

REVISTA CHILENA DE PEDIATRIA

Vol. 31

MAYO DE 1960

Nº 5

ARTICULOS ORIGINALES

LA ENFERMEDAD HEMOLITICA DEL RECIEN NACIDO POR INCOMPATIBILIDAD AL FACTOR Rh

Resultados de una experiencia de 3½ años en la Maternidad del
Hospital "San Francisco de Borja"

Drs. LUIS VERA y ALICIA HILLE

Servicio de Puericultura. Banco de Sangre. Hospital "San Francisco de Borja". Santiago.

La presente comunicación tiene por objeto dar a conocer los resultados que hemos obtenido en la evolución y tratamiento de la Enfermedad Hemolítica del recién nacido, por incompatibilidad al factor Rh, experiencia que incluye 132 casos observados en un período de 3½ años. (10 de Enero de 1956 al 30 de Junio de 1959).

Creemos que no está demás recordar lo que sucedía en nuestra Maternidad hasta el año 1955, en lo que a este cuadro se refiere. Pocos de ellos se diagnosticaban con precisión, y aún en estos casos, con frecuencia, nada útil podía hacerse. Enviados a los Hospitales de Niños, morían por Kernicterus o sin él, sin contar los que morían en nuestra Maternidad. En resumen 100% de mortalidad, o poco menos.

Convencidos en aquella época, de algo que hoy no admite discusión, esto es, que estos cuadros deben ser tratados inmediatamente, en su inmensa mayoría, y que esto, sólo era posible al hacerlo en nuestra Maternidad, organizamos un "equipo que trabajara en coordinación, y nos pusimos a la obra. Los resultados de esta labor es lo que vamos a exponer enseguida.

La tarea no ha sido fácil. Desde luego observamos que no todos estos cuadros requerían igual tratamiento. La ictericia

que llamamos precoz, y que en la gran mayoría de los casos la atribuimos a enfermedad hemolítica por incompatibilidad sanguínea, fué diagnosticada después de algunas horas de vida. El niño no nace icterico; nace anémico o en estado de aparente perfecta salud. A medida que transcurre el tiempo, la ictericia se pone en evidencia, ya que es índice de activa hemolisis, que será tanto más ofensiva, cuanto más tardemos en tratarla. De esta manera, nuestros niños se han tratado casi todos, cuando ya la enfermedad era manifiestamente franca, y grave en algunos casos, y no en sus comienzos, como sería lo ideal. Esto es debido a que las embarazadas llegan al parto con el desconocimiento absoluto, por parte del obstetra, de su estado inmunológico. Fueron muy pocos los casos en los cuales pudimos diagnosticar "in-útero", si así pudiéramos decir, la enfermedad, tratándola entonces precozmente, obteniendo de esta manera, de la exsanguíneo-transfusión su máxima eficacia.

De aquí deriva que nuestras cifras de letalidad no estén ajustadas a una realidad absoluta, comparadas con las extranjeras, en donde no se cuenta con los factores adversos que acabamos de mencionar.

Decíamos que no todos estos cuadros requirieron de igual tratamiento, y aún

ni siquiera lo necesitaron; de ésto se desprende el hecho de las dificultades que se presentan en la práctica, para hacer o no tratamiento, y las preocupaciones que ello significa, ya que una equivocación en la conducta que se tome, puede ser de fatales consecuencias para nuestros enfermitos.

Indudablemente que desde este punto de vista, habría sido para nosotros mucho más cómodo hacer tratamiento a todo niño que presentara enfermedad hemolítica por incompatibilidad al factor Rh, sin esperar su evolución, tal como sabemos que se procede en algunas partes. Pero no lo hicimos así, y no estamos arrepentido de ello.

Hemos podido llevar a cabo este trabajo, gracias a que hemos resuelto en forma satisfactoria el problema de la adquisición de los Sueros-diagnóstico, los que en gran parte nos han sido proporcionados por la Cátedra de Obstetricia del Prof. García Valenzuela, y en gran parte por la Dirección del Hospital, que conscientes del problema, nos ha adquirido Sueros nacionales bastantes satisfactorios, y también importados, en las cantidades que se han necesitado.

MATERIAL DE ESTUDIO

Nuestro material de estudio comprende de 132 casos de Enfermedad Hemolítica por incompatibilidad al factor Rh, observados en un período de 3½ años.

En este mismo período han nacido en la Maternidad 31.965 niños vivos, lo que significa una incidencia de 1 niño enfermo por cada 242 niños que nacen vivos.

En el Cuadro N° 1 comparamos esta cifra de incidencia, con la que dan algunos autores extranjeros.

CUADRO N° 1

INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD HEMOLITICA POR INCOMPATIBILIDAD AL FACTOR Rh.

Diamond	1 niño enferma sobre 150 nacidos vivos
Schwartz-	
Levine	1 niño enferma sobre 185 nacidos vivos
Bessis	1 niño enferma sobre 300 nacidos vivos
Maternidad	
San Borja	1 niño enferma sobre 242 nacidos vivos

Formas Clínicas. Nuestros niños con Enfermedad Hemolítica se han presentado bajo distintas formas clínicas, las que

hemos agrupado en la siguiente forma, tal como se puede apreciar en el Cuadro N° 2.

CUADRO N° 2.
FORMAS CLINICAS.

	Nº	%		
Muy graves	17	12.1		
Benignas	19	14.3		
Graves	96	73.6		
Total	132	100.0		
Formas graves	Ictéricas 82 %		Precoz 76 %	
	Anémicas 18 %		Tardía 24 %	

1º) *Formas benignas:* Se trata de niños hijos de madres Rh negativas, sensibilizadas con Test de Coombs positivo, con ictericia de iniciación precoz, y en los que la bilirrubinemia sube en forma moderada, sin alcanzar niveles peligrosos, para después descender lentamente, hasta su desaparición total. En nuestro material, esta forma alcanzó un 14%.

2º) *Formas graves:* Son la mayoría: un 73,6% de nuestros enfermitos. Casi todos corresponden a formas ictericas (82% de este grupo), en los que los niveles de bilirrubina en sangre suben rápidamente, alcanzando cifras peligrosas en pocas horas; el resto de este grupo lo constituyen las formas anémicas (18%).

Hemos podido observar 2 tipos de anemia: una precoz, violenta, en la que el niño nace marcadamente pálido y requiere de inmediato una sustitución, presentando a menudo signos de descompensación cardíaca, plétora circulatoria, insuficiencia ventricular derecha y hepato-esplenomegalia; con tratamiento adecuado, evoluciona favorablemente en la mayoría de los casos. Hemos visto también una forma anémica solapada, de evolución lenta y progresiva, más tardía en su aparición; pasa inadvertida los primeros días, manifestándose hacia el 5º día. Se trata de hemólisis lenta y progresiva, que lleva al niño a la anemia aguda si no se hace tratamiento adecuado. Es esta palidez tardía la que hace muchas veces estudiar retrospectivamente a los niños y a sus madres, desde el punto de vista inmunológico, llegándose de esta manera al diagnóstico etiológico de la anemia.

3^o) *Formas muy graves.* Así hemos llamado a aquellos casos que fallecieron poco después de nacer, sin que alcanzáramos a hacer ningún tratamiento, o bien, a aquellos casos, en que a pesar de un tratamiento bien hecho, los niños fallecieron. Son, en nuestro material, 17 casos, lo que corresponde a un 12,1%; formas hemorrágicas, hidrops fetalis y algunos casos de Kernicterus.

En el Cuadro N^o 3 se analiza la evolución en relación con la madurez de nuestros enfermitos, viéndose claramente el factor desfavorable que significa la prematuridad en la evolución de la enfermedad hemolítica del recién nacido.

CUADRO N^o 3.
MADUREZ Y EVOLUCION.

	Prematuro		De término		Total	
	N ^o	%	N ^o	%	N ^o	%
Favorable	12	66.6	103	90.4	115	87
Desfavorable	6	33.3	11	9.6	17	13
Total	18	100.0	114	100.0	132	100

En el Cuadro N^o 4 se expone la asociación con la incompatibilidad sanguínea a grupos clásicos (doble incompatibilidad). En él se analizan 231 casos de nuestro material, en los cuales existía incompatibilidad al factor Rh; en 38 de ellos había, además, incompatibilidad en el sistema ABO, y en los 193 casos restantes, solamente al factor Rh.

CUADRO N^o 4.
ANALISIS COMPARATIVO EN 38 CASOS DE DOBLE INCOMPATIBILIDAD SANGUINEA

	Doble incomp.		Sin incomp. ABO.		Total
	N ^o	%	N ^o	%	
Con enf. hem.	16	42	116	60	132
Sin enf. hem.	22	58	77	40	99
Total	38	100	193	100	231

Pues bien, de los 38 casos del primer grupo, presentaron Enfermedad Hemolítica 42%, y no enfermaron 58%, al paso de que de los 193 casos en que solamente había incompatibilidad al factor Rh, enfermaron 60% y no enfermaron 40% de los casos.

Se ha hecho notar que la incompatibilidad entre la madre y el niño en el sistema ABO tendría factor protector con-

tra la Enfermedad Hemolítica debida a otras incompatibilidades, al factor Rh en particular; en nuestros casos sucede algo parecido.

Se ha tratado de explicar este fenómeno por la Ley de la Competencia de los Antígenos; el antígeno más fuerte, provocaría la aparición de un anticuerpo correspondiente, en detrimento de los otros anticuerpos susceptibles de desarrollarse.

RACE piensa que los hematíes del niño siendo incompatibles, son destruidos por los anticuerpos de la madre antes de penetrar en la circulación materna, y no podrían provocar, en consecuencia, inmunización anti Rh.

Pronóstico. La enfermedad Hemolítica por incompatibilidad al factor Rh, es la gran mayoría de los casos, una enfermedad grave, que precisa de tratamiento inmediato.

Existen ciertos elementos de juicio en los que se puede basar un pronóstico de esta afección:

1^o) Examen del niño: la aparición de ictericia, en las formas ictericas, es factor importante en el pronóstico: mientras más precoz sea, más grave será el cuadro; igual cosa podemos decir de las formas anémicas. El estado general del niño, la intensidad de su compromiso visceral (hepato-esplenomegalia), las manifestaciones purpúricas de la piel, son todos factores de importancia en la evaluación del pronóstico.

2^o) Examen de laboratorio: la tasa de bilirrubina en sangre, es de la mayor importancia. Aunque no hay un nivel fijo de bilirrubina peligroso, en general, a mayor cantidad de bilirrubina en sangre, mayor gravedad del cuadro.

Los altos niveles de bilirrubina no son exclusivos de la Enfermedad Hemolítica, pero ésta es la que con más frecuencia los produce.

Hoy en día, hay consenso general en que solamente debe tomarse en cuenta la bilirrubina indirecta o sin conjugar.

Los niveles de bilirrubina son de gran importancia, por el hecho de que el Kernicterus casi nunca se encuentra sino en asociación de concentraciones altas de bilirrubina en el suero sanguíneo.

Tienen también importancia para la evaluación del pronóstico, el hematocrito

y el grado de anemia determinado por la cantidad de hemoglobina, ya que tenemos la experiencia de que los casos con cifras bajas de hemoglobina tienen un alto índice de mortalidad.

TRATAMIENTO

Consistió en la mayoría de los casos, en la exsanguíneo-transfusión, debido a que la mayoría de ellos correspondieron a formas graves, exsanguíneo-transfusiones únicas o múltiples, seguidas o no de transfusiones simples, hechas más tardíamente.

La indicación del tratamiento estuvo condicionada por varios factores: antecedentes, cuadro clínico y serología. El Test de Coombs nos certificó con seguridad el diagnóstico de Enfermedad Hemolítica por incompatibilidad al factor Rh.

La gravedad estuvo condicionada por los niveles de bilirrubina en sangre, detectados en el momento de aparición de la ictericia, o por el grado de anemia, o bien por los niveles de bilirrubina en la sangre del cordón en los pocos casos en que se conocían los antecedentes, y según pautas ya establecidas por nosotros. Fueron siempre estos los exámenes que nos indicaron si estos niños debían o no someterse a tratamiento, considerando que las formas benignas evolucionan espontáneamente hacia la curación sin tratamiento alguno.

La exsanguíneo-transfusión tuvo su mayor indicación en las formas ictericas en las anémicas precoces. Las formas hídricas sólo viven algunos minutos, de tal manera que todo tratamiento resulta ineficaz, aún cuando últimamente se han descrito algunos éxitos, que nosotros no hemos tenido.

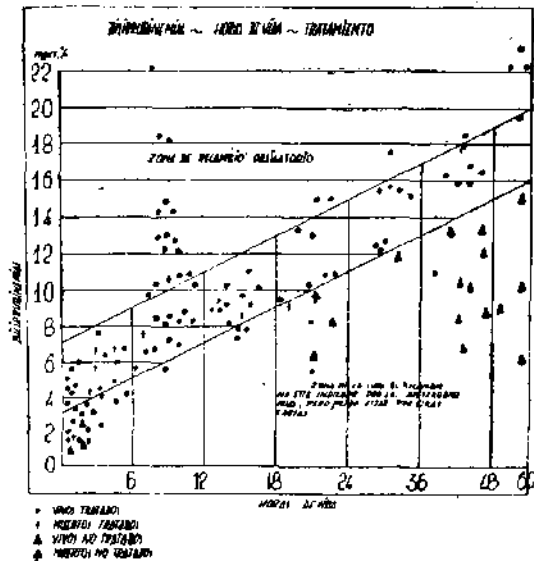
CUADRO Nº 5.

TRATAMIENTO Y EVOLUCION EN 132 CASOS DE ENFERMEDAD HEMOLITICA DEL RECIEN NACIDO

	Nada	Transf.	Ex-	Ex-tras.	Total	
	Nº	Nº	tras.	mul.	Nº	%
Favorable	19	4	92	12	115	87
Desfavorable	3	1	13	—	17	13
Total	22	5	105	12	132	100

En el Cuadro Nº 5 se analiza el tratamiento practicado en los 132 casos, y la evolución que ellos siguieron.

CUADRO Nº 6



En el Cuadro Nº 6 hemos agrupado todos los casos tratados con exsanguíneo-transfusión y también los no tratados, con las tasas de bilirrubinemia encontradas, en relación con el número de horas de vida. En este Cuadro se puede apreciar:

1º) La mayor parte de los casos quedan en la zona optativa, lo que significa que los recambios se hicieron en momentos en que aún había posibilidades de esperar, pero procedimos así para mayor seguridad; el resto se distribuye por iguales partes en las otras dos zonas.

2º) La gran mayoría de las sustituciones fueron hechas antes de las 18 horas de vida (76 antes de las 18 hs. y 30 después).

3º) Se ven en este Cuadro varias exsanguíneo-transfusiones practicadas muy precozmente, y con cifras de bilirrubina inferiores a las que comunmente obligan a una sustitución; ello debido a que muchos de estos enfermos correspondían a formas anémicas precoces, o a que sus antecedentes anteriores obligaban a proceder así; también a que algunos correspondieron a inducciones de parto o a niños nacidos prematuros.

4º) La mayor parte de los casos fallecidos están incluidos en la zona optativa o por debajo de ella, lo que para nosotros es tranquilizador.

5º) En cuanto a las formas benignas, no tratadas, se aprecia que todas caen dentro

de la zona en que no está indicado generalmente el recambio, y muy lejos de la zona obligatoria.

Las determinaciones de bilirrubina de este Cuadro, fueron hechas de sangre de cordón o de muestras del niño, tomadas inmediatamente antes de iniciar los recambios.

LETALIDAD

En el Cuadro N° 7 se analiza la letalidad, tanto en los niños sometidos a tratamiento, como en los que no fueron tratados. Los sometidos a tratamiento, fueron 110, de los cuales fallecieron 14 (12,8%), habiendo sobrevivido 96 (87%). Los no tratados fueron 22: 19 por la benignidad de su evolución y 3 que fallecieron muy precozmente, antes de que se pudiera hacer nada por ellos.

CUADRO N° 7
LETALIDAD Y TRATAMIENTO

	Tratados		No tratados		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Vivos	96	87.2	19	86	115	87
Muertos	14	12.8	3	14	17	13
Total	110	100.0	22	100	132	100

En el Cuadro N° 8 se analizan los niños fallecidos, sus exámenes de laboratorio, tiempo o edad del niño al efectuarse la sustitución, y el diagnóstico anatómopatológico en los casos en que se practicó necropsia. Encontramos entre estos 17 niños, 3 casos de Kernicterus y 2 de Hidrops fetalis. Predominan en el resto manifestaciones hemorrágicas, tanto del pul-

món, cerebro, intestino y peritoneo. Hay varios casos en que hubo asociación con inmadurez. En 9 casos, los hematocritos fueron notoriamente bajos (formas anémicas), lo que refuerza la opinión de Mollison en el sentido del mal pronóstico de las formas anémicas.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. La Eritroblastosis es hoy en día, una enfermedad del recién nacido perfectamente posible de ser tratada en una Maternidad, siempre que se cuente con un equipo especializado y que trabaje en perfecta coordinación. Cualesquier falla en el desempeño de este equipo, puede costar la vida de un niño, como desgraciadamente, y a pesar de todo, hemos tenido ocasión de palparlo.

2. De la precocidad del diagnóstico, dependen los buenos resultados de un tratamiento bien dirigido.

3. Si se conocen los antecedentes inmunológicos de la progenitora antes del parto, mucho mayores son las posibilidades del niño presuntamente enfermo, de sobrevivir (inducción prematura del parto en los casos sospechosamente graves, seguido del tratamiento inmediato del niño).

4. El tratamiento del niño dependerá en primer lugar de su evolución clínica, antes que de sus antecedentes obstétricos, ya que hemos visto que no siempre y obligatoriamente, el último niño debe ser el más dañado.

5. En la Enfermedad Hemolítica del recién nacido, existe siempre un pequeño porcentaje de casos que evolucionan en

CUADRO N° 8.

ANALISIS DE LOS 17 CASOS FALLECIDOS.

	Hb. gr.	Hemat. %	Bilirrub. mgrs. %	Ex. Tr. horas	Muerte	Anatomía patológica
1.	10	30	15.1	5	48 hrs.	E. H. Kernicterus. Premat.
2.	8	34	9	17	40 "	No se hizo.
3.	12	36	7	11	68 "	No se hizo.
4.	9	28	6.9	7	80 "	E. H. Hemorragia pulmonar. Atelectasia pulm.
5.	9	39	3	2	10 "	Hemorragia cerebral. Hemoperitoneo.
6.	—	15	5.9	1	19 "	E. H. Hemorragia intestinal. Edema cerebral.
7.	—	55	8.5	—	39 "	Kernicterus. Incomp. Rh.
8.	—	40	5.9	6	22 "	Atelectasia pulmonar. Edema cerebral.
9.	10	30	—	Tr.	43 "	Dilatación cardíaca. Ictericia. Hemorragia pulm.
10.	17	57	17	40	9 días	Kernicterus.
11.	—	—	—	—	2 hrs.	Hidrops.
12.	17	57	4.3	4	72 "	Bronconeumonía bilateral.
13.	16	—	8.5	18	20 "	Prematurez. Enfisema pulmonar bilateral.
14.	—	—	—	—	2 "	Hidrops.
15.	—	33	11	12	13 "	Hemorragias cerebral y pulmonar. Atelectasia.
16.	7	23	—	8	24 "	Hemoperitoneo. Hemorragia pulmonar.
17.	13	39	2.0	1	36 "	Prematurez (Inducción). Bronconeumonía.

forma benigna, mejorando sin tratamiento alguno; en nuestra casuística tuvimos un 14% de estos casos.

6. Las formas graves, son en su mayoría ictericas, pero tuvimos un 18% de formas anémicas, en su mayoría con anemias de iniciación precoz.

7. Las formas que terminaron con la muerte del niño fueron 17 de un total de 132, lo que da una letalidad de 12,1%.

8. Aunque la exsanguíneo-transfusión es, en general, un método que en manos expertas tiene un mínimo de riesgo, no somos partidarios de efectuarla sino cuando los exámenes inmuno-hematológicos y clínico así lo indican.

9. El Prematuro requiere indicaciones y consideraciones especiales en esta enfermedad que se ve agravada por el sólo factor de la inmadurez.

10. Creemos haber alcanzado una letalidad mínima, por lo cual nos sentimos satisfechos. Los medios con que contamos, no son todavía óptimos, y esperamos que el día en que el examen de Rh sea siempre solicitado, tanto a la mujer embarazada como a toda mujer que necesite hemoterapias o transfusiones, nuestras cifras sean aún mejores y puedan homologarse con las mejores de autores extranjeros.

SUMMARY

HEMOLITIC DISEASE OF THE NEWBORN BY INCOMPATIBILITY OF THE RH FACTOR RESULTS OF A 3½ YEARS EXPERIENCE AT HOSPITAL SAN FRANCISCO DE BORJA'S MATERNITY

The Erythroblastosis, is nowadays, a disease of the newborn, with all possibilities of treatment at a Maternity home, always and when there is a specialized equipment working in perfect coordination. Any failure in this equipment may cost the life of child, as we have unfortunately seen.

Success of a well directed treatment depends on the precocity of the diagnosis.

If immunological data of the mother is known before childbirth, the presumably sick child has more possibilities of surviving (premature induction of labor in suspectedly serious cases, followed by immediate treatment of the child).

The child's treatment will depend in first place upon its clinical evolution, rather than its obstetrical background, for we have seen that last child is not always, nor has to be the most injured one.

In the hemolytic disease of the newborn there is a small percentage that takes a benign course and improves without any treatment. In our casuistic we had 14,3% of them.

The serious forms are in their majority jaundiced; but we had an 18% of anemic forms, which in their majority had anemia of precocious initiation.

Forms that caused death of the child; were 17 out of 132, this giving a lethality of 12.1%.

Although the exchange-transfusion is, in general a method that in experienced hands has a minimum risk, we only adhere to perform it when the immuno-hematological and clinical examinations, so indicate it.

The immature child needs special indications and considerations in this disease that is more serious due to the immaturity factor.

We believe that we have reached a minimum lethality; we feel therefore very satisfied. The means we rely upon, are not yet the best, and we hope that when the time comes that the Rh examination shall not only be requested to the pregnant woman, but to every woman who needs hemotherapy or transfusions, our figures will be as good as to be compared with the best of foreign authors.

ZUSAMMENFASSUNG

DIE HAEMOLYTISCHE ERKRANKUNG DES NEUGEBORENEN INFOLGE UNVERTRAGLICHKEIT DES RH - FAKTORS. ERGEBNISSE EINER 3½-JÄHRIGEN ENFAHRUNG IN DER GEBURTHILFELICHEN ABTEILUNG DES SAN FRANCISCO DE BORJA KRANKENHAUSES

Die Erythroblastose ist heutzutage eine Krankheit des Neugeborenen, deren Behandlung in einer geburtshilflichen Abteilung vollkommen möglich ist, wenn man nur über eine spezialisierte Aerztegruppe verfügt und in perfekter Koordination arbeitet. Jedes Versagen in der Betätigung dieser Gruppe kann einem Kinde das Leben kosten, wie wir leider

und trotz allem zu fühlen bekommen haben.

Die guten Resultate einer richtig geleiteten Behandlung hängen von der frühzeitigen Diagnose ab.

Wenn vor der Geburt die immunologische Vorgeschichte der Eltern bekannt ist, sind die Ueberlebenseigenschaften für das anzunehmenderweise kranke Kind viel grösser (Einleitung der Frühgeburt bei Verdacht auf einen schweren Fall, gefolgt von der unmittelbaren Behandlung des Kindes).

In erster Linie und eher als seiner geburtshilflichen Vorgeschichte wird die Behandlung des Kindes vom klinischen Verlauf abhängen; denn wir haben gesehen, dass das letzte Kind nicht immer und zwangsläufig das am schwersten geschädigte ist.

Bei der haemolytischen Erkrankung des Neugeborenen besteht immer ein kleiner Prozentsatz von Fällen, die einen günstigen Verlauf nehmen und ohne irgendwelche Behandlung besser werden; in unserer Kasuistik hatten wir 14,3% solcher Fälle.

Die schweren Formen sind grösstenteils ikterisch, aber wir hatten 18% anaemische Formen, grösstenteils mit frühzeitig einsetzenden Anaemien.

Wir verzeichnen als sehr schwere Formen diejenigen, die mit dem Tode des Kindes endigen; es waren 17 Fälle unter insgesamt 132, was eine Lethalität von 12,1% ergibt.

Wenn auch die Austausch-Transfusion im allgemeinen eine Methode ist, die in erfahrenen Händen ein minimales Risiko hat, sind wir doch Anhänger ihrer Ausführung nur, wenn die immuno-haematologischen und klinischen Untersuchungen sie indiziert erscheinen lassen.

Die Frühgeburt erfordert bei dieser Erkrankung, die allien schon durch den

Faktor Unreife verschlimmert ist, besondere Indikationen und Ueberlegungen.

Wir glauben, eine minimale Lethalität erreicht zu haben, weswegen wir uns befriedigt fühlen. Die Hilfsmittel, über die wir verfügen, sind noch nicht die allerbesten, und wir hoffen, das an dem Tage, an dem die Untersuchung auf Rh immer, sowohl bei der schwangeren Frau als auch bei jeder Frau, die Haemotherapie oder Bluttransfusionen benötigt, verlangt wird, unsere Ziffern noch besser sein werden und den besten auswärtiger Autoren an die Seite gestellt werden können.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—HILLE, A. y VERA C. L. — Ictericia Precoz del Recién Nacido. Rev. Ch. de Pediatría. Vol. 2-3, 1957.
- 2.—HILLE, A. — La Exsangüíneo-transfusión en el Tratamiento de las Ictericias graves y precoces del Recién Nacido. Rev. Ch. de Ped. Vol. 28:403, 1957.
- 3.—ALLEN, F. H.; DIAMOND, L. K. y VAUGHAN. — Erythroblastosis fetalis. Prevention of Kernicterus. Am. J. Dis. of Ch. 50:770, 1950.
- 4.—ALLEN, F. H. y DIAMOND, L. K. — Prevention of Kernicterus. Management of Erythroblastosis fetalis according to current knowledge. J.A.M.A. 155:1200, 1954.
- 5.—DIAMOND, L. K.; ALLEN, F. H. y THOMAS. — Erythroblastosis fetalis. Treatment with exchange-transfusion. New-England. J. M. 244:39, 1951.
- 6.—ARMITAGE y MOLLISON, P. L. — Further analysis of controlled trials of treatment of Hemolytic Disease of the newborns. J. Obs. and Gyn. 60:605, 1953.
- 7.—ESIA, D. Y.; ALLEN, F. H.; GELLS, S. S. y DIAMOND, L. K. — Erythroblastosis fetalis studies of serum bilirubin in relation to Kernicterus. New England J. M. 247:668, 1952.
- 8.—MOLLISON y WALKER. — Controlled trials of the treatment of Haemolytic disease of the newborns. Lancet. 1:429, 1952.
- 9.—REPORT OF THE SEVENTH M. and R. PEDIATRIC RESEARCH CONFERENCE. — "A Symposium on Erythroblastosis fetalis and Kernicterus". Edited by Allen F. Columbus. Ohio. M. R. Laboratories, 1954.
- 10.—CAFFNEY, B. — Haemolytic Disease of the newborns. Ped. Cl. of N. A. Mayo de 1955.
- 11.—DAUSSET, J. — Immuno-hematologie Biologique et Clinique. Editions Médicales Flammarion. Paris, 1956.
- 12.—WARREN, W. and J. PHILIP A. — The Efficient Use of Exchange-transfusion in the treatment of Erythroblastosis. Ped. Clin. of N. A. Mayo, 1957.
- 13.—DIAMOND, L. K.; THOMAS BOGGS, RICHARD DAY y cols. — Prevención del Kernicterus como complicación de la Enfermedad Hemolítica y otras formas de Ictericia en el Recién Nacido. Sesión de Mesa Redonda. Blood. Vol. XIV. Nº 5. Mayo, 1950.
- 14.—KELSALL, G. A. y al. — Factors in Prognosis of Erythroblastosis fetalis. Pediatrics. Vol. 2. Nº 2. 1950.
- 15.—ADELMAN, M. y BELL, W. J. — Practical Management of Erythroblastosis fetalis in a Community Hospital. J.A.M.A. Vol. 169:825, 1959.

* * *