

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



**RECIENTE NACIDO ICTERICO. TRATAMIENTO CON
FOTOTERAPIA Y EXANGUINOTRANSFUSION**

(Estudio realizado en la Sala de
Recién Nacidos del Departamento de
Pediatria del Hospital General
"San Juan de Dios")

MARIO ALBERTO FIGUEROA ALVAREZ

Guatemala, Mayo de 1974

PLAN DE TESIS

- I. INTRODUCCION
- II. OBJETIVOS
- III. CONSIDERACIONES GENERALES
- IV. MATERIAL Y METODOS
- V. RESULTADOS
- VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES
- VII. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El presente trabajo tiene como finalidad efectuar una revisión de las causas más importantes de ictericia presentadas durante el año de 1973 en la Sala de Recién Nacidos del Departamento de Peditría del Hospital General "San Juan de Dios".

Un estudio de los mecanismos fisiopatológicos que se suceden en el Recién Nacido y que dan lugar a la manifestación clínica de ictericia. Análisis del metabolismo de la bilitubina y de los diferentes factores que pueden alterar el mismo.

En cuanto a las causas de ictericia se puso énfasis en la enfermedad hemolítica del Recién Nacido debida a incompatibilidad del Sistema ABO y del Sistema Rh.

Se efectuó una revisión del manejo de estos pacientes y de los métodos de tratamiento con Fototerapia y Exanguinotransfusión, exponiendo la forma de actuar de dichas medidas terapéuticas, los criterios actuales para la utilización de cada uno de ellos y las limitaciones de los mismos. Así mismos se hace una exposición de las complicaciones inherentes a la utilización de dichos procedimientos.

Con el ánimo de que el lector pueda encontrar algunas respuestas a la infinidad de preguntas que surgen sobre el inagotable tema de la Ictericia del Recién Nacido y la motivación para la investigación en este importante campo, se da inicio al presente trabajo.

OBJETIVOS

- 1-) Estudio de los pacientes que presentaron ictericia en la Sala de Recién Nacidos del Departamento de Pediatría del Hospital General "San Juan de Dios", poniendo principal interés en los problemas de Incompatibilidad del Sistema ABO y Rh, estableciendo la importancia del estudio de otros sistemas sanguíneos, diferentes al ABO y la importancia del estudio de todos los subgrupos del Factor Rh.
- 2-) Establecer las bases para el tratamiento con Fototerapia y Exanguinotransfusión.
- 3-) Demostración, mediante la presentación de las experiencias más recientes, de la falta de toxicidad de los productos resultantes de la fotooxidación.
- 4-) Revisar las complicaciones inherentes a los métodos de tratamiento con Fototerapia y Exanguinotransfusión.

METABOLISMO GENERAL DE LA BILIRRUBINA

Producción de Bilirrubina:

La bilirrubina es el producto final del catabolismo del hem, del cual la fuente principal es la hemoglobina circulante. La destrucción normal de los globulos rojos circulando, da un 80 a 90o/o de la producción diaria de bilirrubina en el adulto y mas o menos el 75o/o en el Recién Nacido; el catabolismo de un gramo de hemoglobina produce 34 mgr. de bilirrubina. Los eritrocitos viejos se remueven de la circulación y se destruyen en el Sistema Reticulo Endotelial (S.R.E.), donde la hemoglobina es catabolizada y convertida en bilirrubina. La conversión del hem a bilirrubina es llevada a cabo en el S.R.E., pero la participación de otros órganos (bazo, hígado, médula osea) no se sabe. El proceso completo de secuestración de eritrocitos, catabolismo del hem a bilirrubinas y su liberación a la circulación es rápido. En ratas el 50o/o de los glóbulos rojos sensibilizados con anticuerpos, son removidos de la circulación entre 15 y 75 minutos, en el hombre la bilirrubina sérica principia a elevarse después de una hora de haber administrado eritrocitos sensibilizados. No se han efectuado medidas específicas de estas relaciones de tiempo en el Recién Nacido, pero el incremento rápido de la concentración sérica de bilirrubina que ocurre en el neonato con eritroblastosis fetal, es una indicación de la eficacia con que el S.R.E. del Recién Nacido (R.N.) puede eliminar células sensibilizadas, convertir hemoglobina en bilirrubina y, después liberar bilirrubina a la circulación. (10) (13)

Degradación de la Hemoglobina in vitro:

El camino metabólico preciso para la conversión de hemoglobina a pigmentos biliares aún no es sabido con certeza. La bilirrubina es un compuesto tetrapirrónico de cadena abierta y, consiste en cuatro anillos piroles enlazados por tres puentes de carbono. La formación de bilirrubina a partir de la hemoglobina, se lleva a cabo por un proceso metabólico oxidativo en el que el

punto alfa meteno es abierto, un átomo de carbono se pierde y se forma monóxido de carbono (CO).

La formación de CO a partir del hem en el hombre, es esencialmente equimolar, un mol de CO se produce del catabolismo de un mol de hem. Más aún, un mol de CO se produce por mol de bilirrubina, así la medida de la producción de CO puede usarse clínicamente para medir la conversión del hem y la producción de bilirrubina en el adulto y el R.N.

Ha habido cierta inseguridad de que el punto alfa meteno es roto antes o después de que la globina y el hierro fueran removidos de la hemoglobina. Sin embargo Schmid ha descrito recientemente una enzima —Oxigenasa Microsomal del hem— que se encuentra en el hígado, cerebro, riñones, bazo y pulmones. Esta enzima cataliza la oxidación del hem en el punto alfa meteno para formar biliverdina, que es el primer pigmento biliar formado en el S.R.E.. La biliverdina es reducida entonces por NADPH. La reacción inicial requiere la presencia del hierro en el anillo de porfirina que indica que el punto alfa meteno es roto antes que la globina y el hierro sean removidos. (10) (13)

Otras Fuentes de Pigmentos Biliares:

El aminoácido glicina es usado específicamente en la biosíntesis del hem. En 1950, London y colaboradores y Gray y colaboradores dieron una glicina marcada N^3 a adultos normales y siguieron al hem marcado, hasta la aparición de N en las heces en forma de estercobilina. Los eritrocitos jóvenes que contenían la hemoglobina marcada sobrevivieron por un período de 120 días, pero, cuando fueron destruidos hubo un gran incremento de la estercobilina marcada en las heces, se le llamó pico tardío de la excreción de bilirrubina. Sin embargo también se notó que la estercobilina marcada apareció en las heces después de unos pocos días de administrada la glicina y dió un alza que se llamó "pico marcado temprano de pigmentos biliares". Este pico representaba 10 a 20o/o de la cantidad total de bilirrubina marcada. No se duda que este pico temprano pudo haber sido a

causa de un catabolismo de los eritrocitos viejos, varias posibilidades y fuentes de este pigmento temprano fueron sugeridas: la bilirrubina temprana consiste en dos componentes mayores: el primero es un componente no eritropoyético que aparece dentro de pocos minutos después de administrado el marcador y resulta de la conjugación de la proteína hem y el hem libre, principalmente en el hígado. El segundo es un componente eritropoyético que alcanza una actividad máxima de 2 a 5 días y sube predominantemente por una eritropoyesis inefectiva. Vest y colaboradores dividieron el pico temprano en R.N. normales a término y encontraron que del 21 a 25o/o del pigmento biliar estaba marcado, en R.N. prematuros este valor era de 30o/o.

Transporte y Capacidad Hepática de Bilirrubina: Una vez la bilirrubina deja el S.R.E., es transportada unida a la albúmina. No importando esta unión a la albúmina, las células parenquimatosas del hígado tienen una selectividad alta y eficiente para remover la bilirrubina no conjugada y otros aniones orgánicos del plasma. Entre uno y dos minutos después de la inyección de bilirrubina marcada en la rata, 50o/o de la dosis es abolida del plasma, en el hombre una limpieza similar tarda aproximadamente 18 minutos. Dos posibles mecanismos han sido sugeridos para explicar la habilidad hepática para transferir bilirrubina del plasma: primero: la membrana plasmática de la célula hepática, posee receptores específicos para bilirrubina y aniones orgánicos. El segundo mecanismo involucra a dos proteínas, aisladas en el hígado recientemente, que fueron designadas como Y y Z, que se unen específicamente a aniones orgánicos. Estas proteínas actúan como receptores de aniones y son responsables de la localización subcelular de la bilirrubina en el hepatocito. La Y es encontrada predominantemente y es la ligadora mayor de bilirrubina, no así la Z, que se combina con bilirrubina cuando la concentración de Y alcanza valores críticos. Una vez unida a las proteínas Y y Z la bilirrubina es transportada a la membrana del retículo endoplásmico para su conjugación. (10)

Conjugación y Excreción:

En 1916, Van den Bergh y Muller, ampliaron la observación original de Erlich's al respecto del apareamiento de la bilirrubina con el ácido sulfamílico diazotizado. Ellos notaron que el suero de los pacientes con una ictericia obstructiva dió un color rojo inmediato, no como en pacientes con una ictericia hemolítica, que fue necesario agregar alcohol antes de que la reacción de Diazo pudiera tomar lugar. La primera sería una bilirrubina de reacción directa y la segunda una bilirrubina de reacción indirecta. Fue hasta 1956, sin embargo, que la diferencia química entre los dos pigmentos fue demostrada. El pigmento biliar de reacción directa ha sido identificado como un conjugado de bilirrubina que es hidrosoluble, no como el de reacción indirecta (no conjugado), que es insoluble en soluciones acuosas, pero soluble en los lípidos.

La conjugación de la bilirrubina para formar un glucurónido de bilirrubina, es considerada esencial para la excreción de la bilirrubina. La experiencia, sugiere que la conjugación tiene lugar en el Retículo Endoplasmático Liso de las células del hígado, es catalizada por un sistema enzimático, por medio de la Glucuroniltransferasa, que resulta primariamente en la formación de tanto monoglucurónidos como diglucurónidos, así como otros conjugados tales como sulfatos. La vía clásica para la biosíntesis de bilirrubina glucurónido se puede ver en la figura 1, donde deberá ser notado que la glucosa sirve como una fuente de ácido glucurónido y que su ausencia es crítica en el sistema de conjugación.

Otros componentes son conjugados de manera similar, incluyendo esteroides y drogas como el Cloranfenicol, Salicilatos y Sulfonamidas.

Trabajos recientes han puesto en duda la existencia de un glucurónido simple para bilirrubina y sugieren que los pigmentos biliares son una colección de compuestos heterogeneos. La bilirrubina conjugada parece ser un complejo que involucra una variedad de monosacáridos y disacáridos y la formación de

glucurónido-bilirrubina por sí, podrá no ser el mecanismo más importante. La glucuroniltransferasa no ha sido bien aislada ni caracterizada y es reconocido que diferentes glucurónidos conjugados pueden ser catalizados por diferentes enzimas.

Sin embargo la presencia o ausencia de glucurónidos de bilirrubina correlaciona bien con ciertos estados clínicos bien definidos tales como: la hiperbilirrubinemia no conjugada en ratas de Gunn y en el hombre. La conjugación de la bilirrubina puede ser inhibida por ciertas drogas tales como la novobiocina, que es una causa sabida de ictericia en el R.N.. Más aún el 10/o de los R.N. alimentados con leche materna desarrollan hiperbilirrubinemia no conjugada severa. Esta entidad ahora descrita como ictericia por lactancia materna fue descrita en 1963 y se debe a una substancia presente en la leche que inhibe la conjugación. Este inhibidor es un esteroide 3 alfapregnano, 20 Beta-diol. El suero de la mujer embarazada puede ser un inhibidor de la conjugación de la bilirrubina. En ciertas mujeres este factor inhibitorio puede estar marcadamente incrementado y puede resultar en hiperbilirrubinemia no conjugada. Este síndrome es conocido como hiperbilirrubinemia familiar neonatal pasajera.

La bilirrubina no conjugada puede estimular la actividad de la glucuroniltransferasa y por ende inducir su propia conjugación en glucurónido. (10) (13)

Transferencia de la Bilirrubina a la Bilis y su Transporte Intestinal:

Después de conjugada la bilirrubina es excretada rapidamente por la célula hepática. Un elevado gradiente de concentración existe contra la excreción de bilirrubina por las células hepáticas a la bilis, así que se supone que es un proceso que depende de gasto de energía. La bilirrubina conjugada no es reabsorbida por el intestino. En el adulto la bilirrubina conjugada es reducida enormemente a urobilina por bacterias del intestino y, hay una mínima circulación enterohepática de bilirrubina. Sin embargo en el R.N. la circulación enterohepática de bilirrubina puede ser significativa.

En condiciones de niveles plasmáticos altos de bilirrubina, con excreción pobre, el gradiente para bilirrubina no conjugada irá del plasma al lumen intestinal. En estas circunstancias es posible que cantidades significativas de bilirrubina no conjugada puedan ser eliminadas por difusión a través de la pared intestinal. (10) (13)

METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA FETAL

Bilirrubina en el Líquido Amniótico:

La bilirrubina ha sido encontrada en el líquido amniótico normal desde la 12ava semana de gestación y desaparece entre las 36 y 37 semanas. La presencia del pigmento (probable bilirrubina indirecta) fue primariamente descrito en embarazos isoinmunizados para Rh., por Bevis en 1952. Los niveles observados del pigmento fueron subsecuentemente correlacionados con sobrevivencia fetal y el grado de anemia fetal y fue un buen índice para indicar la severidad de la enfermedad hemolítica por Rh, por lo tanto la necesidad para apresurar el parto o bien una transfusión intrauterina. Se cree que el mecanismo para la excreción de bilirrubinas en el feto normal es la reabsorción a través de la mucosa intestinal y transporte hacia la circulación materna vía la placenta. (10)

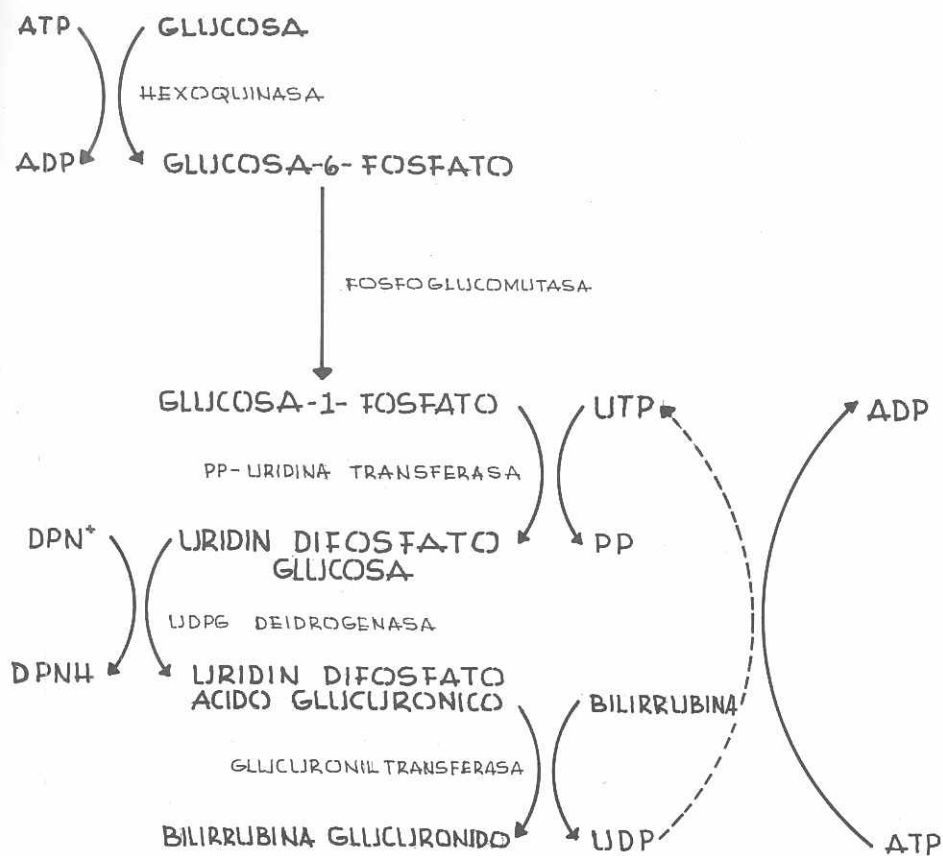
Producción de Bilirrubina en el Feto:

No hay información cuantitativa sobre la cantidad de bilirrubina en el feto. Si es sabido sin embargo, que la producción de globulos rojos es muy rápida, así como el incremento del volumen sanguíneo total. Así que puede ser que la producción de bilirrubina en el feto puede ser un poco mayor, si no bastante mayor, en relación con el peso corporal hacia los adultos. (10)

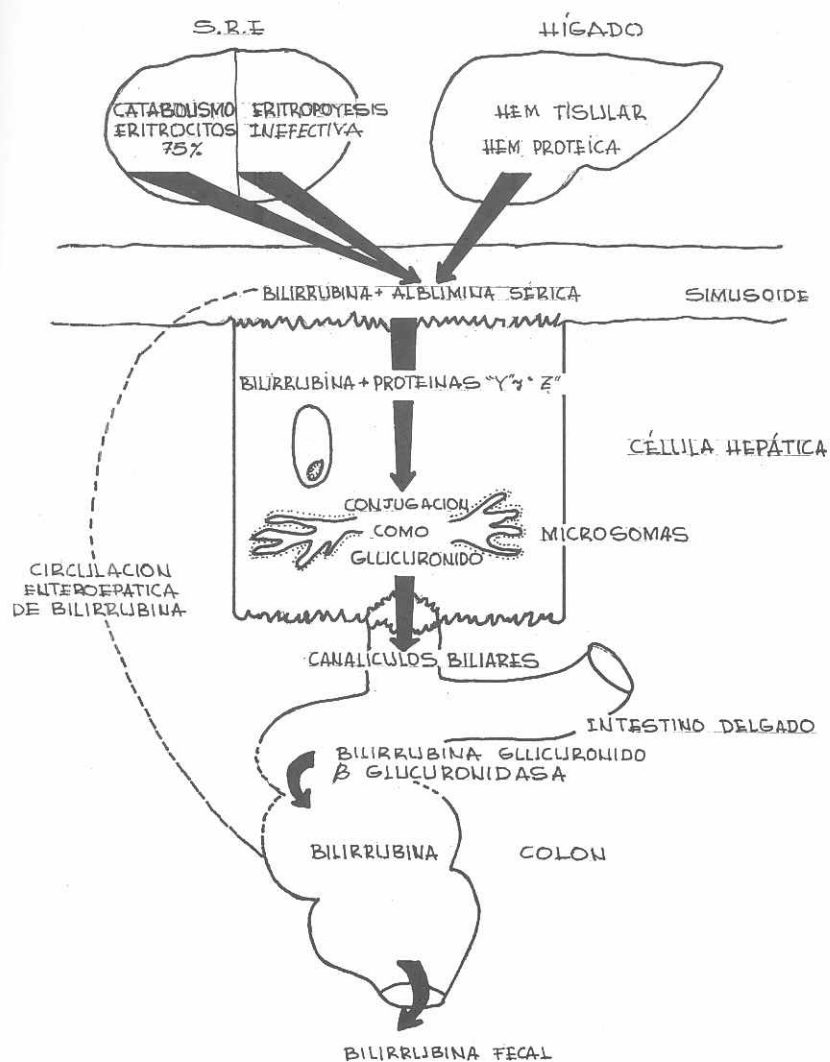
Función Hepática y Transferencia Placentaria de Bilirrubina en El Feto:

El hígado fetal es marcadamente "inmaduro" en términos de su habilidad para limpiar bilirrubina del plasma. Sin embargo

infantes R.N. no nacen ictericos y los niveles de bilirrubina del cordón son marcadamente bajos, aún en presencia de hemólisis vigorosa. Después de nacido, hay una alza inmediata de la bilirrubina no conjugada, que puede ser extremadamente rápida en la enfermedad hemolítica. Esto sugiere que la placenta deberá jugar un papel crítico en la excreción de la bilirrubina por el feto. Recientes técnicas quirúrgicas intrauterinas, han confirmado esta observación, habiendo una transferencia significativa de bilirrubina no conjugada a través de la placenta de fetos de mono. (10) (13)



CONJUGACION DE LA BILIRRUBINA
CON EL ACIDO GLUCURONICO



METABOLISMO DE LOS PIGMENTOS BILIARES
EN EL RECIEN NACIDO

ICTERICIA

Ictericia significa coloración amarilla de piel y esclerótica por la bilirrubina. Se ve mejor a la luz del día y quizá no se descubra con luz artificial. El grado de ictericia depende de la concentración de bilirrubina en el plasma, de factores que controlan la permeabilidad capilar y la difusión de la bilirrubina a la linfa tisular y, la fijación del pigmento por los tejidos. Las fibras elásticas de los tejidos captan de preferencia la bilirrubina. (2). La ictericia suele manifestarse en la esclerótica y en la piel cuando las concentraciones en el suero pasan de 2 a 3 mgr. por 100 ml. (2) (14)

Clasificación de la Ictericia del Recién Nacido.

- A. Del período neonatal temprano (primera semana).
 - 1. Fisiológica.
 - 2. De prematurez y por medicamentos.
 - 3. Por enfermedad hemolítica del Recién Nacido:
 - a) Isoinmunización materno fetal por Rh, ABO, etc.
 - b) Defectos enzimáticos hereditarios del eritrocito
 - c) Anormalidades de la morfología del eritrocito.
 - d) Drogas y Toxinas.
 - 4. Por infecciones:
 - a) Bacterianas (sepsis neonatal, lúes congénita).
 - b) Virales (enfermedad de inclusión citomegálica, síndrome de rubeola, herpes simplex diseminado).
 - c) Por protozoarios (toxoplasmosis).

5. Por hemorragias ocultas:

- a) Hematomas, equimosis.
- b) Hemorragias de cavidades

6. Por padecimientos Metabólicos:

- a) Galactosemia
- b) Síndrome de Crigler-Najjar.
- c) Leche Materna.

B. Del período Neonatal Tardío (segunda a cuarta semana):

1. Por hepatitis neonatal

2. Por obstrucción anatómica de vías biliares:

- a) Atresia congénita de vías biliares, intra y extrahepáticas.
- b) Quiste del colédoco o pseudoquistes
- c) Mucoviscidosis
- d) Hiperplasia de ganglios periportales
- e) Páncreas anular.

3. Por síndrome de bilis espesa:

- a) secundario a eritroblastosis fetal
- b) secundario a anemia hemolítica adquirida.
- c) secundario a hepatitis neonatal.

5. Por cretinismo

6. Misceláneas:

- a) Enfermedad de Gilbert
- b) Síndrome de Dubin-Johnson
- c) Síndrome de Rotor-Schff
- d) Carotenimia. (14)

Ictericia Fisiológica en el Recién Nacido:

Por medio de los índices normales del adulto, casi todos los R.N. presentan una ictericia, si se toma como dato que hay una hiperbilirrubinemia de más de 2 mg. por 100 ml. durante la primera semana de vida. Esta hiperbilirrubinemia pasajera es casi siempre benigna en neonatos a término y a sido llamada ictericia fisiológica, que puede ser definida como una elevación de la bilirrubina sérica no excediendo de 12 mg por 100 ml. en R.N. a término y 15 mg por 100 ml. en R.N. prematuros, durante la primera semana de vida. Factores señalados como causa de la ictericia fisiológica en el R.N.:

Sobrecarga de Bilirrubina en la célula hepática:

El neonato normal produce un promedio de 8.5 mg x Kg. de peso de bilirrubina por día. Esto es más del doble de lo que produce un adulto normal de bilirrubina al día (3.8 mg. x Kg. x día), esto puede ser explicado por el hecho de que el neonato tiene una concentración más alta de eritrocitos circulando y una vida media del eritrocito mas corta. Esta sobrecarga es manejada con dificultad por el hígado del R.N.. (10)

La Circulación Enterohepática:

La segunda causa de un incremento de la carga de bilirrubina en el hígado del neonato es la reabsorción de bilirrubina no conjugada del intestino (la circulación enterohepática de la bilirrubina). En el adulto la bilirrubina conjugada es reducida a urobilina por las bacterias del intestino, la cantidad de bilirrubina que recircula por este mecanismo es probablemente nula. Pero en el neonato la flora bacteriana para la reducción de bilirrubina a urobilina está ausente y hay una actividad de la Beta-glucuronidasa significativa en el intestino. Como resultado, la bilirrubina conjugada no es convertida a urobilina, pero es desconjugada por la acción de la Beta-glucuronidasa. Esta bilirrubina no conjugada puede ser reabsorbida vía el intestino por medio de la circulación

enterohepática y producir un incremento significativo de la carga de bilirrubina al hígado. La circulación enterohepática aumentada podría ser la explicación para el hallazgo común de hiperbilirrubinemia en asociación con obstrucción del intestino delgado del neonato. (10) (13)

Alimentación:

La introducción de la alimentación temprana en oposición a una comida 48 horas después de nacido, resulta en una disminución de los niveles de bilirrubina sérica. Las razones para esto no son sabidas aún, pero la alimentación temprana puede estimular la motilidad intestinal y producir un tránsito más rápido del meconio, disminuyendo así la circulación enterohepática de bilirrubina, o produce la introducción de bacterias que ayudan a la reducción de la bilirrubina a urobilinógeno. Los R.N. aún cuando se les da de comer más tempranamente, tienen una ingesta calórica relativamente baja en los primeros días de vida (dos primeros días de vida), que puede contribuir a los mecanismos de la ictericia fisiológica.

Absorción Defectuosa de Bilirrubina del Plasma:

Las proteínas Y y Z (mencionadas anteriormente), actúan como receptores de bilirrubina en el hígado. Estudios efectuados en monos. R.N. demostraron que la concentración de la proteína Y es baja alcanzando niveles de adulto a los 5 días. La relativa deficiencia de Y o la unión competitiva de Y y Z por otros aniones, puede ser un mecanismo importante en la patogénesis de la ictericia fisiológica en el R.N. humano.

Conjugación y Excreción Defectuosa de Bilirrubina:

Por muchos años, la inmadurez de los sistemas de conjugación del hígado (deficiencia transitoria de la enzima Glucuroniltransferasa) (UDPGT), ha sido considerada como la mayor causa de la ictericia fisiológica. Estudios de Brow y Zuelzer en fetos y cuyos recién nacidos, demostraron una marcada deficiencia de UDPGT, así como UDPG-dehidrogenasa.

La habilidad para la conjugación aumenta después de los primeros días de vida. Gartner y Lane estudiaron monos recién nacidos, encontrando que la habilidad hepática para conjugar bilirrubina durante las primeras 36 horas de vida era solo el 50/o de la capacidad del adulto. Lathe y Walker estudiaron el hígado de 3 R.N. prematuros (28-32 semanas de gestación), entre 5 minutos y cuatro días después de su nacimiento y no se encontró virtualmente ninguna capacidad para la conjugación de bilirrubina (10)

Estudios in vivo de Gartner y Arias utilizando infusiones de bilirrubina en cuyos recién nacidos, sugieren que la habilidad hepática para excretar bilirrubina conjugada puede estar limitada. Estudios similares en monos recién nacidos señalaron que, aunque la capacidad excretora es limitada, la mayor limitación está en la habilidad para conjugar bilirrubina.

Circulación Hepática:

La ictericia fisiológica del R.N., sigue un período de tiempo característico; la bilirrubina sube aproximadamente por 48 a 72 horas (más tiempo en R.N. prematuros) y después decae relativamente rápido. With señaló que la cronología de estos cambios sugiere que la ictericia fisiológica no puede ser explicada simplemente por la combinación de aumento de la producción de bilirrubina y la inmadurez hepática. Al nacimiento cambios profundos toman lugar en la circulación hepática y estos cambios fisiológicos podrán explicar parcialmente esta cronología. Durante la vida fetal el hígado recibe casi toda su sangre de la sangre venosa umbilical muy oxigenada, al nacimiento se le corta repentinamente y el hígado deberá tomar sangre menos oxigenada de la vena porta. Esto puede representar un Shock hemodinámico, que puede producir una disfunción hepática, hasta que se ajusta apropiadamente.

Enfermedad Hemolítica Debida a Incompatibilidad del Factor Rh.

En los Estados Unidos, después de la Ictericia Neonatal, una de las causas más importantes de ictericia en el R.N. es la

enfermedad hemolítica producida por incompatibilidad del Factor Rh. Aproximadamente el 15o/o de todos los caucásicos son Rh negativos y el 85o/o son Rh positivos. Por lo tanto uno de cada 200 ó 250 aproximadamente de todos los matrimonios engendrará un hijo con enfermedad hemolítica del R.N.. Como se observará más adelante en nuestro estudio, la enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh no reviste la misma magnitud, comparada con la enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO.

Anatomía Patológica:

Algunas de las alteraciones anatomopatológicas son las consecuencias finales de la hemólisis y la regeneración de la sangre y, algunas de la ictericia y de la lesión hepática. Las consecuencias de la excesiva destrucción y regeneración de la sangre son la esplenomegalia y la hepatomegalia, hemotopoyesis extramedular difusa y depósitos de hemosiderina. La anemia fetal desempeña un papel importante en la génesis de la hidropesía fetal o del edema generalizado del R.N., factores coadyuvantes son la lesión capilar y la hipoproteinemia, asociados a la insuficiencia cardíaca del feto.

La enfermedad hemolítica del R.N. inicialmente se produce por transmisión de sangre incompatible desde la circulación fetal a la materna. Los anticuerpos producidos por la madre pasan después a través de la placenta y llegan al feto, en el que se inicia el proceso hemolítico, el cual puede revestir diversos grados de severidad. En el sistema Rh no hay anticuerpos congénitos, estos se desarrollan por la exposición a un antígeno incompatible, es decir por sensibilización, motivo por el cual el primer nacido de madre Rh-negativa, no tiene propensión a la eritroblastosis fetal. Si es Rh-positivo, sensibiliza a la madre para las gestaciones futuras; solo se presenta una excepción a esta regla, cuando la madre se ha sensibilizado antes de su primer embarazo, por haber recibido una transfusión de sangre Rh-positivo. (16) (19) (8)

El Rh es un factor de los glóbulos rojos humanos, descubierto en 1940 por Landsteiner y Wiener, mediante el

empleo de sueros que preparaban inyectando eritrocitos de mono Rhesus en conejos y cobayos (19). Se comprobó que los eritrocitos de casi el 85o/o de las personas blancas son aglutinados por el suero anti-Rhesus, mientras que las restantes no reaccionaban de esta manera. La complejidad de este sistema principió a ponerse de manifiesto al descubrirse constantemente nuevas aglutininas, que podían dar reacciones aún siendo las dos personas Rh-positivas. Existen dos escuelas de pensamientos principales: la de Wiener y la de Fisher-RACE (1). En este estudio se expondrá únicamente la de Fisher-RACE.

Fisher, sobre la base de los trabajos de RACE y Col. propuso tres pares de genes vinculados entre sí: C c, D d, E e, cada uno de los cuales determina a un solo antígeno. En su entender cada cromosoma tiene tres genes, que podrían ser: C D E, C D e, c D E, u otras combinaciones. Puesto que cada persona tiene un cromosoma proveniente de cada progenitor, existirían diversas combinaciones de ellos (genotipos), como: CDe/cde, CDe/CDe, cde/cde, cDe/cde, CDe/cDe, para mencionar los más comunes. Se han descubierto formas intermediarias y otras variantes, algunas son bastante comunes: C^W, C^V, C^U de ellos la C^U tiene muchas variedades. Se descubrieron variantes de D D^B, D^W y D^U, con variantes cada uno. Variedades del E; E^W, E^U El descubrimiento del anticuerpo Rh anti-V, planteó la posibilidad de que exista otro par de antígenos Rh, V,v. A esto se agregaron más complicaciones con el descubrimiento de un antígeno G, vinculado con D. Se sugirió que la aparición de muchos anticuerpos Rh irregulares, dependería del efecto fenotípico de Loci estrechamente vinculados; es decir, de si existen en el mismo cromosoma o en cromosomas opuestos (las llamadas posiciones "Cis" y "Trans").

Los antígenos determinantes de la positividad del factor Rh se han designado con las letras C,D,E y probablemente F. La mayoría de las personas Rh-positivas son D-positivas. Algunas de ellas homocigotas D,D o bien heterocigotas D,d.

Algunos de los diferentes síndromes de la enfermedad puede explicarse por el tiempo en que comienza la reacción

antígeno-anticuerpo. Si empieza varios meses antes del nacimiento y la reacción es intensa, la hemólisis produce anemia grave, la anemia produce insuficiencia cardíaca y sobreviene el edema generalizado. Cuando el proceso hemolítico se inicia al final de la gestación, la anemia no es tan intensa al momento del nacimiento, pero el hígado del R.N. tiene que transformar solo la carga de bilirrubina aumentada, a diferencia del caso anterior, que tiene la ayuda de la excreción placentaria.

Los signos principales de la enfermedad son: ictericia, anemia y edema, combinados en proporciones variables. Cuando la enfermedad es grave, puede manifestarse la ictericia desde el momento del nacimiento, y en los casos menos severos, aparece en las primeras 24 a 36 horas.

En estos casos debe determinarse el estado de Rh de la madre y el niño, así como el subgrupo Rh del niño reacción de coombs directa e indirecta. (12) (16) (19)

Enfermedad Hemolítica Producida por Incompatibilidad del Sistema ABO:

Landsteiner demostró en 1901 que existen cuatro grupos de seres humanos, según el contenido de uno (A) u otro (B) aglutinógeno, o de ambos (AB), en sus glóbulos rojos, o bien ninguno de los dos (O). Además demostró que existen anticuerpos (aglutininas) para los aglutinógenos A y B, denominados Alfa y Beta y que el suero de determinado individuo no contiene el anticuerpo para el antígeno presente en sus propios eritrocitos, pero sí anticuerpos para los aglutinógenos que él mismo no posee.

Los Grupos ABO y de Lewis: La clasificación ABO se basa en los dos antígenos del eritrocito (aglutinógenos) el A y el B, y en dos anticuerpos correspondientes a ellos (isoaglutininas) el anti-A (alfa) y anti-B (Beta). Estos anticuerpos siempre existen en el suero cuando el glóbulo rojo carece del antígeno correspondiente.

La hipótesis ampliamente aceptada de Bernstein se basaba en el postulado de que existen tres genes alélicos, A, B y O y que cualquiera de ellos puede ocupar determinada posición en un cromosoma. Se supone que el gen O es recesivo y que por lo tanto los genotipos AO y BO se expresan como A y B respectivamente. Wiener y Ward, supusieron que existen tres isoaglutininas principales que definen a tres especificidades (factores sanguíneos). Hallaron que el suero del grupo O contiene por lo general, isoaglutinina anti-A, anti-B y otra más la anti-C. El anti-C sería el anticuerpo que con mayor frecuencia es responsable de la enfermedad hemolítica ABO del recién nacido.

El descubrimiento en ciertos sueros bovinos de aglutininas que reaccionan con los eritrocitos del grupo O, sugieren que el O posee un carácter positivo.

Se han reconocido subgrupos de A, A_1 y A_2 . Casi todos los sueros anti-A constan en forma cualitativa de distintas fracciones: el anti-A propiamente dicho (alfa), que reacciona con los aglutinógenos A_1 y A_2 , aunque suele hacerlo con mayor energía con el A_1 y el anti- A_1 (alfa₁), que solo reacciona con el aglutinógeno A_1 . Las aglutininas anti-A se hallan en todos los sueros B y O. Se considera que otro aglutinógeno, A_3 es una forma más débil de A_2 , se informó que existen otras formas más débiles aún, que se dividen en dos clases: A_x y A_m .

A diferencia del grupo A, raras veces se encuentra una muestra de sangre de un adulto del grupo B o AB, que tenga un antígeno B francamente más débil que el término medio.

Las sustancias de los grupos sanguíneos se encuentran distribuidas con amplitud en los tejidos humanos y como mucopolisacáridos hidrosolubles, abundan sobre todo en la saliva y el jugo gástrico, de individuos conocidos como secretores de ABH.

Se aisló otro antígeno el H, el cual se considera como precursor de A y B. Su poder de reactividad es mayor con la sangre tipo O, en segundo lugar B y en tercer lugar A.

El Sistema Lewis:

Esta intimamente relacionado con el sistema ABO. Se define por dos antígenos, Le^a - Le^b . La presencia de Le^a en la saliva es regida por dos genes alélicos (Le y le) dominantes en su efecto e independientes de los genes ABO y de los genes secretores, pero con una interacción complejísima entre estos sistemas. Los cambios producidos por el gen Le ocurren en las macromoléculas que los causados por los genes H y ABO.

Las sustancias purificadas de los grupos sanguíneos obtenidas a partir de las secreciones, son glicoproteínas que contienen cerca del 85o/o de hidratos de carbono y el 15o/o de aminoácidos. Cualitativamente las sustancias son idénticas. Según la especificidad, contienen diversas combinaciones de cinco azúcares: una hexosa, D-galactosa; una metil pentosa, L-fucosa; dos azúcares aminados, N-acetil-D-glucosamina y N-acetil-D-galactosamina y un azúcar de nueve carbonos, el ácido N-acetilmurámico (ácido siálico). El componente péptido de todas las sustancias de los grupos sanguíneos está formado por los mismos 15 aminoácidos. Cuatro de ellos: tironina, serina, prolina y alanina, constituyen en conjunto cerca de dos tercios de los aminoácidos presentes. La síntesis de las sustancias sanguíneas ABH y de Lewis se haría mediante la acción en secuencia de los productos de distintos genes de los grupos sanguíneos sobre una glicoproteína precursora común, acción que conduce a una estructura tridimensional de restos hidrocarbonados, que es responsable de la especificidad serológica de estas sustancias. La adición de un resto hidrocarbonado en el extremo de una cadena hidrocarbonada, o en una de sus ramas, produce una nueva especificidad serológica.

El Sistema MNSs:

Landsteiner y Levine descubrieron en 1927 los aglutinógenos M y N en experimentos de inmunización, en los cuales inyectaron sangre humana a conejos. Posteriormente se descubrió el anticuerpo anti-S y el anti-s, demostrándose que se encuentran intimamente relacionados con MN.

Desde el punto de vista clínico estos antígenos son importantes, si se forman anticuerpos como respuestas inmunes en el hombre. La isosensibilización al aglutinógeno M produjo casos de enfermedad hemolítica del recién nacido.

Sistema P:

En 1927 Landsteiner y Levine demostraron otro sistema más, el P+ y P-, mediante experimentos de inmunización en conejos. Race y Sanger consideran que éste es un sistema fuerte cuyos anticuerpos ocurren con regularidad, al igual que los anti-A y anti-B del sistema ABO, pero que son más violentos que estos en cuanto a poder hemolítico.

Grupos Sanguíneos Lutheran-Kell-Duffy-Kidd y otros.

Los grupos sanguíneos L-K-D-K, así denominados, por la persona en cuya sangre se encontraron, se identificaron entre 1946 y 1951.

El antígeno Lutheran se determina por la presencia de un gen Lu, cuya incidencia entre los caucásicos es baja (2.11 a 9.09o/o) y aumenta en forma progresiva hacia el norte de Europa. El alelo de este gen, Lu^b es más antigénico que el Lu^a . El anti- Lu^b a causado reacciones transfusionales leves y enfermedad hemolítica leve en el R.N.

El anti-K (Kell) se halló en el suero de la madre de un niño con eritroblastosis. El anti-K es una causa potente de eritroblastosis fetal y origina reacciones transfusionales severas.

El Sutter:

Definido por el antígeno de grupo sanguíneo Js, encontrado en el 20o/o de los negros. Hasta ahora el antígeno no se acompañó de efectos graves.

Sistema Duffy: es un antígeno débil, se encuentra en el 83o/o de los negros africanos.

Sistema Kidd:

Se descubrió al estudiar el suero de una madre cuyo niño tenía eritroblastosis fetal, es un antígeno bastante débil, pero se han comunicado casos de isoimmunización. (12) (16) (19) (2).

La patogenia de la enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO, difiere de la enf. hemolítica por incompatibilidad Rh en un aspecto muy importante, que no se necesita la sensibilización previa, ya que los anticuerpos de grupo son determinados congenitamente, así el A, tiene anticuerpo contra B, un B contra A, un O tiene ambos anticuerpos. Se conocen tres combinaciones capaces de ocasionar la enfermedad: el niño B de madre A, el niño A de madre B y el niño A,B o AB de madre O. El antígeno desencadenante es casi siempre el A y de manera más precisa, el A del subgrupo A₁. Se explica la razón por la cual no todos los niños con problemas ABO, presentan manifestaciones clínicas: un enérgico protector es la presencia de sustancia A o B en las células hístias, hay pruebas indicativas de que esta sustancia dentro de las células placentarias, neutraliza gran parte de la aglutinina materna antes de que pueda penetrar en la circulación fetal.

La ictericia se presenta dentro de las primeras 24 horas de vida y reviste diversos grados de intensidad, aunque la mayoría de las veces la reacción es leve o moderada.

Kaplan y Colaboradores establecen varios índices para la distinción de la enfermedad hemolítica ABO. La enfermedad se sospechará cuando: 1) la ictericia aparezca en las primeras 24 horas, 2) el nivel de bilirrubina del suero exceda de 12 mg por 100 ml antes de las 72 horas, 3) la enfermedad ABO se presentó en un hermano anterior. Esta sospecha resultará reforzada si: a) los reticulocitos exceden del 120/o, b) se encuentran esferocitos. Y se tendrá una certeza virtual cuando se compruebe una de las siguientes anomalías serológicas: 1) prueba de Coombs en el suero del niño, directa, negativa, 2) prueba de Coombs indirecta positiva usando suero del recién nacido y hemáties de

adulto del mismo grupo, 3) prueba de elución positiva cuando se utilicen eritrocitos semejantes y eluato del suero del niño, 4) disminución de la actividad de la acetilcolinesterasa eritrocítica en los hemáties del recién nacido. (1) (8) (11) (12) (16) (19).

TRATAMIENTO:

Fototerapia y Exanguinotransfusión:

FOTOTERAPIA:

En 1958 Cremer y Col. observaron que los niveles séricos de bilirrubina disminuían en los R.N. prematuros con ictericia fisiológica, al exponerlos a la luz solar. Notaron que la exposición a la luz azul fluorescente producía los mismos efectos. Desde entonces el uso de la fototerapia para la prevención y el tratamiento de la hiperbilirrubinemia ha sido reportado en muchos países como Inglaterra, Italia, Francia, países de la América del Sur y más recientemente de los Estados Unidos (10) (7) (4).

Han surgido comentarios sobre el tipo de luz usado en la prevención y tratamiento de la hiperbilirrubinemia. Cuando Cremer y Col. introdujeron la fototerapia, la luz azul fluorescente fue usada por la evidencia de que la bilirrubina era descompuesta más efectivamente por la emisión de luz en el espectro azul, (420 a 460 nm) (4). Estudios desde entonces (por Sisson y otros) han confirmado que la luz azul es la más eficiente para la degradación de la bilirrubina; las concentraciones séricas de bilirrubina decrecen más lentamente cuando lámparas de un espectro amplio son usadas. (Luz ultravioleta también degradará efectivamente la bilirrubina, pero su uso no es recomendado por los riesgos que involucra). En esta base, las lámparas monocromáticas que irradian principalmente en el espectro azul, son preferidas en la fototerapia. Se ha discutido sobre los méritos relativos de la luz monocromática sobre la luz policromática para fototerapia. Ya que humanos y otros tipos de vida debajo de la luz solar viven naturalmente, resulta razonable para algunos autores, que las fuentes de luz se asemejen lo más cercano posible a la luz solar, o

sea una emisión de un espectro de onda amplio, como el mejor tratamiento para la fototerapia. Sin embargo esto no está probado aún (4) (11) (18).

En cuanto al aparato de fototerapia, se han ideado una gran cantidad de arquitecturas, pero la mayoría de ellos siguen el patrón de colocar una cúpula por encima de la cuna del R.N. (esto en los casos de fototerapia de alta intensidad), a la cúpula se ajustan tubos de luz fluorescente, cuyo número varía entre 10 y 16 y algunas veces más, colocados a una distancia del R.N. que oscila alrededor de 40 cm. Los tubos más frecuentemente utilizados son de 20 vatios y proporcionan una intensidad de iluminación de 300 a 400 lúmenes por pie cuadrado (Footcandles). Las lámparas deben ser cambiadas después de 200 a 225 horas de uso, ya que su efectividad se reduce un 40o/o.

Actualmente se utilizan dos procedimientos de fototerapia uno con fototerapia ambiental o de baja intensidad, que provee de 90 a 100 fotolúmenes por pie cuadrado (Footcandles), utilizándose en la ictericia fisiológica del prematuro cuyo valor de bilirrubina no pase de 8 mg. por 100 ml., este método a probado ser efectivo en el 75o/o de los recién nacidos prematuros en la prevención de la hiperbilirrubinemia. El segundo método es el de la fototerapia de alta intensidad, que es reservada para aquellos recién nacidos prematuros cuyos valores de bilirrubina sobrepasan los 8 mg. por 100 ml, o para R.N. a término cuyos valores de bilirrubina sobrepasan el nivel de los 12 mg. por 100 ml. (5) (11) (18) (9) (4) (7).

Desde que la fototerapia fue introducida a los hospitales la necesidad de la exanguinotransfusión en los recién nacidos prematuros con hiperbilirrubinemia ha sido virtualmente eliminada. Esto no quiere decir que menos exanguinotransfusiones se están haciendo por otras razones. Si en el examen inicial parece haber suficiente indicación para una exanguinotransfusión, esta no deberá ser dilatada por una prueba de fototerapia. Desafortunadamente, una adopción amplia a la fototerapia para la hiperbilirrubinemia neonatal se ha expandido en su uso, para terapia primaria en situaciones en que es posible

que no sea beneficiosa. También para controlar el nivel de hiperbilirrubinemia hasta cierto grado, su uso crea un falso sentido de seguridad. Algunas veces medidas drásticas que pueden ser necesitadas urgentemente, son muy frecuentemente pospuestas o evitadas. Me refiero, mayormente a aquellos infantes con hemólisis aguda severa, por incompatibilidad Rh o ABO. En estos casos la fototerapia es indicada solo como complemento, siendo su uso limitado para reducir el número de transfusiones necesitadas o para proveer una alternativa cuando la transfusión deberá ser diluida. En estos casos la fototerapia es de beneficio limitado y puede enmascarar el desarrollo de una anemia severa tardía, por el fracaso para remover eritrocitos sensibilizados.

Por otro lado una incompatibilidad ABO leve puede ser manejada efectivamente con tratamiento de luz, según lo demuestran estudios de Sisson (8). El reconocimiento de otras condiciones asociadas con la ictericia neonatal tales como la infección, enfermedad hepática, puede ser manejada con fototerapia.

Más claramente, la fototerapia no elimina la necesidad de una observación clínica cuidadosa y de otras medidas necesarias para establecer la causa desencadenante de la ictericia. Observaciones clínicas por sí no deben ser la única medida para evaluar la efectividad de la fototerapia, ya que se empalidecen algunas áreas de piel expuestas a la irradiación y se vuelve imposible estimar los niveles de bilirrubina calculando por una inspección visual; cualquier infante puede tener un valor de bilirrubina sérica de 15 mg por 100 ml y aparentar no estar icterico, esto hace necesario seguir a los infantes, con una terapia de luz, por medio de determinaciones séricas de bilirrubina seriadas (4) (5) (7) (8) (9) (11) (18).

En sus estudios iniciales de la fototerapia de alta intensidad para la hiperbilirrubinemia neonatal, Lucey llevó la posibilidad de que los derivados de la fotodegradación podrían ellos mismos unirse con la albúmina y por tanto desplazar a la bilirrubina de sus sitios de unión. Y así la fototerapia pudiera tener un efecto contrario al cual se le está indicando. Esta

posibilidad ha sido citada como un argumento en contra de su uso. Sin embargo, cuando Lucey y colaboradores compararon la capacidad de unión de la albúmina en infantes tratados con luz e infantes con hiperbilirrubinemia no tratados, ellos no encontraron ninguna diferencia entre los dos grupos. Más recientemente en Chicago, un estudio de Porto y colaboradores —usando un índice de saturación de albúmina— derivados fotooxidativos demostraron menos afinidad para la albúmina que la bilirrubina. Ostrow y otros demostraron que la bilirrubina *in vitro* es rápidamente convertida a biliverdina y entonces hacia una variedad de moléculas más pequeñas (primariamente dipiroles) que son hidrosolubles y que son excretados en la bilis y en la orina. La falta de toxicidad ha sido demostrada en estudios por varios investigadores; por ejemplo: Silverberg estudió cultivos de cerebelo mielinizado conteniendo, bilirrubina o bilirrubina parcialmente degradada por luz. En ambas situaciones la concentración de bilirrubinas en la solución bilirrubina-albúmina que se usó, era equivalente a 30 mg por 100 ml. Los cultivos que tenían solamente bilirrubina mostraron característicamente daño severo, mientras que los cultivos irradiados estuvieron completamente protegidos, hallazgos similares fueron obtenidos por Diamond y colaboradores utilizando cuyos recién nacidos. Para terminar de clarificar estas relaciones, Diamond y colaboradores inyectaron a cuyos recién nacidos con cantidades equivalentes de bilirrubina unida a albúmina, bilirrubina no unida, derivados de fotodegradación o glucurónidos de bilirrubina y, midieron sus contenidos de bilirrubina en cerebro. Con la infusión de albúmina unida a bilirrubina, las concentraciones de bilirrubina en cerebro midieron 3.4 microgramos por gramo (en plasma niveles de 23mg por 100 ml); con infusión de bilirrubina no unida el contenido cerebral fue de 10 microgramos (niveles en plasma de 36 mg por 100 ml). El glucurónido de bilirrubina fue virtualmente excluido del cerebro, así como los productos de fotodegradación de la bilirrubina. (17).

Efectos de la Fototerapia:

Varios infantes con una hiperbilirrubinemia no conjugada congénita han sido tratados con fototerapia durante varios meses

sin evidentes efectos adversos. Se ha confirmado más directamente esto por experiencias clínicas desde hace más o menos 15 años. Si daño suficiente o significativo se estaba haciendo, seguramente esto hubiera sido notado entre los miles de infantes que han sido tratados a la fecha. Así la posibilidad de efectos dilatados no puede ser excluida aún. Experimentos en animales utilizando estimulación fótica, con fuentes de luz similar a los usados en la fototerapia, alteran ritmos biológicos básicos e influyen la temperatura corporal, actividad física, secreción glandular, crecimiento y desarrollo gonadal y otros.

Los efectos al crecimiento fueron sugeridos por Hodgman's en sus estudios indicó que niños prematuros tratados profilácticamente con fototerapia de alta intensidad, eran más pequeños al compararlos con los controles al año de edad, pero estas observaciones han sido desvirtuadas por otros trabajos.

Trabajos recientes han señalado que aparentemente la luz tiene dos tipos de efectos en los humanos: hay efectos directos a estructuras cercanas a la superficie del cuerpo, mediados por respuestas fotoquímicas en la piel o tejido celular subcutáneo (estas incluyen no solo la fotodegradación de la bilirrubina sino también la activación de los precursores de la vitamina D y la estimulación de la síntesis de melanina). Efectos indirectos, por ejemplo, aquellos que involucran el ritmo cardíaco o el sistema neuroendócrino, se piensa que son mediados por fotoreceptores en la retina. Lo que esto significa es que los daños potenciales a la exposición a la iluminación de alta intensidad, pueden ser materialmente reducidos, si los ojos de los infantes son cubiertos debidamente durante la fototerapia, es muy importante hacer esto para prevenir daños retinianos.

En lo que concierne a la fototerapia aún hay preguntas que no están contestadas, entre ellas la cantidad mínima de luz requerida para un control efectivo de la hiperbilirrubinemia, así como el tiempo mínimo necesario de su utilización.

EXANGUINOTRANSFUSION:

La exanguinotransfusión fue ejecutada a principios de 1923, y la primera por eritroblastosis fetal en 1925, fue el trabajo de Diamond el que descubrió la técnica de exanguino-transfusión por la vía de la vena umbilical, que hace el procedimiento suficientemente práctico para ser ampliamente aplicado. Cuando uno considera el número de vidas salvadas y el daño potencial cerebral prevenido, el uso de la exanguino-transfusión en el mundo, representa uno de los grandes avances de la medicina en los últimos 50 años. (10).

Indicaciones para Exanguinotransfusión:

La exanguinotransfusión está indicada en dos situaciones,

- 1) para corregir la anemia rápidamente en infantes afectados con eritroblastosis,
- 2) para el tratamiento potencial o actual de la hiperbilirrubinemia.

Exanguinotransfusión Temprana en enfermedad Hemolítica:

En la tabla A se presenta el criterio que ha sido usado por varios autores para la exanguinotransfusión temprana. Se puede notar que los valores de la hemoglobina y bilirrubina son referidos de sangre del cordón umbilical. Se acepta que los niveles de hemoglobina y bilirrubina indirecta son los determinantes críticos para la exanguinotransfusión temprana. La historia pasada, el título de anticuerpos maternos y lo elevado del test de Coombs tienen también importancia en la decisión de una exanguinotransfusión.

El porcentaje de infantes con enfermedad hemolítica que no han recibido exanguinotransfusión (siguiendo los criterios expuestos en la tabla A) y han sobrevivido "intactos" varía desde 40 a 51 o/o.

El propósito de una exanguinotransfusión temprana es parar el proceso hemolítico y prevenir un alza en los niveles de bilirrubina. El criterio para la exanguinotransfusión temprana basada en los niveles de bilirrubina en el cordón, en la enfermedad hemolítica, depende de la presunción que en aquellos infantes transfundidos tempranamente la concentración de bilirrubina sérica puede ser o alcanzar los 20 mg por 100 ml, o bien eliminar los glóbulos rojos sensibilizados antes de que los valores séricos de bilirrubina se aproximen a 20 mg por 100 ml. No obstante, no hay estudios controlados que presenten que este método reduce la necesidad de repetir exanguino transfusiones.

Criterio usado para Exanguinotransfusión temprana

AUTOR	Hemoglobina del Cordón (gm./100 ml)	Bilirrubina del Cordón (mg./100 ml)	Tiempo en que debe efectuarse la Exanguino.
McKay	< 12.0	o > 5.0	Al nacimiento
Brown	< 12.0 < 14.0 Prem	o > 4.0	Dentro de algunos min. horas
Dunn	< 13.3	y > 3.5	Dentro de 9 horas
Bowman	< 10.5	o > 4.0 > 3.5 Prem.	Inmediatamente después del nacimiento.
Walker	< 13.0 13.0 17.7	o > 4.0 y 2.8 ó más	Inmediatamente, a 15 horas dependiendo de la severidad.

Indicaciones para Exanguinotransfusión Tardía:

El nivel de bilirrubina sérico continúa siendo el parámetro más seguro, usado como criterio para exanguinotransfusión. Las limitaciones del uso de esta medida por sí misma, las establecen los factores que pueden influenciar el riesgo de Kernicterus tales como: prematuridad, hipoxia, acidosis, hipoalbuminemia, hipoglicemia, infección, drogas.

La Tabla B se sugiere como una guía para el manejo de la hiperbilirrubinemia usando fototerapia y Exanguinotransfusión.

Rebote de Bilirrubina y las Indicaciones para Repetir la Exanguinotransfusión:

La exanguinotransfusión elimina células rojas de la circulación y la carga de bilirrubina del plasma. Además la exanguinotransfusión provee plasma fresco con amplio suplemento de albúmina libre de bilirrubina. Por consiguiente la exanguinotransfusión induce el paso de bilirrubina del espacio extravascular al espacio vascular, por diferencia de gradientes de concentración. El equilibrio entre la bilirrubina extravascular y del plasma durante la exanguinotransfusión es extremadamente rápido. Inmediatamente después del recambio un nuevo equilibrio toma lugar, el cual incrementa la bilirrubina sérica Post-Recambio. Este rebote temprano es esencialmente completo dentro de los 30 minutos después del recambio y la concentración sérica de bilirrubina en este punto es usualmente del 60o/o del nivel pre-recambio.

En un porcentaje significativo de casos un nuevo incremento ocurre después del rebote inicial, con valores séricos de bilirrubina subiendo a niveles iguales al valor inicial, necesitándose repetir la exanguinotransfusión. Este incremento tardío de la bilirrubina sérica representa la adición de la bilirrubina recientemente formada en las reservas del cuerpo, que es el resultado de la conversión rápida del hem que puede continuar aún después de una exanguinotransfusión. Esto puede deberse al catabolismo de glóbulos rojos sensibilizados que existen como lagunas secuestradas previamente por la pulpa del bazo y la médula osea (y por lo tanto no se remueven por la exanguinotransfusión), a la producción de bilirrubina tempranamente o a la hemólisis de los glóbulos rojos transfundidos.

El número de infantes que requieren repetición de una exanguinotransfusión varía en diferentes instituciones, desde 17 a 72o/o en una enfermedad hemolítica. Del 7 al 49o/o en aquellos con ictericia no hemolítica, requieren un segundo recambio, sugiriendo que el grado de destrucción de los glóbulos rojos transfundidos juega un papel importante en el rebote de bilirrubina. Las indicaciones para repetir una

BILIRRUBINA SÉRICA mg / 100 ml	< 24 hrs.		24-48 hrs.		49-72 hrs.		> 72 hrs.	
	< 2500g	> 2500g	< 2500g	> 2500g	< 2500g	> 2500g	< 2500g	> 2500g
< 5								
5.9	FOTOTERAPIA SI HEMÓLISIS							
10-14	EXANGUINO SI HEMÓLISIS		FOTOTERAPIA					
15-19	EXANGUINO				FOTOTERAPIA			
20 y +	EXANGUINO							



OBSERVAR

INVESTIGAR CAUSA
DE ICTERICIA.

exanguinotransfusión basadas en la concentración sérica de bilirrubina, son generalmente las mismas a las usadas para el primer recambio en una ictericia no hemolítica, por ejemplo un nivel de bilirrubina de 20 mg. por 100 ml. (10) (11) (15).

Efectos Metabólicos de la Exanguinotransfusión:

Sangre conservada con Acido Cítrico Dextrosa (ACD) o anticoagulada con heparina, ha sido usada extensamente para exanguinotransfusiones. La sangre con ACD es usada más frecuentemente por su facilidad de almacenamiento y estar así más disponible. La sangre heparinizada deberá ser usada antes de 24 horas de su colección. (3)

Efectos de la Sangre con ACD

Estudios en animales y hombres han demostrado que infusiones masivas de sangre con ACD, pueden producir niveles altos de citrato sérico y efectos hemodinámicos y cardíacos profundos. La toxicidad del citrato fue demostrado que se debe completamente a su unión con el Ion Calcio y el resultado es una baja en el calcio sérico ionizado. Durante la exanguinotransfusión con sangre ACD, el citrato sérico es elevado y hay una caída profunda en el nivel de calcio ionizado y de magnesio, por la unión con el citrato. La administración de gluconato de calcio elevará temporalmente el nivel de calcio ionizado, pero no previene la siguiente caída con forme prosigue el recambio. Después del recambio, en niños prematuros como a término, el calcio ionizado regresa prontamente hacia lo normal, indicando que el hígado ha metabolizado el citrato administrado.

Glucosa en Sangre: El contenido alto de glucosa en la sangre con ACD (aproximadamente 350 mg por 100 ml) produce una concentración de glucosa alta en el recién nacido, que estimula la secreción de insulina. Esto puede llevar a una hipoglicemia severa post-recambio, por lo que debe efectuarse glicemias seriadas en las primeras horas después del recambio.

Efectos de la sangre con ACD en el equilibrio ácido-base: En los pasados años, varios estudios han demostrado que durante la exanguinotransfusión con sangre con ACD, tiende a haber una caída en el pH y el bicarbonato, particularmente cuando el recambio es necesario en las primeras 24 horas de vida. En la mayoría de los casos estos cambios son pequeños y no son de significancia clínica, pero en unos pequeños casos si ocurren cambios significantes. Como resultado algunos autores han recomendado que la sangre con ACD debiera ser amortiguada de rutina antes de la exanguinotransfusión, mientras que otros piensan que sólo es necesario si el recambio se hace en las primeras 24 horas de vida, o en niños prematuros. Varga y Hutts insisten en que sólo es necesario en casos excepcionales.

Sangre heparinizada:

Cuando se usa sangre heparinizada no hay cambios esenciales en el calcio ionizado, el balance ácido-básico o los niveles de glicemia. Sin embargo hay un marcado incremento en los ácidos grasos no esterificados (NEFA) en respuesta a la heparina, que se unen a la albúmina. Estudios de Schiff y colaboradores sugieren que esta unión es en sitios diferentes a los que utiliza la bilirrubina al unirse con la albúmina.

¿Podría la sangre heparinizada afectar el status de coagulación del recién nacido? En general los estudios de la coagulación que se han hecho el tiempo parcial de tromboplastina y la trombina, han regresado a sus niveles base entre 4 a 6 horas después en el recambio, indicando que la heparina ha sido metabolizada. En recién nacidos muy enfermos como aquellos con eritroblastosis severa en los que la función hepática está muy comprometida, el metabolismo de la heparina no es normal, además hay depresión de los factores de la coagulación que dependen del hígado. Por esta razón el sulfato de protamina ha sido recomendado para neutralizar la acción de la heparina. Sin embargo la dosis que deberá ser usada después de un recambio es difícil de calcular. Dado el metabolismo de la heparina que se produce durante la exanguinotransfusión, la cantidad de protamina recomendada para administrarse es la

necesaria para neutralizar la mitad de heparina que contiene la solución antes de administrarse. El status de coagulación deberá restablecerse 4 horas después del recambio.

De lo antes mencionado es aparente que la ejecución de una exanguinotransfusión requiere datos entre lo que es una eliminación óptima de bilirrubina y lo que se desee en cuanto a efectos fisiológicos en el recién nacido. Esta recomendado entonces que cuando se hace una exanguinotransfusión como propósito para remover bilirrubina, sangre fresca deberá ser usada. Sangre heparinizada es ideal para el recambio en niños muy enfermos.

No hay ninguna ventaja en afectar un recambio rápido, pero por otro lado no debe ser tampoco muy prolongado. Generalmente el tiempo de 1 hora para un recambio es un tiempo razonable.

No se deben hacer recambios de más de 20 ml por jeringa en niños a término ni de más de 10 ml en prematuros.

Deben vigilarse los signos vitales del niño, manteniendo la temperatura corporal a 37°C. Debe tenerse un equipo completo de resucitación al lado de la mesa de exanguino.

En todo caso, sea que haya necesidad o no de efectuar la exanguinotransfusión inmediatamente, debe administrarse al niño solución glucosada al 10o/o. En cuanto al tipo de sangre a utilizarse para el recambio, se puede observar en la sig. gráfica: C.

Deben realizarse pruebas cruzadas de donador con madre y niño para la primera exanguinotransfusión, para la segunda, con niño y sangre usada en la primera exanguinotransfusión. Para la tercera con el niño solamente.

TIPO DE SANGRE PARA EL USO DE EXANGUINEO TRANSFUSION

Rh. Neg.		OPTIMO		ABO		OPTIMO
MADRE	HIJO	TIPO DE SANGRE	*	MADRE	HIJO	TIPO DE SANGRE
O-	O+	O-		O+	A+	O+
O-	A+	O-	A-	O+	B+	O+
O-	B+	B-	O-	A+	B+	O+
A-	O+	O-		A+	AB+	O+
B-	O+	O-		B+	A+	O+
A-	B+	B-	O-	B+	AB+	O+
B-	A+	O-	A-			
AB-	O+	O-				
AB-	A+	O-	A-			
AB-	B+	B-	O-			
AB-	AB+	AB-				

* En el caso de no Obtener el Tipo de Sangre Optima.

GRAFICA "C"

TIPO DE SANGRE PARA EL USO DE EXANGUINICO TRANSFUSION

Rh. Neg.		OPTIMO		ABO		OPTIMO
MADRE	HIJO	TIPO DE SANGRE	*	MADRE	HIJO	TIPO DE SANGRE
O-	O+	O-		O+	A+	O+
O-	A+	O-	A-	O+	B+	O+
O-	B+	B-	O-	A+	B+	O+
A-	O+	O-		A+	AB+	O+
B-	O+	O-		B+	A+	O+
A-	B+	B-	O-	B+	AB+	O+
B-	A+	O-	A-			
AB-	O+	O-				
AB-	A+	O-	A-			
AB-	B+	B-	O-			
AB-	AB+	AB-				

* En el caso de no Obtener el Tipo de Sangre Optima.

GRAFICA "C"

MATERIAL Y METODOS

Para el presente estudio fueron tomados todos los Recién Nacidos que presentaron problema de ictericia, en la Sala de Recién Nacidos del Departamento de Pediatría del Hospital General "San Juan de Dios", durante el tiempo comprendido del 1o. de enero de 1973 al 31 de diciembre del mismo año, totalizando 98 casos, sobre 3,341 nacimientos.

Los métodos de tratamiento fueron a base de Fototerapia y Exanguinotransfusión.

El aparato de fototerapia utilizado es el que se observa en la foto número 1, el cual consta de 10 lámparas de luz fluorescente, en forma de tubo, con una potencia de 20 Wats cada una de ellas, encontrándose a una distancia de 45 centímetros del paciente al cual, se le protegen los ojos mediante un vendaje de los mismos.

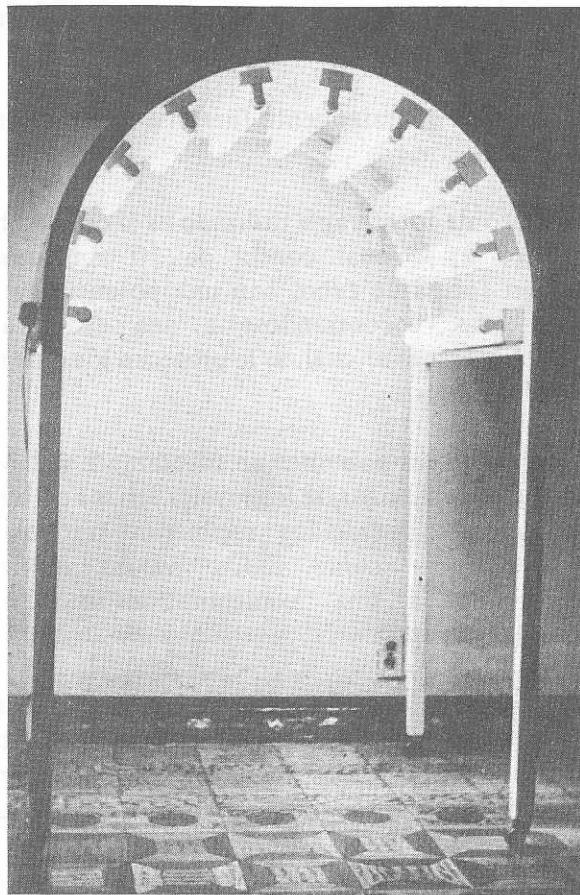
El control de los pacientes en fototerapia se llevó a cabo mediante mediciones seriadas de los niveles séricos de bilirrubina. Todos los pacientes estudiados recibieron tratamiento con fototerapia, ya fuera como único tratamiento o como tratamiento previo a una exanguinotransfusión o como complemento de la misma.

Para la exanguinotransfusión se siguió la técnica de la canalización de la vena umbilical, efectuándose el recambio a razón de 85 cc por Kg de peso por recambio, efectuándose un recambio en una hora de tiempo. La sangre utilizada fue sangre con ACD.

El criterio para la exanguinotransfusión dependió de:

- a— Diagnóstico Etiológico de la Ictericia.
- b— En casos de Enfermedad Hemolítica por incompatibilidad del Sistema ABO o Rh, se tomó en cuenta la severidad de

la hemólisis, así como el incremento rápido de los niveles séricos de bilirrubina indirecta.



Fotografía No. 1
Aparato de Fotoerapia.

RESULTADOS

De los 3,341 Recién Nacidos durante el año de 1973, (del 1ro. de enero al 31 de diciembre), 98 de ellos presentaron ictericia, que ameritó su tratamiento con fototerapia y/o Exanguinotransfusión, lo que constituye un 2.84o/o del total de niños nacidos.

La Etiología de la Ictericia se presenta en las gráficas siguientes:

a-) Por incompatibilidad del Sistema ABO y Rh.

Etiología:	No. de Casos	Porcentaje
1) Incompatibilidad O-A	33	33.67o/o
2) Incompatibilidad O-B	6	6.12o/o
3) Incompatibilidad A-B	2	2.04o/o
4) Incompatibilidad Rh	2	2.04o/o
Total	43	43.87o/o

Como puede notarse la mayor cantidad de casos de incompatibilidad son del tipo O-A, al que le corresponde un 76.74o/o del total de los casos de incompatibilidad de los sistemas ABO y Rh. El factor Rh constituye un 4.65o/o del total de los casos de incompatibilidad, esto puede deberse a que únicamente se efectuaron exámenes para determinar el factor Rh "D", sin efectuar mediciones de los otros grupos o factores diferentes al "D".

b-) No incompatibilidad:

Etiología	No. de Casos	Porcentaje
Ictericia de Etiología no Determinada	28	28.59o/o
Hiperbilirrubinemia del Prematuro	10	10.20o/o
R.N. con antecedentes de hipoxia perinatal, acidosis e hipoglicemia	9	9.18o/o
R.N. Hijos de Madres Diabéticas	2	2.04o/o
Sepsis del R.N.	3	3.06o/o
Cefalohematoma	3	3.06o/o
Total:	55	56.13o/o

Como puede notarse, 28 de los casos, que constituyen un 28.59o/o del total de los casos presentados, no se pudo determinar su etiología plenamente, con los recursos de Laboratorio con que cuenta el hospital. Se incluyen en este grupo los casos de Ictericia Fisiológica.

Se efectuó un estudio de Grupos sanguíneos, Sistema ABO y Sistema Rh (D), tomando 2,066 muestras de Sangre del Cordon Umbilical, obteniéndose los siguientes resultados:

GRUPO SANGUINEO	FRECUENCIA
O	72.55o/o
A	17.28o/o
B	7.74o/o
AB	2.42o/o
Rh Positivo	98.74o/o
Rh Negativo	1.25o/o

Llama la atención que el factor Rh "D" no constituye en términos de incompatibilidad un problema de mayor magnitud. Estudios de Pirofsky, Hanson, revelan una elevada incidencia de incompatibilidad por otros subgrupos del Rh, diferentes al "D", esto permite inferir la necesidad que hay de que un resultado no se comunique solo como Rh + o Rh - , sino que se debe hacer el mosaico genético lo más completo posible, para el mejor manejo de estos pacientes.

TRATAMIENTO

Fototerapia	98 pacientes	100o/o
Exanguinotransfusión	9 pacientes	9.18o/o

El promedio del valor de bilirrubina sérica total con el cual los pacientes ingresaron a fototerapia es el siguiente:

13.9 mg. por 100ml.

El cuadro siguiente contiene en forma agrupada los valores de bilirrubina sérica total con los cuales se inició el tratamiento con fototerapia en los niños sujetos al presente estudio.

Dosificación de Bilirrubina sérica Total	Número de Casos
--	-----------------

9 - 12 mg/100 ml	30
12 - 15 "	34
15 - 18 "	32
18 - 21 "	2

De lo anterior se deduce la necesidad que hay de estandarizar los niveles séricos de bilirrubina con los cuales se debe iniciar la fototerapia en los pacientes no complicados con enfermedad hemolítica.

A continuación se presenta el tiempo en horas, que recibieron fototerapia los R.N. del presente estudio; al respecto cabe hacer la aclaración que no hay un tiempo medio para la utilización de la fototerapia, ya que este varía de acuerdo a la entidad etiológica que se esté tratando.

Tiempo Máximo de Tratamiento con Fototerapia	96 Horas
Tiempo Mínimo de Tratamiento	20 Horas
Tiempo Promedio de Tratamiento	42 Horas

Con respecto a la edad del R.N. al inicio del tratamiento con fototerapia, es la siguiente:

0 - 24 horas	8
24 - 48 "	37
48 - 72 "	43
72 ó más "	10

Complicaciones de los pacientes que recibieron fototerapia:

Complicación	No. de Casos	o/o
Diarrea	2	2.03

No se aisló ningún agente etiológico como causante del cuadro diarreico. El cuadro cedió espontáneamente y el tratamiento fue a base de soluciones intravenosas. Las evacuaciones no presentaron ninguna característica especial.

EXANGUINOTRANSFUSION

	No.	Porcentaje
Pacientes que requirieron		
Exanguinotransfusión	9	9.18o/o

Condiciones que Requirieron Exanguinotransfusión:

	Pacientes	Procedimientos
Por Incompatibilidad O-A	3	6
Por Incompatibilidad O-B	2	2
No Incompatibilidad	4	4
	9	12

1 Paciente O-A: 2 Procedimientos

1 Paciente O-A: 3 Procedimientos

Otras Condiciones que Requirieron Exanguinotransfusión:

	Pacientes	Procedimientos
Síndrome de Coagulación Intravascular	1	1
Hemorragia por Aspirina	2	2
Anemia Severa e Insuficiencia Cardíaca	1	1
	4	4

El valor promedio de Bilirrubinas Séricas con el cual se efectuó Exanguinotransfusión fue de:

26 mgr o/o

Mortalidad Por Exanguinotransfusión

Procedimientos Realizados	12
Pacientes Tratados	9
Pacientes Fallecidos	1 11.11o/o
Mortalidad por Número de Procedimientos	8.33o/o

A continuación se presenta el caso clínico del paciente que falleció a consecuencia de la Exanguinotransfusión:

HC: 9156-73, Hijo de F.V.M.R. Producto de Parto Eutósico Simple, sin ninguna complicación, de 36 semanas de gestación. Con APGAR 8 al Nacer, peso 4.7 Lbs. Niño pasó en buenas condiciones generales a Sala de Recién Nacidos.

A las 77 horas de nacido el niño presentó al examen físico: tinte icterico generalizado, por lo que se colocó en Fototerapia y se pidieron exámenes de Lab. para determinar la causa de la ictericia. El informe de Bilirrubina total reportó: 23 mgo/o; Hematocrito: 52 ml/100 ml; Hemoglobina 16.2 gr. Grupo y Rh de la Madre O +; Grupo y Rh del Niño: A +; Coombs de madre y niño Negativo. En vista de lo anterior se decidió efectuar una exanguinotransfusión. El recambio se efectuó con 340 cc de sangre O + y se continuó con fototerapia. El control Post-Exanguinotransfusión reportó: 15 mg o/o. Nuevo control a las 12 horas post-Exanguino: 21 mg o/o. Control a las 22 horas post-exanguino: 15 mg o/o Hematocrito: 50 y Hemoglobina 17 gr. A las 26 horas post-exanguino: niño con poca ingesta po., tono muscular disminuido, cardiopulmonar nl, abdomen nl y con historia de haber presentado vómitos post-prandiales, sin ninguna característica especial. A las 51 horas Post-exanguino el niño presentó nuevamente vómitos post-prandiales, sin ninguna característica especial, encontrándose además signos inflamatorios periumbilicales, por lo que se ordenó tratamiento con Penicilina Cristalina y Kanamicina. El control de Bilirrubinas reportó 16 mg o/o. Paciente fue sacado de fototerapia a las 56 horas de tratamiento. A las 77 horas Post-exanguino: el niño presentó vómitos de color verde, su ingesta oral fue nula. A las 81 horas post-exanguino: el niño presentó distensión abdominal y vómitos de color verde, por lo que se ordenó radiografías de abdomen A.P. y Lateral (las cuales pueden observarse en las fotos 2 y 3). Al evaluar las radiografías se encontró una asa de colon distendida, aire extraperitoneal libre, por lo que se tuvo la impresión clínica de Perforación Intestinal. A las 91 horas post-exanguinotransfusión se efectuó una Laparatomía exploradora, encontrando: abundante líquido meconial más o menos 50 cc y enrojecimiento de asas del yeyuno, con material fibrinoide y adosamiento de asas, se encontró perforación intestinal a nivel del ángulo de Treitz y perforación de colon a nivel del ángulo hepático. Paciente presentó en sala de operaciones, paro cardiorrespiratorio irreversible.

El porcentaje de mortalidad que se presenta en este estudio no es representativo, dada la cantidad de procedimientos

realizados, lo que hace necesario que posteriormente se revise este porcentaje, teniendo como base una mayor cantidad de casos.

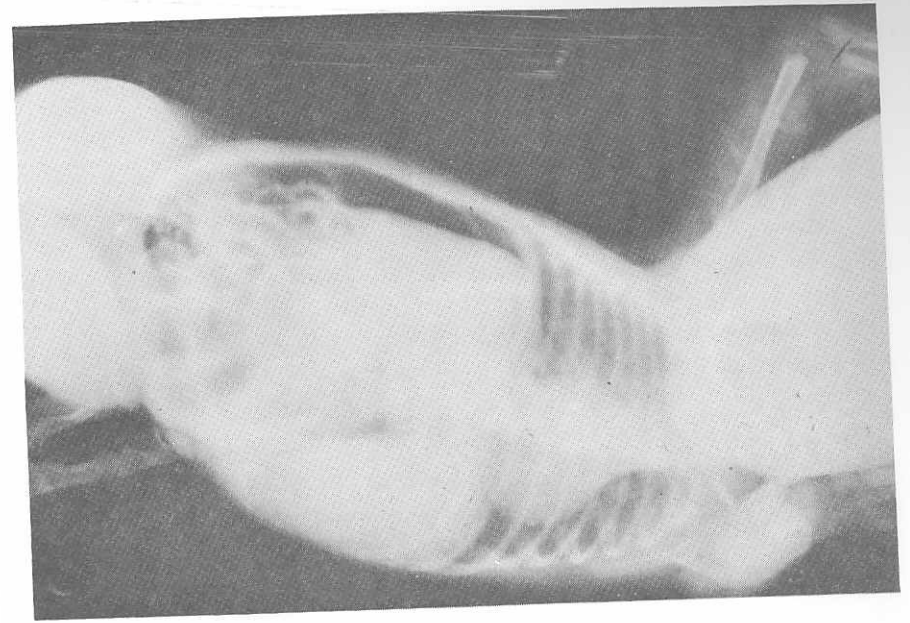


FOTO 1

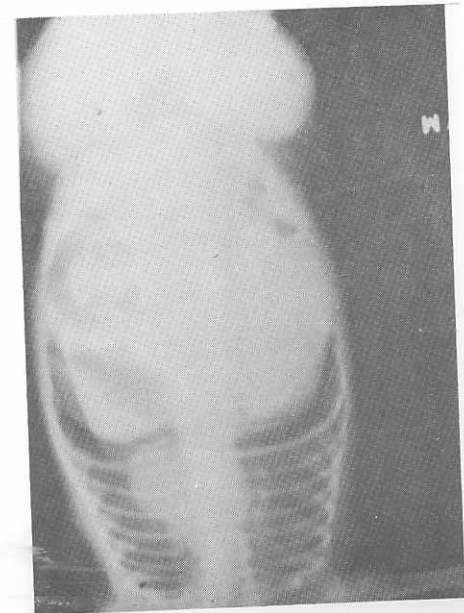


FOTO 2

CONCLUSIONES

1) Dada la elevada frecuencia de incompatibilidades sanguíneas, siempre que se encuentre un caso de "Ictericia Fisiológica" se debe investigar el mosaico genético de los grupos sanguíneos, en la madre y en el recién nacido y, de ser posible en el padre, con la finalidad de tratar de encontrar la causa y detectar la presencia de una incompatibilidad, que pueda conducir a una isoimmunización.

2) La fototerapia no elimina la necesidad de una observación clínica cuidadosa y de otras medidas necesarias para establecer la causa desencadenante de la ictericia. Observaciones clínicas por sí no deben ser la única medida para evaluar la efectividad de la fototerapia, ya que se empalidecen las áreas de piel expuestas a la irradiación y se vuelve imposible estimar los niveles de bilirrubina calculando por una exposición visual. Esto hace necesario seguir a los infantes con una terapia de luz, por medio de determinaciones seriadas de los niveles séricos de bilirrubina.

Para el manejo de la Hiperbilirrubinemia del prematuro es aconsejable utilizar la fototerapia ambiental o de baja intensidad, que da una efectividad del 75o/o, utilizándose la fototerapia de alta intensidad cuando los niveles séricos de bilirrubina pasan de 8 mg por 100 ml.

Utilizar la fototerapia de alta intensidad para el manejo de la ictericia no complicada con hemólisis, en el R.N. a término sin ninguna complicación, cuando los valores de bilirrubina indirecta sérica se encuentren entre 12 y 15 mg por 100 ml.

La decisión de llevar a cabo una exanguinotransfusión, requiere la necesidad de una valoración de cada caso en

particular, siendo de suma importancia analizar los siguientes puntos:

- a) Diagnóstico Etiológico de la Ictericia.
 - b) Estado general del niño: analizando la presencia o ausencia de factores que aumentan el peligro de una bilirrubinopatía.
 - c) Edad Gestacional.
 - d) Presencia o ausencia de hemólisis y la severidad de la misma.
 - e) Velocidad de incremento de los valores séricos de bilirrubina.
 - f) No tomar como base el valor de 20 mg por 100 ml de bilirrubina sérica como el único parámetro para decidir si se efectúa o no una exanguinotransfusión.
- 6) En nuestro medio el Factor Rh no constituye un problema de gran magnitud en la etiología de la Enfermedad Hemolítica del R.N., dado los porcentajes de Rh positivos y Rh negativos.


BIBLIOGRAFIA

- 1- Blood groups antigens and antibodies as applied to the ABO and Rh systems. Raritan, New Jersey, Ortho Diagnostics, 1969. 84 p.
- 2- Chaplin, Hugh, J.R. Reacciones de transfusión. En: Beeson, Paul B. y Walsh McDermott. Tratado de Medicina interna de Cecil-Loeb. 12 ed. México, interamericana, 1968. pp. 1084-1089.
- 3- Delivoria-Papadopoulos, Marrow and Oski. Exchange transfusion in the neonate with fresh and old blood. The Journal of Pediatrics. 79 (6): 898-904, December 1971.
- 4- Giunta F. A 1-year experience with phototherapy for jaundice of prematurity. Pediatrics 47: 123-125, Jan 1971.
- 5- Giunta F., Rath. Effect of environmental illumination in prevention of hyperbilirubinemia of prematurity. Pediatrics. 44: 166-167, Aug. 1969.
- 6- Hardy, J.D., et al. Intestinal perforation following exchange transfusion. Am J. Dis. Child. 124 (1): 136-141, July 1972.
- 7- Kaplan, et al. Phototherapy in ABO incompatibility. The Journal of Pediatrics. 77 (6): 911-915, December 1971.
- 8- Lorenzo-Negrete, M.A., et al. Incompatibilidades sanguíneas materno-fetales. Boletín médico del Hospital infantil de México. 27 (2): 261-282, Marzo-Abril 1970.


- 9- Lucey J., Ferreiro M., Hewitt J. Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. *Pediatrics*, 41: 1047-1054, June 1968.
- 10- Maisels M. Jeffrey. Bilirubin: on understanding and influencing its metabolism in the newborn infant. *Pediatrics Clinics of North America*. 19: 447-501, May 1972.
- 11- Mims, et al. Phototherapy: dose: response: relationship. *The Journal of Pediatrics*. 83 (4): 658-663, October 1973.
- 12- Nelson, Waldo E., Víctor C. Vaughan y James R. McKay. Anemias hemolíticas. En: *Tratado de pediatría*. Barcelona, Salvat, 1971. pp. 1079-1095.
- 13- Poland R.L., Odell G.B. Physiologic jaundice: the enterohepatic circulation of bilirubin. *W. Engl. J. Med.* 284 (7): 1-6, Jan 1971.
- 14- Salas Alvarado, Max. Ictericia del recién nacido. *Boletín médico del Hospital infantil de México*. 27 (6): 815-826, Nov-Dic. 1970.
- 15- Salas Alvarado, Max. Indicaciones de la exanguinotransfusión por hiperbilirrubinemia en el recién nacido. *Boletín médico del Hospital infantil de México*. 27 (6): 803-814, Nov-Dic. 1970.
- 16- Schaffer, A.J. Enfermedad hemolítica del recién nacido. En: *Enfermedades del recién nacido*. 2 ed. Barcelona, Salvat, 1968. pp. 596-608.
- 17- Silberberg, Donal H., et al. Effects of photodegradation products of bilirubin on myelinating cerebellum cultures. *The Journal of Pediatrics*. 77 (44): 613-618, October 1970.

- 18- Sisson, et al. Phototherapy in ABO incompatibility. *The Journal of Pediatrics*. 79 (6): 904-911, December 1971.
- 19- Wintrobe, Maxwell. Grupos sanguíneos. En: *Hematología clínica*. 6 ed. México, interamericana, 1967. pp. 281-290.


Vo.Bo. Estela Singer
Bibliotecaria



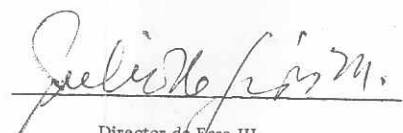
Br. Mario Alberto Figueroa Alvarez




Dr. Luis R. Meneses
Asesor



Dr. Rolando Figueroa
Revisor




Director de Fase III.
Dr. Julio De León M.



Dr. Carlos Bernhard
Secretario

Vo. Bo.



Dr. César Augusto Vargas M.
Decano