayor o igual a 7) - Bajo (igual o menor a 6)
Hemoglobina	Cuantitativa Continua	Proteína que se encuentra en los eritrocitos y es responsable del transporte de oxígeno desde los	Se registro valor numérico reportado en expediente, mediante la toma de biometría	

		pulmones hacia los tejidos del cuerpo	hemática a las 24 horas de vida.	
Hematocrito	Cuantitativa Continua	Indica el porcentaje de glóbulos rojos en la sangre en relación con el volumen total de la misma.	Se registro valor numérico reportado en expediente, mediante la toma de biometría hemática a las 24 horas de vida.	
Bilirrubina	Cuantitativa Continua	Producto de la degradación de la hemoglobina	Se registro valor numérico reportado en expediente, a las 24 horas de vida y el valor máximo reportado.	
Grupo sanguíneo neonatal	Cualitativa Nominal	Clasificación de los glóbulos rojos del neonato en grupos basados en la presencia o ausencia de ciertos antígenos en la superficie de las células sanguíneas.	Se investigó tipo de sangre mediante el expediente clínico.	-O -A -B -AB
Grupo sanguíneo RhD neonatal	Cualitativa Dicotómica	Sustancia antigénica presente en los eritrocitos neonatales.	Se valoro la presencia o ausencia de grupo sanguíneo RhD en el neonato. Positivo: presente Negativo: ausente	-Positivo -Negativo
COOMBS directo	Cualitativa Dicotómica	Medición en sangre neonatal para determinar si hay anticuerpos de unión al eritrocito en la membrana eritrocitaria.	Se investigo mediante expediente clínico valor.	-Positivo -Negativo
Pico sistólico máximo de la arteria cerebral media	Cualitativa Nominal	Medición mediante Doppler del pico máximo de la arteria cerebral media	Se realizo vigilancia mediante evaluación Doppler, midiendo la velocidad del pico sistólico de la arteria cerebral media	- >1.5 Mom: riesgo elevado anemia fetal - < 1.5 Mom: riesgo aleve de anemia fetal
Anemia fetal	Cualitativa Dicotómica	Condición en la cual el feto tiene una disminución de los niveles de glóbulos rojos y/o de hemoglobina en la sangre circulante.	Se investigo la presencia o ausencia mediante el expediente clínico.	-Sí -No
Hiperbilirrubinemia	Cualitativa Dicotómica	Niveles elevados de bilirrubina en la sangre	Se investigo la presencia o ausencia mediante el expediente clínico.	-Sí -No

Hidropesía	Cualitativa Nominal Dicotómica	Complicación concerniente al feto por acumulación de líquido en dos o más espacios corporales	Se investigo la presencia o ausencia mediante el expediente clínico.	-Sí -No
Transfusiones	Cualitativa Nominal Dicotómica	Procedimiento para infundir células rojas al recién nacido.	Se investigo la necesidad de realizar el procedimiento con el fin de corregir anemia.	-Sí -No
Exanguinotransfusión	Cualitativa Dicotómica	Proceso mediante el cual se extrae una cantidad determinada de sangre del paciente y se reemplaza con otra sangre donada.	Se investigo la necesidad de realizar el procedimiento con el fin de corregir la enfermedad.	-Sí -No
Fototerapia	Cualitativa Dicotómica	Tratamiento de la hiperbilirrubinemia mediante fotoisomerización.	Se investigo la necesidad de administrar este tratamiento para manejo de hiperbilirrubinemia.	-Sí -No
Vivo/muerto	Cualitativa Dicotómica	Presencia o ausencia de signos vitales que sugieren viabilidad o ausencia de actividad biológica.	Se investigo el estado de viabilidad al egreso del paciente.	-Vivo -Muerto
Edad de defunción neonatal	Cuantitativa Continua	Edad en días en los que se identifico la muerte neonatal.	Se investigo la edad de defunción, se registro en días.	
Edad materna	Cualitativa Ordinal Politómica	Grupo de edades maternas al momento de la concepción englobadas dentro de un rango de edad determinada.	Se midió y se clasificó en grupos las edades maternas.	-Adolescente: < o igual 19 años -20-34 años -De riesgo: > o igual 35 años
Grupo sanguíneo materno	Cualitativa Nominal	Clasificación de los glóbulos rojos de la madre en grupos basados en la presencia o ausencia de ciertos antígenos en la superficie de las células sanguíneas.	Se investigó tipo de sangre mediante el expediente clínico.	-0 -A -B -AB
Inmunoglobulina Anti-D	Cualitativa Dicotómica	Inmunoglobulina que contiene anticuerpos contra el antígeno D (RhD) de eritrocitos humanos.	Se investigó mediante el expediente clínico la aplicación de la misma	-Sí -No
Aloinmunización	Cualitativa Dicotómica	Proceso inmunológico mediante el cual se producen anticuerpos en respuesta a la	Se investigó mediante el expediente la presencia o ausencia de aloinmunización materna.	-Sí -No

		exposición se produce como consecuencia a antígenos presentes en los hematíes de otro individuo, de los cuales él carece.		
Título anti-D	Cuantitativa Continua	Valor de laboratorio para determinar si existe aloinmunización de la madre.	Se investigó mediante el expediente clínico el valor numérico de laboratorio.	
Número de gestas	Cuantitativa Continua	Número de veces que se ha desarrollado un embrión en la madre.	Número de gesta respecto al embarazo anterior, según el expediente clínico.	-Primer y segundo embarazo -Tercer y más gestas
Días de estancia intrahospitalaria	Cuantitativa Discreta	Número de días de estancia intrahospitalaria.	Se midió en días la estancia intrahospitalaria posterior al nacimiento.	

V. Resultados

Se incluyeron 348 pacientes, de los cuales 43 presentaron aloinmunización materna, mientras 305 no la presentaron.

Se describieron las características demográficas de la madre. Dentro de las cuales encontramos que la edad materna promedio fue la comprendida entre los 20-35 años, tanto para las madres aloinmunizadas, como aquellas que no lo estuvieron, con un total de 62.8% para el caso de aloinmunizadas y un 71.4% para aquellas no aloinmunizadas. Madres referidas como añosas o con edad materna de riesgo de reportaron en un 30% para el caso de aloinmunización y un 19.3% para las que no estuvieron aloinmunizadas. Reportadas como madres adolescentes, aquellas con edad menor o igual a 19 años, encontramos un total de 62.8% para el caso de aloinmunizadas y un 9.1% para las no aloinmunizadas.

Se valoro el número de gestación, siendo la de mayor riesgo aquella después de la segunda gestación, se encontraron 202 casos, el 58% de los casos, de las cuales reportadas como primigestas o secundigestas aloinmunizadas se obtuvo el 37.2%, no se especifica evento sensibilizante en estas, pudiendo ser desde sangrados espontáneos, hasta embarazos o abortos previos; el 60.9% de estas pacientes no se encontraron aloinmunizadas. El grado de inmunización a partir de la tercera o más gestas se duplico, siendo el valor de madres aloinmunizadas en este grupo de 62.7%, mientras que un 47.8% no se encontraron aloinmunizadas.

El grupo sanguíneo materno mayormente reportado tanto para casos aloinmunizados como para aquellos no aloinmunizados fue O, con un total de 234 casos, 67.2%; 65.1% se encontraron aloinmunizados y 67.5% se encontraron no aloinmunizados. En segundo lugar, el grupo sanguíneo mayormente observado fue el A, en un 21.2% del total de los casos analizados, 27% se encontraron aloinmunizados, 20.3% se encontraron no aloinmunizados, No se especificó el Grupo RhD materno, ya que todos los expedientes reportados se encontró RhD negativo materno. El grupo B sanguíneo se encontró en 9.7%, 6.9% se encontraron aloinmunizados, 10.1% no aloinmunizados.

Como se reporta en la literatura la aplicación de inmunoglobulina anti-D posterior a la primera gestación o a cualquier evento sensibilizante es de suma importancia para prevenirla aloinmunización materna. Nuestros resultados observados coinciden con esta información, en las que observamos que, de un total de 128 pacientes, correspondiente al 36.8%, se encontró no aloinmunizada un 36.7%, mientras que un 37.2% sí se encontró aloinmunizada. Comparativamente sin aplicación de inmunoglobulina anti-D fue un 63.2%, de las cuales aloinmunizadas se encontraron en un 62.8% y un 63.3% no lo estuvieron.

Se investigo la OR para asegurar la significancia estadística en las siguientes características demográficas.

Para las características demográficas maternas, encontramos que la edad materna mayor a 35 años, referida como madre añosa representa una significancia estadística, con un OR de 1.77 y un IC de 0.86 a 3.66.

El número de gestaciones fue la variable con mayor significancia, con un OR de 2.5, con un IC de 1.11 a 4.14. Con lo que podemos concluir lo establecido en la literatura, que a mayor número de gestas existe un mayor riesgo de presentar aloinmunización.

El resto de las variables no presentó significancia estadística, sin embargo para el caso particular de aplicación de inmunoglobulina anti-D, como ya es mencionado, existe un grado de error humano, o en el número de aplicaciones no concordante con el número de gestas, por lo que a pesar de ser una intervención plenamente conocida para prevención de esta enfermedad, en nuestro estudio no se pudo obtener una relación estadística significativa.

Cuadro 1. Características demográficas maternas

Aloinmunización Materna (348)		
Variable (n/%)	Sí (43) n (%)	No (305) n (%)
Edad Materna		
<19 (31/8.9%)	3 (6.7)	28 (9.1)
20-35 (245/70.4%)	27 (62.8)	218 (71.4)
>35 (72/20.6%)	13 (30)	59 (19.3)
OR	20-36 vs < 19 0.86 (0.24 a 3.06)	
	20-35 vs >35 1.77 (0.86 a 3.66)	
Número De Gestaciones		
Primer y segundo Embarazo (202/58) N/%	16 (37.2)	186 (60.9)
Tres ó más embarazos (146/41.9) N/%	27 (62.7)	146 (47.8)
OR	Primero vs 3 o más 2.5 (1.11 a 4.14)	
Grupo ABO materno		
O (234/67.2)	28 (65.1)	206 (67.5)
A (74/21.2)	12 (27.9)	62 (20.3)
B (34/9.7)	3 (6.9)	31 (10.1)
OR	Grupo O vs no O. 0.84 (0.43 a 1.65)	
Aplicación De Inmunoglobulina Anti-D En Gestaciones Previas		
SÍ (128/36.8)	16 (37.2)	112 (36.7)
NO (220/63.2)	27 (62.8)	193 (63.3)
OR	0.97 (0.50 a 1.89)	

Respecto a las características demográficas del recién nacido, se valoró la edad gestacional; el 55.9% de los recién nacidos correspondió a productos a término en el grupo de madres a lo inmunizadas; mientras que el 82% de los productos de madres no a lo inmunizados nacieron a término; el 2.3% de los productos correspondieron a edad gestacional posttérmino en ambos grupos. En el grupo de madres a lo inmunizadas, 23.2% de los productos correspondieron a producto pretérmino tardío; mientras que en el grupo de madres no a lo inmunizadas, correspondió a 12.1%. Finalmente, en el grupo de madres a lo inmunizadas, 7% de los productos correspondió a pretérmino moderado, 9.3% a pretérmino temprano y 2.3% a extremadamente pretérmino; mientras que en el grupo de las madres no a lo inmunizadas, 0.6% correspondió a pretérmino moderado, 2% pretérmino temprano y 1% extremadamente pretérmino.

El peso al nacimiento de los productos de madres a lo inmunizadas se distribuyó de la siguiente forma: 62.9% contaron con peso adecuado al nacimiento, 32.5% peso bajo al nacimiento, 2.3% peso muy bajo al nacimiento, 2.3% peso extremadamente bajo al nacimiento y no se reportaron productos macrosómicos. Por otro lado, el peso al nacimiento de los productos de madres no a lo inmunizadas se distribuyó de la siguiente forma: 74.4% presentaron adecuado peso al nacimiento, 21.3% peso bajo al nacimiento, 2.3% peso muy bajo al nacimiento, 1.3% peso extremadamente bajo al nacimiento y 0.7% fueron productos macrosómicos.

Con respecto al género, 55.8% de los productos de madres a lo inmunizadas y 50.2% de los productos de madres no a lo inmunizados fueron masculinos; mientras que el 44.2% y 49.8%, respectivamente, fueron productos femeninos.

La vía de nacimiento en el grupo de madres a lo inmunizadas, correspondió a 30.2% a parto y 69.8% a vía abdominal. Y en el grupo de madres no a lo inmunizadas, la vía de nacimiento fue 37.7% a través de parto y 62.3% por vía abdominal.

El APGAR al minuto fue reportado como normal en el 72% de los productos de madres a lo inmunizadas y como bajo en el 28% de los productos de madres no a lo inmunizadas. Por otro lado, el APGAR al minuto fue reportado como normal en

el 91.1% y como bajo en el 8.9% de los productos de madres no aloimmunizadas. Sin embargo, el APGAR a los 5 minutos fue reportado como normal en el 95.2% de los productos de madres aloimmunizadas y como bajo en el 4.8% de los productos de madres no aloimmunizadas. Mientras que el APGAR a los 5 minutos fue reportado como normal en el 97.4% y como bajo en el 2.6% de los productos de madres no aloimmunizadas. Un APGAR normal nos habla de manera indirecta de una adecuada transición al periodo postnatal, así como de una adecuada intervención en los primeros minutos de vida. Mismo que podemos extrapolar a estos resultados.

Con respecto al grupo sanguíneo de los productos aloimmunizados se encontró que 69.8% correspondieron al grupo O, 23.2% al grupo A, 7% al grupo B y 0% al grupo AB; teniendo al 93% de los productos con Grupo RhD positivo y 7% con Grupo RhD negativo. En el grupo de productos de madres no aloimmunizadas, se encontró que 73.8% correspondieron a grupo O, 18.4% a grupo A, 7.5% a grupo B y 0.3% a grupo AB; presentándose en el 84.6% como Grupo RhD positivo y 15.4% como Grupo RhD negativo.

Se encontró el valor de COOMBS directo se evaluó como positivo o negativo, encontrándose positivo en un 46.5% en madres aloimmunizadas y en un 3.3% en no aloimmunizadas. Se encontró COOMBS directo negativo en 53.5% en aloimmunizadas y 96.7% en no aloimmunizadas.

Para las características demográficas del recién nacido encontramos que el parto pretérmino tiene una significancia, con una OR de 3.90, con un IC de 1.9 a 7.7, pudiendo concluir que la mayoría de estos casos presentan un parto pretérmino de manera electiva o de urgencia, tras tratarse de una enfermedad que puede poner en riesgo la vida materna y neonatal. Al igual que la vía de nacimiento con un OR de 1.39, con un IC de 0.7 a 2.7, sin embargo, aquí podemos asumir que la EHRN no es una causa propia de desencadenar un trabajo de parto pretérmino, esto más bien se debe a decisiones obstétricas en las que se evalúa el riesgo materno y por lo tanto se decide interrupción del embarazo.

El APGAR al primer minuto también presenta significancia, con una OR de 3.98, con un IC de 1.8 a 8.6. Recordando que el APGAR al minuto nos habla del estado fetal e intrauterino del recién nacido, podemos concluir que el estado de aloinmunización confiere un riesgo de presentar APGAR bajo al nacimiento.

Dentro del grupo sanguíneo, también se obtuvo significancia con respecto al grupo O, con una OR de 1.2 y un IC de 0.6 a 2.4.

Dentro de las variables con mayor significancia encontramos la medición del COOBMS directo. En la que obtenemos un OR de 25.6, con un IC de 10.7 a 61.2. Con lo que podemos concluir es una prueba de suma utilidad para el diagnóstico temprano de probables complicaciones relacionadas con aloinmunización materna.

Cuadro 2. Características demográficas del recién nacido.

Aloinmunización Materna (348)		
Variable (n/%)	Sí (43) n (%)	No (305) n (%)
Edad Gestacional (Semanas)		
Término (274/78.8)	24 (55.9)	250 (82)
Postérmino (8/2.3)	1 (2.3)	7 (2.3)
Pretérmino Tardío (47/13.5)	10 (23.2)	37 (12.1)
Pretérmino Moderado (5/1.4)	3 (7)	2 (0.6)
Pretérmino Temprano (10/2.9)	4 (9.3)	6 (2)
Extremadamente Pretérmino (4/1.1)	1 (2.3)	3 (1)
OR	Término vs pretérmino 3.90 (1.90 a 7.7)	
Peso Al Nacimiento		
Adecuado (254/73)	27 (62.9)	227 (74.4)
Bajo (79/22.7)	14 (32.5)	65 (21.3)
Muy Bajo (8/2.3)	1 (2.3)	7 (2.3)
Extremadamente Bajo (5/1.4)	1 (2.3)	4 (1.3)

Macrosómico (2/0.6)	0	2 (0.7)
OR	Adecuado vs bajo 1.77 (0.90 a 3.46)	
Género		
Masculino (177/50.9)	24 (55.8)	153 (50.2)
Femenino (171/49.1)	19 (44.2)	152 (49.8)
OR	1.25 (0.66 a 2.38)	
Vía De Nacimiento		
Parto (128/36.7)	13 (30.2)	115 (37.7)
Cesárea (220/63.2)	30 (69.8)	190 (62.3)
OR	1.39 (0.7 a 2.7)	
Apgar Primer Minuto		
Normal (309/88.8)	31 (72)	278 (91.1)
Bajo (39/11.2)	12 (28)	27 (8.9)
OR	3.98 (1.8 a 8.6)	
Apgar 5 Minutos		
Normal (337/97.1)	40 (95.2)	297 (97.4)
Bajo (10/2.9)	2 (4.8)	8 (2.6)
OR	1.8 (0.3 a 9.0)	
Grupo Sanguíneo		
O (255/73.3)	30 (69.8)	225 (73.8)
A (66/19)	10 (23.2)	56 (18.4)
B (26/7.4)	3 (7)	23 (7.5)
AB (1/0.3)	0	1 (0.3)
OR	O vs No O 1.2 (0.6 a 2.4)	
RhD		
Positivo (298/85.6)	40 (93)	258 (84.6)
Negativo (50/14.4)	3 (7)	47 (15.4)
OR	2.4 (0.7 a 8.1)	

Valor Coombs Directo		
Positivo (30/8.6)	20 (46.5)	10 (3.3)
Negativo (318/91.4)	23 (53.5)	295 (96.7)
OR	25.6 (10.7 a 61.2)	

La evolución clínica de esta enfermedad es variable; dentro de nuestro estudio observamos un 4.3% de casos de anemia fetal, dentro de las cuales 32.5% se encontraron en madres aloinmunizadas y 0.3% en no aloinmunizadas.

Hidrops fetal se presentó en pocos casos, probablemente relacionado con el adecuado control de la enfermedad desde el período prenatal. Se encontró únicamente en un 2.6%, de los cuales 16.3% se encontraron en madres aloinmunizadas y solo un 0.6% en aquellas no aloinmunizadas. No se reportaron casos de hidrops fetal en un 97.4%.

La hiperbilirrubinemia fue la morbilidad más prevalente; encontrándose en un 35.3% de los casos, de los cuales 72% se encontró en madre aloinmunizadas y en un 30.2% en no aloinmunizadas. Dentro de estos casos el 34.3% amerito manejo con fototerapia, de las cuales 72% estuvieron aloinmunizadas y 29.2% en no aloinmunizadas. EL 64.7% no presentó hiperbilirrubinemia.

Durante la evolución clínica neonatal apareció anemia hemolítica, dentro de la cual únicamente el 6.9% amerito manejo con transfusión sanguínea, de la cual 32.6% corresponden a madres aloinmunizadas y 3.3% no aloinmunizadas. El 93.1% de esta enfermedad no amerito manejo con transfusión sanguínea.

Dentro de los pocos casos que no respondieron al manejo inicial, ameritaron manejo con exanguinotransfusión un 3.4% de los casos, 18.6% corresponden a madres aloinmunizadas y 1.3% a no aloinmunizadas, el restante 96.6% no amerito manejo con exanguinotransfusión.

La evolución clínica en general fue satisfactoria después de los tratamientos establecidos, ya que el nivel de sobrevivencia fue en un 99.7% de los casos, únicamente

reportándose un caso de muerte neonatal, que corresponde al 0.3%, en madre no a lo inmunizada.

Dentro de la evolución clínica y tratamiento encontramos que la anemia fetal presenta una significancia estadística, con un OR de 146, sin embargo debe tomarse con reserva ya que debido al tamaño pequeño de la muestra los intervalos son de confianza son amplios e equidistantes.

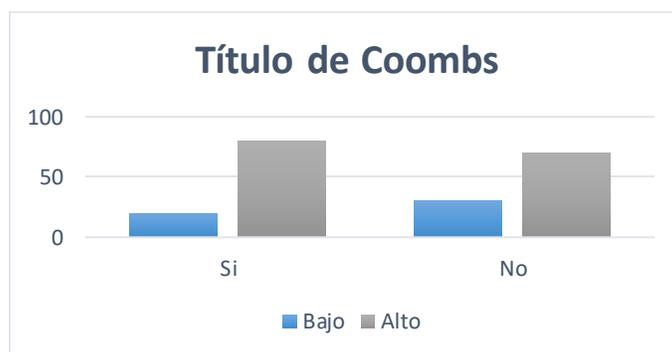
La hiperbilirrubinemia también fue significativa estadísticamente con un OR de 5.9 con un IC de 2.9 a 12.1. Con lo que concluimos que los hijos de madres a lo inmunizadas presentan mayor riesgo de hiperbilirrubinemia.

Los casos de hidrops fetal presentaron OR de 29.4, sin embargo, estos resultados deben tomarse nuevamente con reserva, ya que los IC presentan un rango amplio debido a la muestra pequeña.

Las transfusiones sanguíneas, exanguinotransfusión y fototerapia, todas presentaron significancia estadística, con OR de 14.2, 17.2 y 6.2 respectivamente, por lo que se concluye que los hijos de madres a lo inmunizadas presentan mayor riesgo y necesidad de ameritar estas terapias.

En la gráfica 1 se representa el título de Coombs directo, catalogándose como título alto > 1:16 y bajo aquel debajo de 1:16. Para madres a lo inmunizadas se reportó un 80% de título alto y un 20% para título bajo. En madres no a lo inmunizadas el 70% presento título alto y un 30% título bajo.

Gráfica 1. Título COOMBS directo



Cuadro 3. Evolución Clínica y tratamiento.

Aloinmunización Materna (348)

Variable (n/%)	Sí (43) n/%	No (305) n/%
Anemia Fetal		
Sí (15/4.3)	14 (32.5)	1 (0.3)
No (333/95.7)	29 (67.4)	304 (99.7)
OR	146 (18.6 a ~)	
Hiperbilirrubinemia		
Sí (123/35.3)	31 (72)	92 (30.2)
No (225/64.7)	12 (28)	213 (69.8)
OR	5.9 (2.9 a 12.1)	
Hidrops Fetal		
Sí (9/2.6)	7 (16.3)	2 (0.6)
No (339/97.4)	36 (83.7)	303 (99.4)
OR	29.4 (5.8 a ~)	
Transfusiones Sanguíneas		
Sí (24/6.9)	14 (32.6)	10 (3.3)
No (324/93.1)	29 (67.4)	295 (96.7)
OR	14.2 (5.8 a 34.0)	
Exanguinotransfusión		
Sí (12/3.4)	8 (18.6)	4 (1.3)
No (336/96.6)	35 (81.4)	301 (98.7)
OR	17.2 (4.9 a 60)	
Fototerapia		
Sí (120/34.5)	31 (72)	89 (29.2)
No (228/65.5)	12 (28)	216 (70.8)

OR	6.2 (3.0 a 12.7)	
Sobrevida		
Vivo (347/99.7)	43 (100)	304 (99.7)
Muerto (1/0.3)	0	1 (0.3)
OR	No aplica	

En la gráfica 2 podemos visualizar las principales patologías asociadas que presentaron los recién nacidos. Sobresale el número de pacientes que a pesar de encontrarse con madres a lo inmunizadas o no a lo inmunizadas no presentaron ninguna patología asociada, pudiendo diagnosticarse como niños sanos, en un 60.5% para madres a lo inmunizadas y en un 86.2% para no a lo inmunizadas.

La principal patología asociada para madres a lo inmunizadas fue el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en un 13.9%. En segundo lugar, resalta la presencia de anemia, la cual no se identificó como anemia hemolítica, ni como anemia fetal, ya que se presentó de manera tardía y sin datos compatibles de hemólisis; se encontró en un 7% de los casos. En tercer lugar, para los hijos de madres a lo inmunizadas destacan 3 enfermedades, la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), sepsis neonatal y síndromes dismórficos no catalogados, con un 4.6% todos ellos. Se encontró un caso de asfixia perinatal y de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), representando el 2.4% para madres a lo inmunizadas.

Gráfica 2. Principales patologías relacionadas en recién nacidos con madre aloinmunizada.



En la gráfica 3 podemos visualizar las patologías asociadas a madres no aloinmunizadas. Estos recién nacidos presentaron incluso menores patologías asociadas. La principal patología en este grupo fue la sepsis neonatal en un 3%. Le continua la RCIU en un 2.6%, posteriormente la taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN) en 2.3%. En un 2.1% se presentó síndrome de adaptación pulmonar. El SDR se presentó en 1.3%. A diferencia de las madres aloinmunizadas, aquí se reportaron casos de enterocolitis necrosante (ECN) en un 1%. El resto de las patologías fueron aisladas presentando un caso de anemia, un caso de HPPRN y un rabdomioma, con un 0.3% respectivamente.

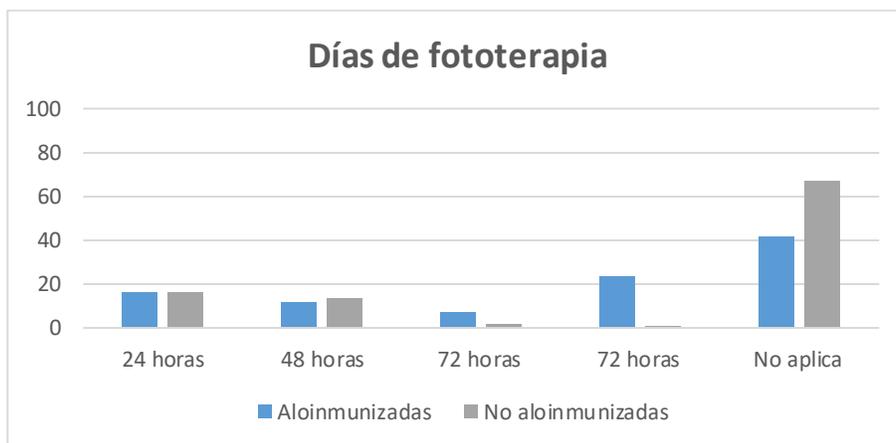
Gráfica 3. Principales patologías relacionadas en recién nacidos con madre no aloinmunizada.



De los 120 casos que requirieron fototerapia, lo cual representa el 34.5% de los casos estudiados; 72% para madres no aoinmunizadas y 29.2% no aoinmunizadas, se analizó la duración promedio de este tratamiento. Se observó que el promedio de horas necesario para madres aoinmunizadas fue prolongado, con un tiempo mayor en comparación con las madres no aoinmunizadas, con un promedio de 23.2%. En segundo lugar, se encontró que el promedio de horas de fototerapia para madres aoinmunizadas fue de 24 horas, lo cual representó un 16.3% de los casos. Asimismo, se registró que el 11.7% de los casos requirieron un tratamiento de 48 horas, mientras que un 7% necesitaron un manejo de 72 horas.

Para las madres no aoinmunizadas destaco en primer lugar el manejo durante 24 horas, con un 16.7%. Siguiendo el manejo durante 48 horas en un 13.4%. El manejo prolongado fue raro, encontrándose en pocos casos, en 1.6% para manejo con 72 horas y un 1.3% para manejo mayor a 72 horas.

Gráfica 4. Días de fototerapia.

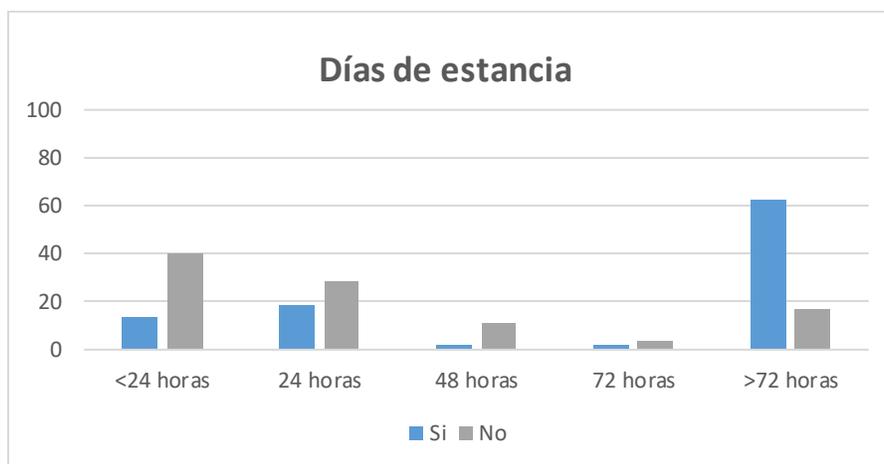


La duración de la estancia intrahospitalaria se vio influenciada por varios factores, incluyendo la edad gestacional, la evolución clínica y la respuesta al tratamiento. En la gráfica 5 se muestra el promedio de días de estancia intrahospitalaria. En el caso de los recién nacidos de madres aoinmunizadas, se observó una estancia prolongada, con más del 62.8% de los casos superando las 72 horas. Se encontró que el 18.6% de los casos tuvo una estancia de 24 horas, mientras que el 14% tuvo

una estancia inferior a 24 horas. En cuanto a los grupos de 48 y 72 horas, se registró un caso en cada uno, lo que representa un 2.3% respectivamente.

En el grupo de madres no a loimmunizadas, la estancia intrahospitalaria menor a 24 horas fue la más frecuentemente registrada, alcanzando un 40%. En segundo lugar, se encontró un 28.5% de casos con una estancia de 24 horas. El grupo con una estancia mayor a 72 horas representó un 16.7% de los casos. El grupo con una estancia de 48 horas se observó en un 11.2% de los casos. Por último, el grupo con una estancia de 72 horas se presentó en un 3.6%.

Gráfica 5. Días de estancia intrahospitalaria.



En la gráfica 6 se observa en valor numérico la cifra de título de anti-D materno. La mayor prevalencia fue 1.16, con un total de 13 casos. En segundo lugar 5 casos con reporte de título anti-D de 1.512 y 5 con reporte de 1.1 Se reportaron 4 casos para los siguientes valores respectivamente, 1.128, 1.4 y 1.2. Se reportaron 3 casos con cifras de 1.64. 2 casos para los valores de 256 y 32 respectivamente.

Gráfica 6. Título anti-D.



Cuadro 4. Relación de aloinmunización materna con niveles de velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media (VSM-ACM)

VSM-ACM	ALOINMUNIZACIÓN MATERNA	
	Si (35)	No (73)
<1.50(93/86.1)	24 (68.6)	69 (94.5)
>1.50 (15/13.9)	11 (31.4)	4 (5.5)

En el cuadro 4 se visualiza uno de nuestros principales focos de estudio. La medición de la VSM-ACM. Como se mencionó en la literatura esta medición es un apoyo diagnóstico actual, no invasivo que ha mostrado tener una importante detección de casos aloinmunizados, de manera temprana, evitando sus posibles complicaciones tales como hidrops, anemia fetal, desde la valoración prenatal.

En nuestros resultados observamos que a pesar de tratarse de una herramienta diagnóstica eficaz solo en 108 pacientes de 348 se realizó esta medición; es decir en el 31%. En nuestros reportes, como se visualiza en el cuadro observamos como las madres aloinmunizadas presentaron un valor alterado, es decir por encima de 1.5 MoM de la medición de la VSM-ACM. Se reportó en un 31.4% de las madres aloinmunizadas reporte por igual o por encima de 1.5 MoM, lo que las cataloga como un grupo de riesgo; mientras que el 68.6% de las madres aloinmunizadas presentaron una medición <1.5 MoM. Sin embargo, debemos prestar especial énfasis en que en una gran proporción de la muestra no se realizó dicho estudio, por lo que los resultados deben tomarse con cautela ya que el tamaño de la muestra es pequeño. Sin embargo, resalta la discrepancia entre este valor entre las madres aloinmunizadas y las no aloinmunizadas; ya que en comparación con aquellas aloinmunizadas, las madres no aloinmunizadas presentaron un valor <1.5 MoM en un 94.5%, lo que las cataloga como grupo de bajo riesgo.

Cuadro 5. Relación valor ACM con hidrops

VSM-ACM E HIDROPS	ALOINMUNIZACIÓN MATERNA	
	Si (35)	No /73)
VSM-ACM NORMAL SIN HIDROPS (93/86.1)	24 (68.6)	69 (94.5)
VSM-ACM ALTA E HIDROPS (8/7.4)	8 (22.8)	
VSM-ACM ALTA SIN HIDROPS (7/6.5)	3 (8.6)	4 (5.5)

En el cuadro 5 se evidencia la relación de la medición de VSM-ACM con hidrops. Encontramos que la medición de VSM-ACM alta y su relación con hidrops fue en un 7.4%, de los cuales el 22.8% se relacionó con madre aloinmunizada; mientras que las madres no aloinmunizadas no presentaron esta relación. Una VSM-ACM normal sin datos de hidrops se reporto en un 86.1%, de los cuales 68.6% correspondieron a madres aloinmunizadas y 94.5% a madres no aloinmunizadas.

Por último, las madres con VSM-ACM alta sin hidrops se reportaron en un 6.5%, de las cuales 8.6% se encontraron aloinmunizadas y en un 5.5% en no aloinmunizadas.

Cuadro 6. Relación aloinmunización-valor VMS-ACM-hidrops.

Hidrops	ALOINMUNIZACIÓN (35)	
	>1.5 (11)	<1.5 (24/1.00)
Con Hidrops (7/20.0)	7 (63.6)	
Sin Hidrops (28/80.0)	4 (36.4)	24 (100)

En el cuadro 6 se asocia la relación entre madres aloinmunizadas, con valor de la VMS-ACM e hidrops fetal.

Se encontró que el 20% de las pacientes presentaron hidrops, mientras que el 80% no lo presentó. De esta relación el 63.6% de los bebés con hidrops presentaron un valor anormal, es decir por encima de 1.5 MoM de la medición de la VSM-ACM.

Mientras que únicamente el 36.4% de los casos con valor alterado por encima de 1.5 MoM, no presentó hidrops, No se encontró ningún caso de hidropesía con valores menores a 1.5 MoM.

Cuadro 7. Relación valores de Hemoglobina con valores de la VSM-ACM en madres aloinmunizadas

Hidrops	ALOINMUNIZACIÓN (35)	
	>1.5 (11)	<1.5 (22)
Con Hidrops (7/20.0)	7/5.4 (8.5 a 3.7)	
Sin Hidrops (28/80.0)	4/9.9 (15.2 a 5.5)	22/15.3(22.3 a 9.3)

Se tomo como valor medio de la cifra de hemoglobina 15 (mg/dL), es decir valores menores a estos los catalogamos como anemia, mientras que valores iguales o mayores a estos como normales.

En el cuadro 7 y 8 observamos la relación entre los valores de Hb con la aparición de hidrops. Lo subdividimos en 2 grupos de acuerdo con el estado de aloinmunización materna.

En el cuadro 7 se reportan los casos de madre aloinmunizada. Observamos que del 20% de los recién nacidos que presentaron hidrops, en 7 casos, presentaron valores anormales de la VSM-ACM, por encima de 1.5 MoM, relacionándose con niveles de Hb bajos, con una media de 5.4, con un rango entre 3.7 a 8.5 mg/dL de Hb. Ningún caso se reporto con hidrops fetal, anemia y un valor de la VMS-ACM debajo de 1.5 MoM.

El 80% de los casos no cursaron con anemia. De estos el 4 casos no presentaron hidrops, pero si anemia, con una media de Hb de 9.9 y un rango de 5.5 a 15.2; con un valor de la VSM-ACM anormal por encima de 1.5 MoM.

22 casos no presentaron hidrops ni anemia, relacionándose con un valor de la VMS-ACM dentro de rangos normales, por debajo de 1.5 MoM, obteniendo un valor promedio de Hb de 15.3, con un rango de 9.3 a 22.3.

Cuadro 8. Relación valores de Hemoglobina con valores de la VSM-ACM en madres no aloinmunizadas

SIN ALOINMUNIZACIÓN (52)		
Hidrops	>1.5 (4)	<1.5 (48)
Con Hidrops (0)		
SIN HIDROPS (73/100)	4/15.1 (16.8 a 11.3)	48/16.8 (23.5 a 9.1)

En la tabla 8 observamos la misma relación pero con madres no aloinmunizadas. Aquí evidenciamos como ningún caso de hidrops se presentó en madres no aloinmunizadas, sin embargo si presentaron anemia, de los cuales el mayor número se encontró en el grupo de riesgo con valores anormales de la VSM-ACM mayor a 1.5 MoM, encontrándose en 4 pacientes con una media de Hb de 15.1, con un rango de 11.32-16.8 mg/dL. 48 casos contaron con valor de la VSM-ACM debajo de 1.5 MoM, de los cuales en su totalidad se encontraron sin anemia, con una media de Hb de 15.8 mg/dL.

Dados estos resultados no propusimos investigar de manera directa la relación de anemia con el valor de la VSM-ACM. Los resultados se exponen en el cuadro 8.

Cuadro 8. Relación VSM-ACM con anemia

VSM-ACM (85)		
ANEMIA G/DL (85)	>1.5 (15)	< 1.5 (70)
<15 (31)	11 (73.3)	20 (28.6)
>15 (54)	4 (26.7)	50(71.4)

Se encontraron 85 casos, en los cuales se estudio la medición de la VSM-ACM. 31 de los casos, el 26.5% presentaron anemia. De los cuales el 73.3% presento

alteraciones a nivel de la medición de la VSM-ACM, con valores por encima de 1.5 MoM, mientras que el 28.6% de los que presentaron anemia presentaron valores normales por debajo de 1.5 MoM. 54 casos, 63.5% no presentaron anemia; de los cuales el 26.7% presento alteraciones a nivel de la medición con reportes mayores a 1.5 MoM; mientras que el 71.4% presento valores normales, con cifras menores a 1.5 MoM.

Se obtuvo una sensibilidad de 73.3% con un índice de confianza de 48% y una especificidad de 71.4% con un IC de 59.9%

VI. Discusión

La EHRN es una enfermedad prevalente en nuestro medio, siendo de mayor prevalencia en centros especializados en atención obstétrica y neonatal; como lo es nuestra institución. Sin embargo, a pesar de tratarse de una enfermedad con alta prevalencia, hoy en día su evolución clínica rara vez puede ser desfavorable, gracias a las medidas preventivas que existen desde el periodo pregestacional, con el fin de evitar complicaciones neonatales.

El presente estudio observó y reportó los hallazgos encontrados en un período comprendido de 6 años, 2017 a 2023 en el Instituto Nacional de Perinatología. Nuestra población estudiada fue dirigida hacia aquella con reporte de madres aloinmunizadas; sin embargo, durante el estudio encontramos hallazgos relevantes en aquellas madres con incompatibilidad a grupo o RhD sin aloinmunización.

De acuerdo con la literatura, se ha informado que esta enfermedad está principalmente relacionada con la incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO. Sin embargo, en nuestro estudio, se observó que la incidencia de aloinmunización fue mayor en madres con grupo sanguíneo O; esto posiblemente relacionado con el grado de complicaciones, y por lo tanto necesidad de atención en un centro de tercer nivel, como nuestra institución.

La edad materna más prevalente fue la comprendida entre los 25 y 35 años. Sin embargo, es importante destacar que también se observó un número considerable de madres mayores de 35 años, lo que sugiere una posible relación con un mayor porcentaje de embarazos previos, lo cual podría haber contribuido al grado actual de aloinmunización, sin embargo no presentó significancia estadística.

Como se ha informado durante varios años, el riesgo de aloinmunización no se manifiesta durante el primer embarazo, sino que aparece a partir del segundo embarazo, y este riesgo aumenta a medida que se presentan más gestaciones. Esto se debe al riesgo de eventos hemorrágicos durante cada resolución del embarazo o durante el propio embarazo. Nuestro estudio reportó resultados similares, presentando aloinmunización en aquellas madres con 3 ó más gestaciones.

Mientras que en el grupo de primigestas no se encontraron aloinmunizadas en un mayor porcentaje.

La aplicación de inmunoglobulina anti-D es una intervención crucial para prevenir el desarrollo de aloinmunización materna. Nuestro estudio respalda estos informes, ya que encontramos que la mayoría de las madres aloinmunizadas no recibieron inmunoglobulina anti-D en embarazos anteriores. Sin embargo, resulta preocupante el alto porcentaje de madres que, a pesar de afirmar haber recibido esta aplicación en embarazos previos, aún están aloinmunizadas. Este hallazgo se puede atribuir a la existencia de información poco confiable sobre el historial médico de la madre. Con frecuencia, estas pacientes acuden por primera vez a nuestra institución sin contar con resúmenes completos, y solo proporcionan información verbal sobre los tratamientos recibidos anteriormente, lo que conlleva un margen de error humano.

Asimismo, esta alta prevalencia se relaciona con el hecho de que, aunque la madre afirme haber recibido inmunoglobulina anti-D en embarazos anteriores, no podemos asegurar en cuántos de ellos se administró este tratamiento. Es posible que haya sido un tratamiento esporádico en madres multíparas, sin aplicarlo en cada uno de los embarazos, lo que evitaría una prevención completa de la aloinmunización.

En nuestro estudio se encontró que la EHRN puede presentarse en productos nacidos en cualquier etapa gestacional; así mismo, es importante mencionar que la distribución de nacimientos acorde a edad gestacional concordó con los productos de madres no aloinmunizadas. No se encontró mayor predilección a la enfermedad con respecto al género del producto.

Con respecto al peso al nacimiento, se encontró que hay una discreta diferencia entre el grupo de recién nacidos hijos de madres aloinmunizadas y de madres no aloinmunizadas; sin embargo, es importante mencionar que esta diferencia de peso no es significativa y en los grupos de mayor riesgo; nuevamente se encontraron porcentajes similares entre ambos grupos.

Llama la atención que existe una diferencia amplia en el APGAR al primer minuto entre ambos grupos; sin embargo, dicha diferencia desaparece al compararse con

el APGAR a los 5 minutos, lo que sugiere que es poco probable que los recién nacidos presentaran complicaciones graves al momento del nacimiento.

La distribución de los grupos sanguíneos, así como de Grupo RhD fue semejante en ambos grupos. Sin embargo, se encontró una diferencia importante en cuanto a la positividad de la prueba de Coombs entre ambos grupos; esto debido a la fisiopatología misma de la enfermedad. La diferencia entre títulos altos y bajos en la prueba de Coombs directo fue semejante entre ambos grupos.

Con respecto a la evolución clínica, se encontró que los recién nacidos hijos de madres aloinmunizadas presentaban un porcentaje mucho mayor de complicaciones y comorbilidades en todas las variables investigadas en nuestro estudio, no obstante, se encontró que el porcentaje de sobrevida fue similar entre ambos grupos. Esto probablemente sea secundario a la diferencia de porcentajes de intervenciones médicas realizadas entre ambos grupos; las cuáles fueron mucho más frecuentes en el grupo de productos de madres no aloinmunizadas.

Dentro de las intervenciones médicas realizadas, llama la atención que la aplicación de fototerapia fue más prolongada en el grupo de productos de madres aloinmunizadas que en el grupo de madres no aloinmunizadas; lo que también ocurre en los días de estancia intrahospitalaria. Sin embargo, es importante mencionar que existen múltiples factores que pudieran condicionar dichas situaciones además de la EHRN; sin embargo, no fueron objetivo de nuestro estudio.

Gracias a los avances tecnológicos en el diagnóstico y a las medidas preventivas adoptadas contra esta enfermedad, se ha observado una disminución en la gravedad y la letalidad de la misma. Esto ha llevado a una reducción en el número de casos con patologías graves, como anemia fetal, hidrops fetal y muerte. Nuestro estudio respalda estos resultados, ya que se observaron pocos casos de hidrops fetal, y prácticamente todos ellos estaban relacionados con madres aloinmunizadas. Además, se encontró un mayor número de casos de anemia fetal en madres con aloinmunización. Estos hallazgos coinciden con los informes de la literatura, donde

se evidencia que la enfermedad neonatal y fetal tiende a tener una evolución más grave en las madres aloinmunizadas.

La necesidad de intervención terapéutica fue mayor en madres aloinmunizadas, desde fototerapia, transfusiones sanguíneas y exanguinotransfusión.

La hiperbilirrubinemia fue la morbilidad más común tanto en madres aloinmunizadas como en aquellas que no presentaron aloinmunización. Sin embargo, se observó un mayor porcentaje de casos en madres no aloinmunizadas. Esta información concuerda con la evolución actual de la enfermedad, donde la clínica ya no suele ser fatal, pero aún puede presentarse morbilidad. La presencia de ictericia e hiperbilirrubinemia sigue siendo la morbilidad más frecuente.

A partir de nuestros resultados, se puede concluir que el manejo de la hiperbilirrubinemia en madres no aloinmunizadas tiende a ser más eficaz y requiere un tiempo de fototerapia más corto en comparación con los recién nacidos de madres aloinmunizadas. En estos casos, el manejo suele ser más desafiante y prolongado, con la necesidad de aplicar fototerapia durante periodos superiores a 72 horas.

Si bien se encontró una mayor incidencia en otras enfermedades descritas como comorbilidades en el grupo de pacientes de madres no aloinmunizadas; es importante mencionar que existen múltiples factores de riesgo que no fueron considerados en este estudio y que pudieran afectar la interpretación de dichos resultados.

VII. Conclusiones

1. La EHRN sigue siendo una enfermedad prevalente, sobre todo en centros de atención especializada obstétrica y neonatal, como lo es nuestra institución. Un adecuado programa de tamizaje es indispensable para prevenir las posibles complicaciones relacionadas con esta enfermedad.
2. La medición de la velocidad sistólica máxima de la arteria cerebral media (VSM-ACM) mediante Doppler es una herramienta de fácil acceso como tamizaje para diagnóstico oportuno de la enfermedad.
3. A pesar de ser una herramienta ampliamente validada para su uso, su uso no se encuentra de manera estandarizada, incluso en nuestra institución, donde menos de la mitad de los casos estudiados se encontró con una valoración completa prenatal, incluyendo esta medición.
4. Si bien los resultados de la medición de VSM-ACM nos ayuda a estimar la prevalencia de la enfermedad, así como el riesgo de complicaciones asociadas a la misma, su sensibilidad y especificidad esta determinada por varios factores, como centros donde es realizada, capacitación del personal, operador dependiente. Por lo que los resultados, a pesar de ofrecer una amplia información, deben tomarse con reserva, considerando estos factores.

VIII. Bibliografía

1. Rafael O, Barrera S. ARTÍCULO DE REVISIÓN Historia de la Inmunología en Cuba de 1850 hasta mediados del siglo XX History of Immunology in Cuba from 1850 to half of XX century. Vol. 36, Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2017.
2. Myle AK, Al-Khattabi GH. Hemolytic Disease of the Newborn: A Review of Current Trends and Prospects. Pediatric Health Med Ther. octubre de 2021;Volume 12:491–8.
3. Moise KJ. Clinical Expert Series Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy [Internet]. Vol. 112, Obstet Gynecol. 2008. Disponible en: www.greenjournal.org
4. María D, Valdés EA, Víctor D, Cortés Rodríguez H, Patricia Hernández Díaz L, Antonio Bencomo Hernández L, et al. Artículos originales HEMOLÍTICA DEL FETO Y EL RECIÉN NACIDO. Vol. 16, Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2000.
5. Enfermedad hemolítica. Dr. Baptista.
6. Anuario INPer 2022.
7. Anuario INPer 2021.
8. Anuario INPer 2018.
9. Anuario INPer 2019.
10. Anuario INPer 2020.
11. Anuario INPer 2017.
12. Moise KJ. Clinical Expert Series Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy [Internet]. Vol. 112, Obstet Gynecol. 2008. Disponible en: www.greenjournal.org
13. Baer VL, Hulse W, Bahr TM, Ilstrup SJ, Christensen RD. Absence of severe neonatal ABO hemolytic disease at Intermountain Healthcare. Why? Vol. 40, Journal of Perinatology. Springer Nature; 2020. p. 352–3.
14. McDonnell M, Hannam S, Devane SP. Hydrops fetalis due to ABO incompatibility. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1998;78(3).
15. Teng J, Wickman L, Reilly M, Nemeth A, Fischler B, Bohlin K, et al. Population-based incidence and risk factors for cholestasis in hemolytic disease of the fetus and newborn. Journal of Perinatology. el 1 de junio de 2022;42(6):702–7.
16. Ozolek JA, Watchko JF, Mimouni F. FETAL AND NEONATAL MEDICINE Prevalence and lack of clinical significance of blood group incompatibility in mothers with blood type A or B.

17. Christensen RD, Nussenzeveig RH, Yaish HM, Henry E, Eggert LD, Agarwal AM. Causes of hemolysis in neonates with extreme hyperbilirubinemia. *Journal of Perinatology*. 2014;34(8):616–9.
18. col BGH, Baptista González HA. ARTÍCULO ORIGINAL 5 2 salud pública de méxico / vol.43, no.1, enero-febrero de 2001 [Internet]. Disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>
19. Zantek ND, Koepsell SA, Tharp DR, Cohn CS. The direct antiglobulin test: A critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol*. julio de 2012;87(7):707–9.
20. Original A. Utilidad de la prueba directa de Coombs en el tamiz neonatal [Internet]. 2009. Disponible en: www.medigraphic.com
21. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstetric Gynecology*. 1995;5(5):400–5.
22. Mari G. Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity Is It the Standard of Care for the Diagnosis of Fetal Anemia? 2005.
23. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity Technique and Variability. 2005.
24. Ana Mary Sanabria Arias D, Nodarse Rodríguez A, Lourdes Carrillo Bermúdez D. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2007;33(2) Revisión Valor de la flujometría Doppler de la arteria cerebral media en la predicción y seguimiento de la anemia fetal por isoimmunización Rh.
25. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS CLINICAL PRACTICE GUIDELINE Subcommittee on Hyperbilirubinemia Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation [Internet]. 2004. Disponible en: www.aap.org/family/jaundicefaq.
26. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Jeffrey Maisels M, BCh M, Watchko JF, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation FROM THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS [Internet]. Vol. 150, *Pediatrics*. 2022. Disponible en: http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/150/3/e2022058859/1375979/peds_2022058859.pdf
27. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Jeffrey Maisels M, BCh M, Watchko JF, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation FROM THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS [Internet]. Vol. 150, *Pediatrics*. 2022. Disponible en:

http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/150/3/e2022058859/1375979/peds_2022058859.pdf

28. Zwiers C, Scheffer-Rath MEA, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. Vol. 2018, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2018.