

74



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

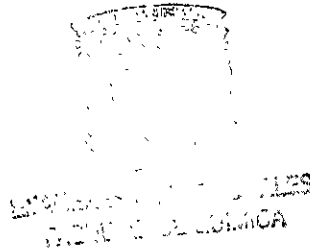
ENFERMEDAD HEMOLITICA DEL RECIEN NACIDO  
POR GRUPO ABO

**TRABAJO ESCRITO VIA CURSO  
DE EDUCACION CONTINUA  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A  
MARIA ERENDIRA LOPEZ ORTIZ**

ASESOR DEL TEMA: DRA. AMALIA GUADALUPE BRAVO LINDORO

MEXICO, D.F.

2001



289200



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

Jurado asignado:

Presidente Prof. José Luis Domínguez Torix

Vocal: Prof. Saturnino de León Chapa

Secretario: Prof. Amalia Guadalupe Bravo Lindoro

1er suplente: Prof. Eva Delia Calderón Garcidueñas

2do suplente Prof. Zoila Nieto Villalobos

Sitio donde se desarrolló el tema

Biblioteca de la Facultad de Química UNAM.

Biblioteca de la Escuela Nacional de Enfermería y Obstetricia (ENEO), UNAM

Asesor del tema.

Dra. Amalia Guadalupe Bravo Lindoro

SUSTENTANTE

Maria Eréndira López Ortiz

## *Dedicatorias*

*A Dios, creador y dador de vida, que todos los días  
abre un camino de esperanza frente a mí.*

*A mis padres a los que agradezco su amor y comprensión,  
ya que gracias a su apoyo el camino ha sido menos difícil.*

*A mis hermanos por su valiosa y solidaria compañía, que  
me ha servido de aliento para alcanzar mis objetivos*

## *Agradecimientos*

*Agradezco al Dr. José Luis Domínguez Torix,  
por su valiosos y formativos comentarios.*

*Al Maestro Saturnino de León Chapa, por su dedicación y tiempo  
que me brindó para la realización del presente trabajo.*

*A la Maestra Eva Delia Calderón Garcidueñas, por su apoyo y  
contribución desinteresada para mi superación personal.*

*A todos los familiares, amigos y compañeros que me brindaron  
su apoyo.*

*En especial a la Dra. Amalia Guadalupe  
Bravo Lindoro, directora de este trabajo, por su interés y ayuda invaluable  
para la realización de este investigación.*

## INDICE

I INTRODUCCIÓN	1
II. GENERALIDADES	2
1. Antecedentes Históricos	2
2. Frecuencia	3
3. Metabolismo de la Hemoglobina y Bilirrubina	4
III. FISIOPATOLOGÍA	7
1. Cuadro Clínico	8
2. Diagnóstico	9
3. Barrera Hematoencefálica	13
4. Complicaciones	14
IV. TRATAMIENTO	17
1. Fototerapia	17
2. Exanguinotransfusión	26
3. Otras Formas de tratamiento	32
V DISCUSIÓN	34
VI. CONCLUSIONES	35
VII BIBLIOGRAFÍA	36

## I. INTRODUCCIÓN

El feto hereda la mitad de su información genética de la madre y la otra mitad del padre, por tanto puede tener grupos sanguíneos diferentes a los de la madre(1), normalmente no se produce rechazo inmune, a pesar de que constantemente están pasando anticuerpos de la clase IgG maternos a la circulación fetal (12)

La mayor parte de la incompatibilidad ABO se presenta en lactantes que poseen el grupo sanguíneo A o grupo B, y es casi exclusivamente confinado a lactantes cuyas madres pertenecen al grupo O (20).

Actualmente la incompatibilidad por ABO es la causa mas frecuente de la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido (EHRN) (14,18,21) y esto se debe en parte por la acentuada reducción de incidencia de isoimmunización Rh (D) con el uso preventivo de la inmunoglobulina anti-D (14). La EHRN por incompatibilidad ABO es mas frecuente y menos grave que la isoimmunización por grupo Rh (D) (5,6,7,12).

Aunque la EHRN por incompatibilidad ABO no se puede predecir con certeza antes del parto (15), esto no representa problemas, ya que rara vez es grave (6,24).

El antígeno D se desarrolla tempranamente en los eritrocitos y al nacer tiene ya bien definida su actividad antigénica, al contrario de los antígenos del sistema ABO, que se encuentran desarrollados en forma incompleta, razón por la cual la aloimmunización ABO causa problemas menores que la aloimmunización antiD (11).

Además el feto secreta sustancias A y/o B (solubles), siendo neutralizados los anticuerpos maternos antes de que lleguen a los eritrocitos y también la sustancia A y/o B se encuentran presentes en los tejidos del feto (incluyendo el epitelio placentario) (6).

## II. GENERALIDADES

### 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1900 Karl Landstainer descubrió el sistema ABO (5) En 1902 Sturle y Von Descatello descubren el grupo sanguíneo AB.

En 1944 Halbercht (citado por Oski, referencia 14) reconoce por primera vez la incompatibilidad de ABO como causa de la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido (14,15).

En 1957 Zuelzer y Cohen (citados por Oski, referencia 14) consideran a la EHRN por incompatibilidad ABO como la última causa de ictericia severa, debido a su relativa benignidad (14).

En 1964 Mann y Graver (citados por Oski, referencia 14) intentaron cuantificar los esferocitos midiendo los diámetros de los eritrocitos en frotis de sangre periférica, donde observaron que niños con EHRN-ABO presentaron una disminución significativa del diámetro (microesferocitosis) en comparación con recién nacidos normales y niños con EHRN-Rh (14).

En 1970 Sherwood (citado por Dodd, referencia 20) crea un método de escrutinio rápido por cromatografía, útil para el diagnóstico de la EHRN-ABO (20).

En 1973 Roman y colaboradores (citados por Dodd, referencia 20) trabajaron con anticuerpos marcados con yodo radiactivo demostrando la presencia de anticuerpos sobre eritrocitos de lactantes con problemas de incompatibilidad ABO (20).

De 1980 a 1982 se realizó una evaluación donde se encuentra que las razas negras y asiáticas presentan mayor incidencia de ictericia en los niños recién nacidos y presentan mayor incompatibilidad por ABO que por Rh (2, 6).



## 2. FRECUENCIA

La probabilidad de que se presente la incompatibilidad ABO, depende de la frecuencia genética del sistema sanguíneo ABO (10). Cuadro 1.


CUADRO 1  
DISTRIBUCIÓN RACIONAL DE LOS FENOTIPOS ABO EN EU

GRUPOS SANGUÍNEOS	GRUPOS RACIALES		
	BLANCOS	NEGROS	ORIENTALES
A <sub>1</sub>	35	23	35
A <sub>2</sub>	10	6	<1
B	8	17	23
AB	4	4	12
O	43	50	30

Fuente: (14).

Aproximadamente el 80% de las personas del grupo sanguíneo A pertenecen al subgrupo A<sub>1</sub> y el 20% al subgrupo A<sub>2</sub>, aproximadamente el 60 % de personas del grupo AB pertenecen al subgrupo A<sub>1</sub>B. Los glóbulos rojos del subgrupo A<sub>1</sub> son aglutinados más intensamente por suero anti-A comparados con los del subtipo A<sub>2</sub>. Por tal motivo los glóbulos rojos que contengan antígeno A<sub>2</sub> pueden pasar inadvertidos (18) Cuadro 2.

**CUADRO 2**  
**FRECUENCIA DE INCOMPATIBILIDAD AL SISTEMA ABO (18).**

<b>FRECUENCIA</b>	<b>MADRE</b>	<b>HIJO</b>
	O+	A+
	O+	B+
	A+	B+
	B+	A+
	A+	AB+
	B+	AB+

Fuente: (18)

La combinación de madre A con hijo B o madre B con hijo A en la EHRN-ABO, presenta un proceso hemolítico leve y son prácticamente desconocidos (20)

### **3. METABOLISMO DE LA HEMOGLOBINA Y LA BILIRRUBINA**

La hemoglobina es una molécula presente en el eritocito y participa en la respiración, transporte de electrones, proceso de oxido-reducción y el metabolismo de desintoxicación de medicamentos (22)

La bilirrubina es el producto principal del metabolismo de la hemoglobina. La destrucción normal del eritocito produce del 80 al 90% de la producción diaria de la bilirrubina en adultos y aproximadamente 75% o menos en el neonato (18).

Los eritrocitos envejecidos (vida promedio de 120 días) son eliminados de la circulación y son destruidos en el bazo (sistema retículo endotelial), en donde la hemoglobina es catabolizada y convertida en bilirrubina (18, 23).

Cuando la concentración de bilirrubina sobrepasa los valores de referencia, puede producir ictericia, que puede ser de tres tipos. ictericia: prehepática, intrahepática y posthepática. La ictericia prehepática es producida por hemólisis de eritrocitos. En la EHRN independientemente de la causa de la incompatibilidad que la produce, es una ictericia prehepática (27).

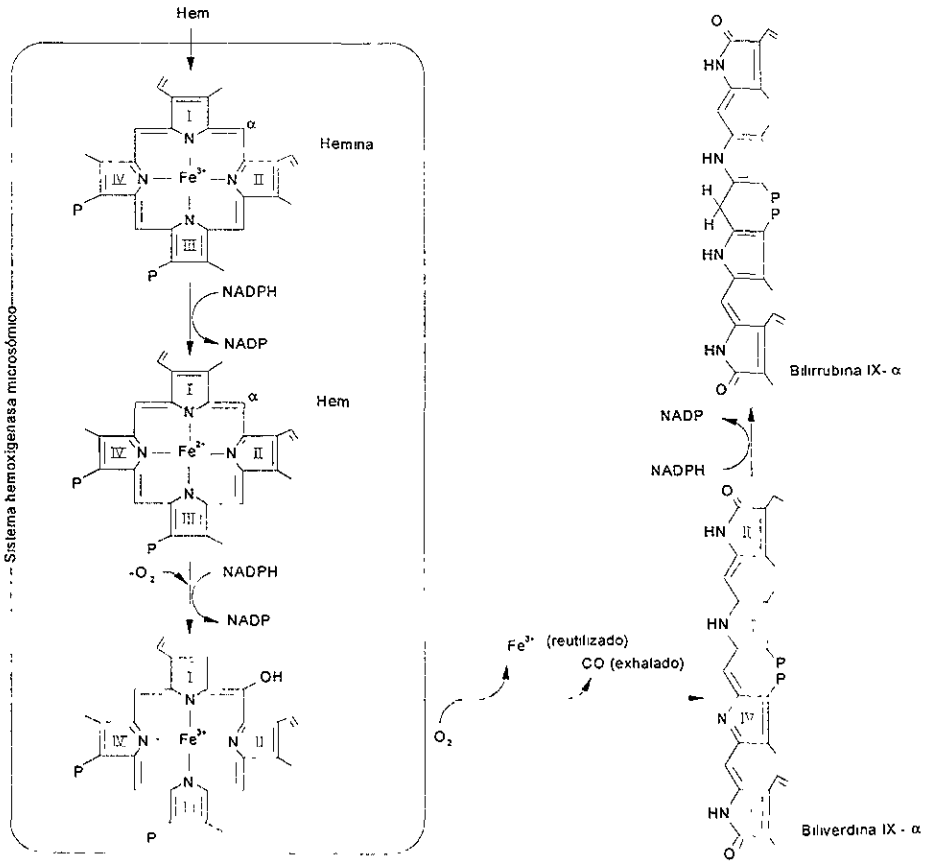
La ictericia se presenta en aproximadamente 60 a 80% de los recién nacidos (18,23). Por lo general es de poca intensidad (23). Esta puede deberse a múltiples factores, ocupando la incompatibilidad ABO el 39.5%, por isoimmunización anti-D 8% y por otros grupos el 5.4% (23).

## Mecanismo

La molécula inicial de hemoglobina es catabolizada por la oxidación microsómica (presente en sistema retículo endotelial), donde se reduce el Fe III a Fe II, posteriormente la molécula por hidroxilación forma un derivado intermedio. La siguiente oxidación libera el Fe y abre el anillo tetrapirrólico para convertirlo en biliverdina. Después, la biliverdina sufre reducción catalizada por la enzima biliverdín reductasa y da lugar a la bilirrubina. Figura 1 (23).

El transporte en circulación de la bilirrubina se debe a la unión que forma con la albúmina y es llevada a la superficie de los hepatocitos (27), donde la bilirrubina se desprende de la albúmina (23) y se une a las proteínas transportadoras Y y Z (18,23,27) que la lleva hasta los microsomas (27) En este sitio es conjugada la bilirrubina principalmente por el ácido glucurónico y se denomina bilirrubina directa (27,28). Posteriormente es excretada a través del canalículo del hepatocito (23,27).

FIGURA 1  
METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA



FUENTE: (25).

### III. FISIOPATOLOGÍA

La incompatibilidad ABO en el producto, es secundaria a la interacción entre anticuerpos maternos anti-A o anti-B con eritrocitos A o B correspondientes al feto (14,17).

Los anticuerpos anti A y anti B se encuentran en forma natural en el suero de las madres del grupo O, A y/o B pero la EHRN-ABO se presenta casi exclusivamente en los niños A o B cuyas madres pertenecen al grupo O (14,18).

La principal razón de este hecho involucra a la naturaleza de los anticuerpos anti-A y anti-B de la madre del grupo O, que pertenecen a la clase IgG y pueden atravesar la barrera placentaria (5,14,24), mientras que los anticuerpos de la madre del grupo A o B son en mayor proporción del tipo IgM que no atraviesan placenta (5,6,24). Debido a esto la EHRN de madres A con hijos B o madres B con hijos A presentan procesos leves y son prácticamente desconocidos (20).

Los anticuerpos del sistema ABO (anti-A y anti-B) se encuentran de forma natural en el humano, su presencia depende de los antígenos que poseen los eritrocitos (30).

Los anticuerpos anti-A y anti-B pueden ser de clase IgG o IgM (30). La madres de grupo O producen anticuerpos anti-A y anti-B de la clase IgG, sin estimulación antigénica fetal (que cruza placenta) (24). La producción de estos anticuerpos también puede deberse a una inmunización previa de la madre a sustancias análogas a los antígenos del sistema ABO, pudiendo ser: alimentos, medio ambiente, infecciones virales o bacterianas, vacunas, etc., (24,30) por lo que pueden encontrarse en mujeres que no han sido sensibilizadas por embarazos previos (14,18). Por tal motivo la EHRN- ABO a diferencia de la EHRN- Rh se puede presentar desde el primer embarazo (14,18) o estar presentes estos anticuerpos en el suero de la madre sin enfermedad clínica del niño. (15).

La elevada concentración de anticuerpos maternos (que podrían hemolizar rápidamente a eritrocitos en el adulto) induce a una hemólisis mínima en feto o en recién nacido (14) debido a que los anticuerpos maternos se neutralizan antes de que provoquen daño a los eritrocitos, ya que las sustancias A y B se hallan presentes no solo en los glóbulos rojos, sino también en los líquidos del organismo fetal, tejido, incluyendo el endotelio placentario (6,10,14). Muchos de los anticuerpos son consumidos por estas células y esta situación es una de las condiciones que dificultan la expresión de la EHRN-ABO, impidiendo la hemólisis (10,6).

La incompatibilidad ABO entre madre e hijo no aumenta el índice de nacimientos con feto muerto, por tanto se considera un problema neonatal y no fetal(6). Como no hay riesgo de muerte intrauterina, la amniocentesis no está indicada, nunca se requiere de transfusión intrauterina y no existen indicaciones para el parto pretérmino (15,20).

La titulación de los anticuerpos anti-A o anti-B maternos tiene poca utilidad (15) para establecer diagnóstico o pronóstico, por tal motivo no se puede predecir con certeza la EHRN por ABO (10,15)

## 1.CUADRO CLÍNICO

El estado general del paciente con EHRN-ABO es bueno, siendo la ictericia la manifestación principal (14,21). La palidez es poco frecuente y no presenta anemia o es muy leve, la hepatoesplenomegalia es mínima (5,21,24).

La hidropesía fetal y los mortinatos son poco frecuentes (14,21). Solamente del 5 al 20 % de los lactantes desarrollan ictericia clínicamente significativa (6,14,21).

La ictericia aparece en las primeras 24 horas, generalmente es leve y rara vez produce kernicterus o la muerte (14,21,24).

Aproximadamente del 40 al 50 % de los lactantes afectados son primogénitos (14,18,21). El grado de gravedad no esta relacionado con el número de embarazos (14,21) y no existe progresión de la gravedad con los siguientes embarazos (21)

## 2. DIAGNÓSTICO

El paciente con EHRN-ABO generalmente presenta como primer signo de la enfermedad a la ictericia, por lo cual el médico frecuentemente realiza su diagnóstico y diferencia de los otros tipos de Enfermedad hemolítica apoyándose en pruebas de laboratorio, como son: determinación del grupo sanguíneo de la madre y del neonato, eluído, etc. (14,20)

Los niveles de bilirrubina son proporcionales al grado de sensibilización de los eritrocitos y cuando más precoz sea su aumento, mayor es la severidad del cuadro (14,21), predominando la fracción indirecta (no conjugada) y pudiendo aumentar la fracción directa (conjugada) en forma leve cuando la ictericia es *severa y prolongada* (14,21,24).

Hallazgos serológicos: La incompatibilidad por lo general se presenta en madres O con hijos A o B y rara vez se presenta en madres A con hijos B o madres B con hijos A (14,21).

Hiperbilirrubinemia por bilirrubina indirecta aumentada: Los glóbulos rojos que salen de circulación, pasan al sistema retículo endotelial del bazo, donde la hemoglobina se metaboliza para formar la bilirrubina libre (insoluble en agua) (25,26,27). Esta bilirrubina indirecta puede llegar a afectar al neonato cuando atraviese la barrera hematoencefálica y se fije a células del encéfalo, produciendo cierta neurotoxicidad. (19,22).

En la EHRN-ABO se lleva a cabo un proceso hemolítico prehepático, por tanto la bilirrubina que incrementa su concentración es la bilirrubina indirecta o no conjugada. (16,25,27)

## Hallazgos Hematológicos

La anemia es poco frecuente y la concentración de hemoglobina suele ser normal, aunque en ocasiones puede disminuir hasta 8g/dl (14,21) puede acompañarse algunas veces de un aumento de eritrocitos nucleados, esferocitos y de policromatofilia (14,23,24).

Cuando llega a presentarse la anemia, es leve debido que el infante tiene la capacidad de aumentar la intensidad de formación de eritrocitos en forma suficiente para compensar la hemólisis. Cuando aumenta la producción de glóbulos rojos, la proporción de reticulocitos en sangre periférica aumenta por arriba de lo normal y puede variar del 10 al 30% (4, 14), donde un elevado número de reticulocitos indica un proceso hemolítico grave (3). Además de los reticulocitos podemos encontrar otros signos del proceso hemolítico leve como la policromasia (14) y la fragilidad osmótica aumentada debido a la presencia de esferocitos. (24)

## Prueba de Coombs

Fundamento: La prueba de Coombs directa es útil para detectar anticuerpos que se encuentran adheridos a la superficie de la membrana del glóbulo rojo. Estos glóbulos rojos sensibilizados (in vivo) tienen la capacidad de aglutinar en presencia del reactivo de Coombs (suero antigamaglobulínico) (20,28).

Interpretación: En la EHRN-ABO la prueba de Coombs directa es negativa a positiva débil, esto se debe a los escasos focos antigénicos A y B sobre los glóbulos rojos del recién nacido (3) y a que los anticuerpos maternos se neutralizan con la sustancia A y B ampliamente distribuida en los tejidos y líquidos corporales del feto (20). Por lo que una prueba directa de Coombs negativa no descarta la EHRN-ABO (6).

## Eluido

Esta prueba consiste en la separación de anticuerpos adheridos a los hematíes. Esta separación se lleva a cabo cuando se puede realizar por métodos físicos (calor, congelación) o químicos (pH, éter, xileno, digitonina) El calor es el método más eficaz para eluir anticuerpos anti-A o anti-B de tipo IgG (12, 20). Esta



prueba nos es útil para demostrar su presencia y lograr su identificación posterior por medio de células conocidas y dirigidas al sistema ABO (12).

El hallazgo de anticuerpos anti-A o anti-B en eluido de recién nacidos con grupo sanguíneo A o B , pueden orientar al diagnóstico de la EHRN-ABO, aunque pueden encontrarse también en lactantes aparentemente normales (20).

Anticuerpos marcados con Yodo Radioactivo:

En 1973 Romano y colaboradores (citados por Dodd, referencia 20) marcaron anticuerpos (dirigidos contra anticuerpos adheridos a los eritrocitos del recién nacido) con yodo radiactivo y descubrieron que la cantidad de anti-A y anti-B presentes en la superficie de los glóbulos rojos de lactantes con EHRN-ABO son inferiores a los hallados en la mayoría de los lactantes con isoimmunización-Rh (20).

Prueba de Sedimentación Con Polivinilpirrolidona (PVP):

Los eritrocitos de sangre de cordón del recién nacido con EHRN-ABO, presentan una sedimentación acelerada cuando se suspenden en una solución de PVP (14). La PVP induce a los eritrocitos a apilarse. Si los eritrocitos no están sensibilizados pueden dispersarse en solución salina, mientras los eritrocitos sensibilizados continuarán aglutinados (20). A este apilamiento de eritrocitos también se le conoce como el término de "rouleau". Dicho fenómeno que puede ser producido por altas concentraciones de gamaglobulinas o fibrinógeno en plasma o bien por la presencia de expansores de plasma como lo es la polivinilpirrolidona (12).

Activación Enzimática.

En 1964 Kaplan y colaboradores (citados por Dodd, referencia 20) observaron que la actividad enzimática de la acetilcolinesterasa eritrocitaria disminuye en la EHRN-ABO y posteriormente demostraron que la reducción de la actividad enzimática está relacionada con la necesidad de exanguinotransfusión (20).

El diagnóstico por incompatibilidad ABO y las pruebas de laboratorio las podemos resumir en el siguiente cuadro (cuadro 3)

**CUADRO 3  
DIAGNÓSTICO POR INCOMPATIBILIDAD ABO. (14,21,23)**

	NEONATO CON EHRN-ABO
<b>* Grupo sanguíneo</b>	
Madre	O
Neonato	A o B
<b>* Tipo de Anticuerpo</b>	IgG
<b>* Aspecto Clínico</b>	
Aparición en primogénito	40 – 50 %
Severidad predecible en siguiente embarazo	No
Mortinatos y/o hidropesía	Infrecuente
Anemia Grave	Rara
Grado de ictericia	++
Hepatoesplenomegalia	++
<b>* Hallazgos de laboratorio</b>	
Prueba directa de Coombs	Débil + o Neg
Anticuerpos maternos	No siempre demostrables
Esferocitos	+
<b>* Incidencia de anemia tardía</b>	Rara

Fuente: (14,21,23)

### 3. BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

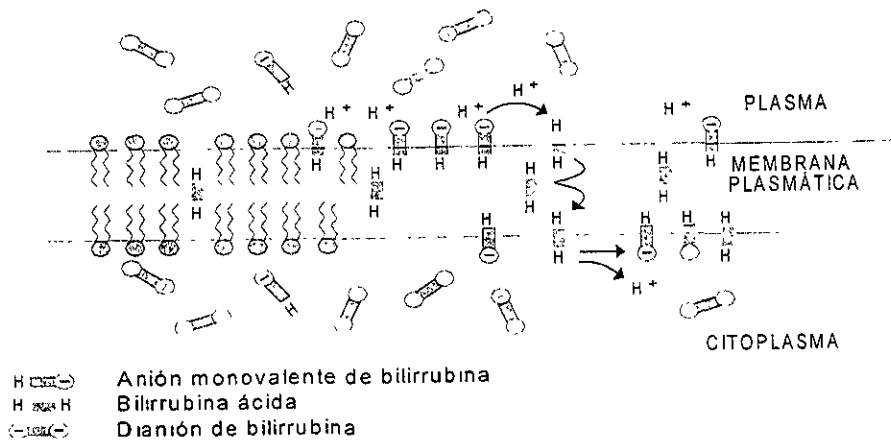
La barrera hematoencefálica es la barrera que limita y controla el paso de solutos de la sangre al encéfalo. Está formada por células endoteliales de los capilares del encéfalo.

La permeabilidad de la barrera permite el transporte de macromoléculas y muchos compuestos polares (19,22).

Se han propuesto mecanismos que pretenden explicar el transporte de la bilirrubina a través de la barrera hematoencefálica (22, 19).

La bilirrubina se puede encontrar libre en plasma en forma de dianión  $B^{2-}$ , pero también se puede encontrar en forma de monoanión de bilirrubina o sal de ácido de bilirrubina  $BH^{-}$ . Este anión considerado como hidrófobo (con excepción de una carga simple en un polo) tendría la capacidad de concentrarse en la membrana de la barrera hematoencefálica, uniéndose a un ion hidrógeno pudiendo penetrar la membrana y liberarlo en el interior de la membrana. Después de cruzar la membrana hematoencefálica es posible que se distribuya y se fije rápidamente a la albúmina o a la célula encefálica (19,22). Figura 2.

FIGURA 2  
TRANSPORTE DE LA BILIRRUBINA A TRAVÉS DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA



Fuente: (19).

## 4.COMPLICACIONES

### KERNICTERUS:

Algunos lactantes afectados gravemente, muestran daños al sistema nervioso central y presentan tinción amarilla de los ganglios basales y las zonas del encéfalo, la cual se debe a la captación de bilirrubina no conjugada. Este trastorno es conocido como encefalopatía por bilirrubina o kernicterus (palabra alemana que significa "ictericia de los núcleos grises")(19,20).

Las manifestaciones clínicas del kernicterus aparecen dentro de las primeras semanas de vida (14). Rara vez se presenta como complicación de la EHRN-ABO (21). Existen casos reportados de kernicterus por negligencia médica y no por la propia enfermedad (7).

El kernicterus es la complicación más grave de la ictericia (23). En la EHRN-ABO se presenta solamente si no es tratada la ictericia (14).

Ya establecido el daño, el kernicterus se divide en cuatro fases, denominadas fases de Van Praagh (19,22).

FASE I: Durante los primeros días el neonato presenta estupor, hipotonía y deficiencia en la succión (19,22). Aunque estos signos son inespecíficos (19).

FASE II: Después de algunos días se desarrolla hipertonia y presenta fiebre (19,22). La mayoría de los lactantes presentan retrócolis (arqueo posterior del cuello) y opistótonos (arqueo posterior del tronco), debido a que la hipertonia afecta los músculos extensores (19), también exhiben rigidez y convulsiones (22).

FASE III: Se caracteriza por la disminución o desaparición de la hipertonia (19,22). Esta fase es variable, pero generalmente se presenta después de la primera semana (19).

FASE IV· Se exhibe espasticidad, atetosis, sordera parcial o completa y retraso mental (22). La perturbación extrapiramidal (principalmente la atetosis) puede presentarse aproximadamente a los 18 meses de edad o en ocasiones a los 8 o 9 años. En niños fuertemente afectados, la atetosis impide el funcionamiento normal de las extremidades y es posible que también presenten disartria intensa, muecas faciales, babeo y dificultades en masticación y deglución (19).

Anormalidades auditivas: se presentan en diferentes grados en la mayor parte de los niños. La pérdida de audición se debe principalmente a las lesiones del tallo encefálico (19).

Anormalidades de la mirada: Se presentan principalmente en la mirada hacia arriba. Algunos pacientes presentan anomalías paralíticas de la mirada (19).

Deficiencia intelectual: Solamente una minoría presentan deficiencias importantes (19).

## EVOLUCIÓN TEMPORAL

Durante el primer año, el lactante se nutre pobremente, desarrolla un llanto de tono alto y tiene hipotonía. Los reflejos del tronco y tónicos del cuello persisten y en la mayoría de los lactantes hay retraso en la adquisición de destrezas motoras, la mayoría caminan por si solos a los cinco años de edad (19).

A diferencia de la isoimmunización Rh. La EHRN-ABO no presentan complicaciones como la hidropesía fetal y la hepatoesplenomegalia, y si se producen son de baja intensidad (14).

## HALLAZGOS NECRÓPSICOS

Estudios “*post mortem*” de lactantes muertos a causa de kernicterus han demostrado la presencia de lesiones de bilirrubina en órganos como: corazón, páncreas, hígado, riñón, suprarrenales, testículos, vías gastrointestinales y vías respiratorias (19)

- Corazón: Edema de miofibrillas, zonas focales de infarto.
- Páncreas: Hiperplasia pancreática con necrosis y tinción de bilirrubina.
- Hígado: La colestasis es el hallazgo más frecuente. Se puede observar necrosis hepatocelular focal y ocasionalmente cambios grasos en el hígado.
- Riñón: Cilindros tubulares teñidos con bilirrubina, intersticio edematoso, necrosis tubular renal “infartos de bilirrubina”.
- *Suprarrenales: Corteza suprarrenal con estrías amarillentas y necrosis focal.*
- Pulmón: Es el sitio más común de depósito de bilirrubina; el líquido intersticial intralveolar y las membranas hialinas pueden estar teñidas de amarillo.
- Cerebro: Microvasculación citoplasmática, pérdida de la sustancia neuronal del Nissl, tinción amarilla del citoplasma neuronal, neuronas con degeneración de eosinófilos, hiper cromasi difusa y nucleos picnóticos, necrosis neuronal aguda, gliosis, perdida neuronal de ganglios basales y núcleos subtalámicos y estado diesmielizante (19,22).

## IV. TRATAMIENTO

Es necesario mantener a los recién nacidos con EHRN-ABO en estrecha vigilancia mediante determinaciones frecuentes de los niveles séricos de bilirrubina.

La mayoría de los casos de hiperbilirrubinemia pueden ser controlados con fototerapia, aunque eventualmente puede requerirse la exanguinotransfusión (14), cuando la fototerapia no funciona. (17).

### 1. FOTOTERAPIA:

En 1958, Cremer y colaboradores (citados por Oski, referencia 14) observaron que en niños ictericos expuestos a la luz solar disminuía la concentración sérica de bilirrubina (14,18). Posteriormente observaron que la exposición a la luz de una lámpara produjo efectos semejantes.

Desde entonces el uso de la fototerapia es común para mejorar la coloración de la piel y disminuir los niveles de bilirrubina sérica (18) pudiéndose reducir los niveles de bilirrubina de 25 a 50% (17).

El objetivo de esta modalidad terapéutica es prevenir la hiperbilirrubinemia en niños con EHRN de moderada gravedad y evitar el "rebote" que aparece después de la exanguinotransfusión (23)

Indicaciones: la fototerapia se aplica a los recién nacidos a término cuyo nivel de bilirrubina alcanza:

10 mg/dl	a las 12 horas de vida
12 mg/dl	a las 18 " "
14 mg/dl o más	a las 24 " "
15 mg/dl o más	después de las 24 horas

Las indicaciones anteriores pueden variar dependiendo del peso, edad y concentración sérica de bilirrubina que presente el neonato (22)



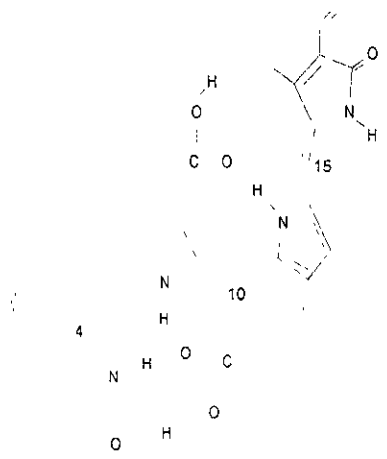


# ISOMERIZACIÓN CONFIGURACIONAL

Cuando la bilirrubina natural (4Z,15Z) absorbe un fotón de luz, se lleva a cabo una reacción fotoquímica donde probablemente uno de los enlaces dobles (C=C) pasa a ser enlace simple (C-C) y continúa rotando por el anillo exterior para finalmente llegar a la reconversión del doble enlace.

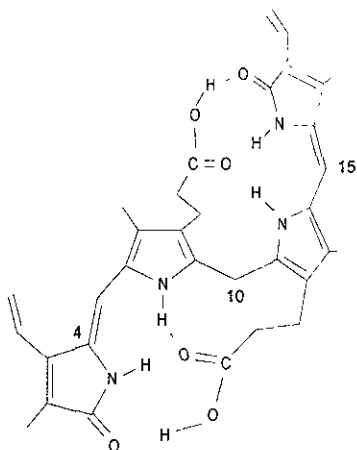
Esto permite alterar la disposición de los grupos químicos de Z a E: Esta reacción química no cambia el número ni tipo de átomos de la molécula de bilirrubina y solamente permite el cambio de posición, por tal motivo al producto obtenido se le denomina isómero configuracional de bilirrubina. Como la bilirrubina tiene dos enlaces dobles que pueden isomerizarse (posición 4,5 y 15,16), cada enlace doble puede tener una configuración Z o E, teniendo como resultado cuatro posibles isómeros configuracionales siendo: 4Z,15Z (forma natural), (4Z,15E), (4E,15Z) y (4E, 15E). Figuras 4 A y 4 B.

FIGURA 4 A  
ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA BILIRRUBINA (4Z,15E)



Fuente: (19).

FIGURA 4 B  
ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE LA BILIRRUBINA (4Z,15Z)

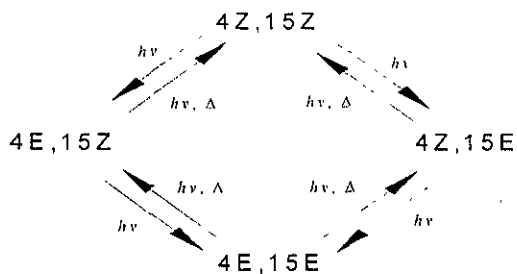


Fuente: (19)

La configuración E puede ser reversible a Z por medio de la absorción de un fotón o por calentamiento (19).

Lo anterior lo podemos esquematizar en la reacción total, representada en la Figura 5.

FIGURA 5  
ISOMERIA CONFIGURACIONAL DE LA BILIRRUBINA (REACCIÓN TOTAL)



Fuente: (19).

Propiedades de los isómeros configuracionales. Todos los isómeros E de la bilirrubina son más hidrosolubles que la bilirrubina natural (4Z,15Z). Los isómeros (4Z,15E) y (4E,15Z) son de polaridad intermedia. Estos isómeros E de bilirrubina se revierten espontáneamente si se encuentran en la obscuridad .

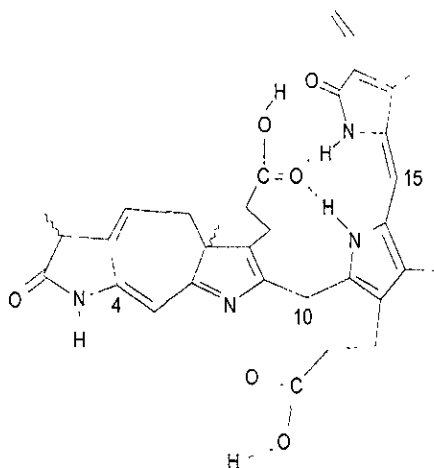
El isómero más estable es el (4Z, 15Z).(19).

## ISOMERIZACIÓN ESTRUCTURAL

La isomeria estructural de la bilirrubina es el resultado del cambio de posición de átomos, donde el grupo vinilo (-CH=CH<sub>2</sub>) se fija al anillo pirrólico, formando una estructura con un anillo de siete miembros. A esta molécula se le conoce como lumirrubina (19) Figuras 6 A y 6 B.

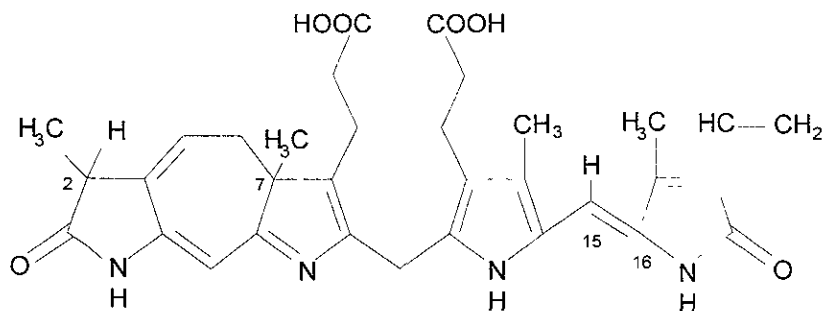
### FIGURAS 6 A Y 6 B

LUMIRRUBINA: FOTOPRODUCTO DE LA REACCIÓN DE ISOMERIZACIÓN ESTRUCTURAL



6 A. Lumirrubina, modelo tridimensional

Fuente: (19).



6 B. Lumirrubina, modelo lineal.

Fuente: (19).

La lumirrubina tiene dos centros quirales (átomos de carbono a los cuales se fijan cuatro grupos diferentes) en los carbonos 2 y 7: por lo que no hay una lumirrubina simple, sino cuatro posibles lumirrubinas y no se sabe a ciencia cierta cual de las cuatro es la que se forma en vivo (19).

## EXCRECIÓN DE LOS FOTOPRODUCTOS

La excreción de los productos de la fototerapia en neonatos ictericos se lleva a cabo a través de las vías urinarias y biliares (19).

Se cree que la lumirrubina es el fotoproducto más importante excretado en los neonatos (19,22) y la reacción es irreversible (19). Aunque la lumirrubina 4Z, 15E se forma mas rápidamente, su excreción es mucho mas lenta (si es que se excreta). (19).

Al aumentar la intensidad de la fototerapia, disminuirá la concentración de bilirrubina sérica, (pero no de isómeros configuracionales) (19).

## TIPOS DE LUZ: BLANCA, VERDE, AZUL.

Es importante saber el color de la luz que se va a utilizar, ya que ciertos colores de luz (o longitudes de onda) pueden ser absorbidos por la bilirrubina. La bilirrubina es un pigmento amarillo y solamente pueden absorberse luces violeta, azul y alguna luz verde (19).

### LUZ BLANCA:

Esta luz es la mas utilizada, su  $\lambda$  va de los 400 a 470 nm (23). Cuando se utiliza luz blanca (de amplio espectro), solamente una fracción de esta luz actúa sobre la bilirrubina (19). Favorece las reacciones de fotooxidación y de isómeros configuracionales (que forman moléculas reversibles) (23). Su efecto es limitado y por el tipo de fotoreacción que se lleva a cabo presenta “rebote” en forma más evidente (23).

### LUZ AZUL:

Su  $\lambda$  se encuentra entre los 470 y 500 nm, por lo que tiene mayor efecto de isomerización configuracional y estructural (que es la más eficaz) y hace que disminuya la concentración de bilirrubina natural disponible.

El personal que maneja fototerapia azul ha reportado trastornos temporales de visión, equilibrio y de forma aislada trastornos de personalidad (23).

### LUZ VERDE:

Su espectro de luz se encuentra alrededor de los 500 a 550 nm, en la cual se llevan a cabo fotoreacciones de isomerización estructural (isómero hidrosoluble, permanente y rápidamente eliminable por vía biliar y urinaria). No se

han reportado efectos secundarios en los neonatos ni en el personal que los maneja (23).

La absorción de bilirrubina "*in vitro*" se encuentra en la región azul verde (espectro entre 400–450 nm). Esta región se considera genotóxica, pero esta región no penetra la piel mas de 1 mm, por lo tanto no es necesario cubrir las gónadas ya que no tiene fundamento científico para hacerlo (22)

## MATERIAL Y EQUIPO

El equipo esta formado por bastidores que poseen de 8 a 10 lámparas que pueden ser de las denominadas de luz de día, blanco frío, azul, azul especial y verde. El espectro de emisión oscila entre 380 y 700 nm en las lámparas de luz de día y entre 420 y 480 nm en las lámparas de luz especial. Las más eficaces en cuanto a efecto fotooxidante de la bilirrubina son aquellas cuyo pico máximo de emisión se encuentra entre los 450 y 460 nm. (23).

## PROCEDIMIENTO

La fototerapia se aplica a niños sin ropa (17), ya que la fotoreacción del pigmento se lleva a cabo en piel (18).

Debemos proteger los ojos con gasa y malla elástica para evitar daño en la retina y colocar al niño a una distancia no mayor de 45 a 55 cm de la lámpara (23).

Aplicar la luz en forma continua y mantener una estrecha vigilancia de:

a - Temperatura: la temperatura corporal puede aumentar y es necesario ajustar el control de temperatura de la incubadora.

b.- Equilibrio de líquidos: la deshidratación por evaporación aumenta a través de la piel.

c.- La protección ocular: debemos evitar que se desprenda.

d.- Intensidad de la ictericia: puede haber mayores niveles de pigmentos en sangre de los que pudiera sugerir el color de la piel (23,17).

En casos de incompatibilidad sanguínea de moderada gravedad, se aplica hasta que los niveles de bilirrubina no conjugada lleguen por debajo de 10 mg/dl. Situación similar a los casos en que se usa inmediatamente después de la exanguinotransfusión (23).

Cuantificar los niveles de bilirrubina cada 12 h y 12 h después de haber suspendido la fototerapia, para cerciorarse de que no se presente el fenómeno de "rebote".

Efectuar controles de hematocrito durante la fototerapia para control de hemoglobina.

## EFFECTOS COLATERALES Y DESVENTAJAS

Los efectos secundarios suelen ser transitorios y suelen no ser significativos y variados:

rash, diarrea, letargo, hipocalcemia leve, deficiencia de riboflavina y deshidratación.

- Si los ojos no se cubren puede producir daño en la retina (17,18,21)
- Rash, hipocalcemia leve, letargo o ligera deficiencia de riboflavina.(14,21)
- Deshidratación: aumento de la evaporación a través de tracto respiratorio y piel (14,17).
- Pueden presentar diarrea (14,18)
- Una desventaja de la luz azul es la dificultad para valorar a niños que puedan presentar cambios de coloración de piel como la cianosis (14, 18) Por tanto los niños deben sacarse a intervalos regulares bajo luz blanca para su inspección (18).

## 2. EXANGUINOTRANSFUSIÓN

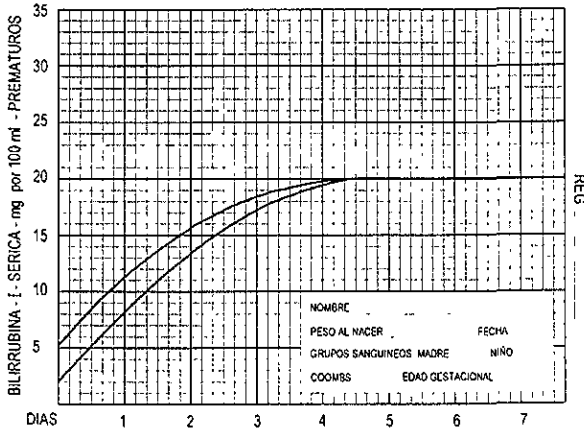
La exanguinotransfusión es un procedimiento de urgencia que tiene por objeto evitar el kernicterus (18,22) y consiste en extraer anticuerpos circulantes, eritrocitos sensibilizados y bilirrubina en circulación, además de proporcionar eritrocitos normales (18,23). Se considera que la exanguinotransfusión reemplaza el 85% de los glóbulos rojos circulantes (22) y un 50% de la concentración de bilirrubina en suero (22).

La exanguinotransfusión puede ser tratamiento de la EHRN-ABO en casos severos o que no responda a la fototerapia (17).

Existen métodos para valorar si el recién nacido necesita o no de la exanguinotransfusión, como por ejemplo:

a.- Curva de Allen y Diamond. Con ayuda de las curvas de hemólisis y apoyándose en el aumento de los niveles de bilirrubina indirecta de 0.25 mg/hora o más en niños prematuros o 0.75 mg/hora en niños a término (18). Figura 7 y 8.

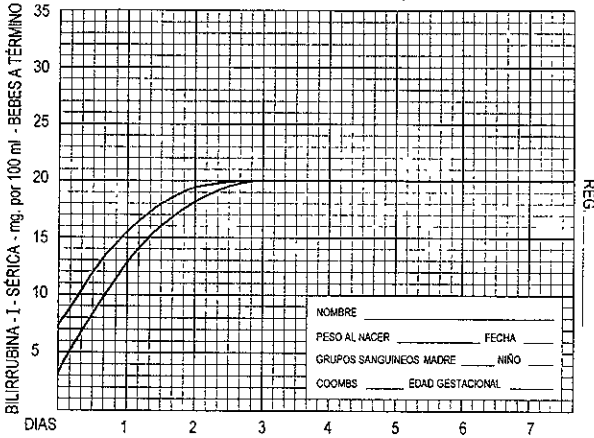
FIGURA 7  
CURVA DE ALLEN Y DIAMOND (RN PREMATURO)



Fuente: (18).



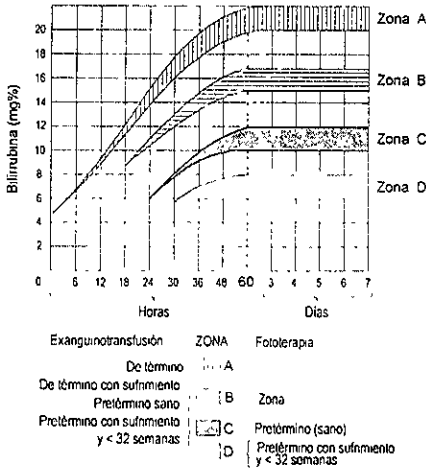
FIGURA 8  
CURVA DE ALLEN Y DIAMOND (RN A TÉRMINO)



Fuente: (18).

b.- Curvas para el tratamiento de hiperbilirrubinemia por fototerapia y exanguinotransfusión por zona, dependiendo de la concentración sérica de bilirrubina.(17). Figura 9.

FIGURA 9  
GUÍA PARA TRATAMIENTO POR FOTOTERAPIA Y EXANGUINOTRANSFUSIÓN



Fuente: (17).

Interpretación: Se procederá a realizar la exanguinotransfusión :

\*Cuando la concentración sérica se encuentre por arriba de la zona C en niños deprimidos.

\*Cuando las concentraciones de bilirrubina se encuentren por arriba de la zona B en niños graves a término y niños pretérmino aparentemente sanos.

\*Cuando niños a término sobrepasen la zona A. (17).

Debemos tener presente que no existen niveles específicos de bilirrubina que se consideren seguros o dañinos, ya que existen factores de riesgo que modifican la permeabilidad de la membrana hematoencefálica y aumentan la concentración de bilirrubina libre, por ejemplo: irradiación, traumatismo, tumores, acidosis, etc. (22).

## TIPO DE SANGRE Y VOLUMEN A UTILIZAR EN LA EXANGUINOTRANSFUSIÓN

Mientras se realizan los trámites administrativos para llevar a cabo la exanguinotransfusión se deberá aplicar fototerapia (23).

El volumen requerido para exanguinar deberá calcularse a partir del peso del niño: 160-180 ml/K de peso o bien, dos volúmenes sanguíneos (vol. sanguíneo= 85 ml/K), teniendo cuidado de no exceder de 500 ml (18).

La sangre debe colectarse en una bolsa que contenga ACD (solución ácida de citrato dextrosa) (18) o CPDA. La sangre colectada no debe de tener mas de 72 horas de extraída (18,23), para evitar el peligro de acidosis e hipercalcemia (18).

Sangre a utilizar. Deberá prepararse sangre reconstituida con concentrado eritrocitario (CE) "O" del mismo Rh del producto con plasma AB, A o B dependiendo del tipo sanguíneo del paciente (23).

## TÉCNICAS DE TRANSFUSIÓN DE INTERCAMBIO

- 1.- Es importante retirar del refrigerador la unidad de sangre a utilizar por lo menos una hora antes de su aplicación. El calentamiento muy rápido de la sangre puede deteriorar a los eritrocitos (17).
- 2.-El tiempo de realización de la técnica varía de 60 a 90 minutos. Debe incorporarse la sangre lentamente, ya que permite una mayor difusión de bilirrubina en espacios vasculares y facilita al niño metabolizar el citrato incorporado a la sangre (evitando una carga ácida).
- 3.- Monitorizar la presión arterial y venosa (17).
- 4.-Al inicio y al término de la exanguinotransfusión realizar (por micrométodo) determinaciones de hematocrito y bilirrubina (17). Los capilares para la determinación de bilirrubina deben protegerse de la luz (18).
- 5.- Realizar un minucioso registro de signos vitales y volúmenes intercambiados (volumen de sangre extraída e inyectada), así como temperatura corporal (17, 23) y condiciones generales (23).
- 6.- En niños prematuros administrar (0.5 a 1 ml) de gluconato de calcio al 10 % por cada 100 ml de sangre (17, 23). En caso de niños a término no es necesario administrar el gluconato (23). El efecto del calcio es disminuir irritabilidad general e irregularidades cardíacas (17). Una inyección muy rápida hace trabajar lento al corazón (17).
- 7.- Antes de utilizarse la sangre del donador debe de realizarse las siguientes pruebas de laboratorio: grupo sanguíneo y Rh, hemoglobina, hematocrito, pH y niveles de potasio (18).

## PROCEDIMIENTO

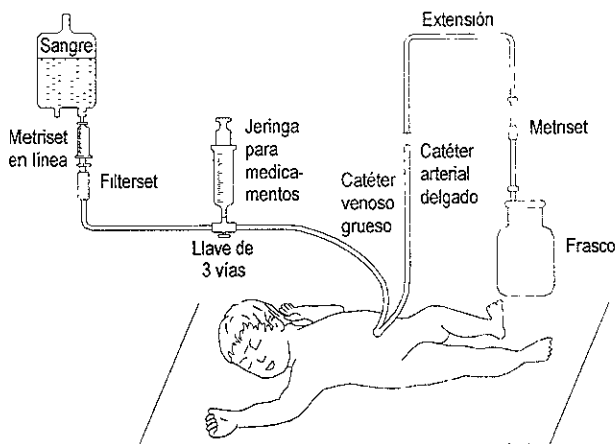
- 1.- Fijar al recién nacido con tela adhesiva en sus miembros (superior e inferior).
- 2.- Realizar lavado quirúrgico en el área umbilical del recién nacido.
- 3.- Colocar campos estériles.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

- 4.- Cateterizar vena y arteria umbilical ( introducir de 5 a 7 cm. No más).
- 5.- Instalar el equipo de la técnica de frasco de vacío. (Si no se tiene, colocar la llave de tres vías a una jeringa, para extraer la sangre de la arteria umbilical).

Figura 10.

Figura 10  
DIAGRAMA PARA EXANGUINOTRANSFUSIÓN



Fuente: (23).

6.-De acuerdo al peso del paciente se pueden tomar alícuotas entre 5, 10 y 20 ml y regular el goteo a 120 gotas/minuto (de entrada a la vena) y 120 gotas de salida por la arteria. Se deben cambiar estos parámetros en niños con insuficiencia respiratoria grave o con cardiopatía congénita, a los cuales se regulará el goteo a 80 gotas/minuto.

7.- Al término del recambio se administrará el volumen de sangre que se extrajo al inicio del procedimiento.

8.- Posteriormente realizar una sutura y extraer los catéteres, al mismo tiempo que se presiona el ombligo para cerrarlo. Enviar las puntas de catéter a laboratorio para realizar cultivo.

9.- En caso de que los niveles de bilirrubina indirecta (preexanguinotransfusión) sean mayores a 30 mg/dl , no se debe retirar el catéter de la arteria umbilical (dejarlo con solución salina heparinizada) y retirar el catéter de la vena.

10.- Si el procedimiento se realizó en condiciones estériles, no es necesario aplicar antibióticos.

11.- Todos los datos obtenidos durante la exanguinotransfusión deben anexarse al expediente del recién nacido como por ejemplo: Vías usadas (arteria, vena o ambas), volumen recambiado, peso del paciente, tipo de sangre, frecuencia respiratoria, cardíaca, temperatura, complicaciones (si las hay), duración del procedimiento y especificar si se retiró o no el catéter (23).

## COMPLICACIONES

Las complicaciones son variadas y pueden ser las siguientes:

\*Cardíacas: Insuficiencia cardíaca por hipovolemia o hipervolemia.

Arritmia.

Bradycardia.

Paro cardíaco por pH bajo de sangre del donante (acidosis) (18,23,17).

\*Metabólicas: Hipocalcemia (probable en niños prematuros (18,23) por fijación al citrato (17).

Hiperpotasemia.

Hipercalemia (cuando se utiliza sangre vieja) (17), inyección rápida del calcio o posición defectuosa del cateter.

Hipernatremia.

Hipomagnesemia (23).

Hipoglucemia (17,23).

Acidosis (17,23)

\*Vasculares: Perforación de vasos umbilicales (18)

Embolia gaseosa o de coagulo.

Trombosis de vena porta (17,18,23).

Infarto del colon (23).

\*Hematológicos: Exceso de anticoagulante.

Trombocitopenia (18,23).

\*Infecciosas: Bacterianos (18,23) sepsis por muñón del cordón infectado o de uso de equipo contaminado (17)

Hepatitis (18,23)

Colangitis (18).

Paludismo (23).

\*Otros:

Viscerales: enterocolitis necrosante con perforación intestinal (18).

Destrucción de glóbulos rojos por manipulación (23)

Hipotermia (17,23).

Aumento de la viscosidad sanguínea o escalofríos por sangre fría (17).

Las complicaciones anteriores no son frecuentes y solamente se presentan en el 1% de los casos (17).

### 3. OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO

#### METALOPORFIRINAS

La protoporfirina estaño (SnPP), mesoporfirina IX (SnMP), protoporfirina zinc (ZnPP), mesoporfirina zinc IX (ZnMP), deuteroporfirina zinc 2,4 bis glicol (ZnDPGB) y la protoporfirina cromo IX (CrPP), son un grupo de metal porfirinas que tienen un efecto inhibitorio de la hem-oxigenasa , por tanto son útiles en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia (22)

En el tratamiento par hiperbilirrubinemia por pigmentos no conjugados se han empleado fármacos que estimulan la conjugación de la bilirrubina, por ejemplo: dicofano. Y se encuentran en experimentación: el alcohol etílico, dietildicotinamida, ác Aspártico, diazepam (18)

## V. DISCUSIÓN

La EHRN-ABO es un trastorno inmunológico que se presenta en neonatos en las primeras horas de vida, donde su principal signo es la ictericia. La anemia no se presenta con frecuencia. Esta enfermedad se presenta principalmente en neonatos del grupo A, cuyas madres pertenecen al grupo sanguíneo O.

La incidencia de los casos varía y depende del tipo de población (razas) y su frecuencia genética del sistema sanguíneo ABO.

La EHRN-ABO es la que se presenta con mayor frecuencia y se considera la más benigna de todas las EHRN por incompatibilidad de grupo sanguíneo, ya que es la que menor porcentaje de complicaciones presenta. Aunque no se considere peligrosa, es muy importante realizar un rápido diagnóstico y mantener en observación al neonato y si es necesario administrar inmediatamente tratamiento, con el fin de evitar probables complicaciones como lo es el kernicterus o en casos extremos la muerte.

Para poder llegar a un correcto diagnóstico diferencial es necesario apoyarnos en pruebas de laboratorio que se realizan en Banco de Sangre, como son: grupo sanguíneo (de madre y neonato), prueba de Coombs, eluido, etc.. Y su importancia no radica solamente en el diagnóstico, sino también en el tratamiento que pudiera requerir el neonato (fototerapia y exanguinotransfusión).



## VI. CONCLUSIONES

Después de hacer una revisión exhaustiva de la Enfermedad Hemolítica del Recién podemos concluir que:

- 1.- La EHRN por incompatibilidad ABO es la más frecuente y la menos grave de todas las Enfermedades Hemolíticas del Recién Nacido.
- 2.- El mayor porcentaje de la EHRN-ABO se presenta en recién nacidos que poseen el grupo sanguíneo A y cuyas madres pertenecen al grupo sanguíneo O.
- 3.- La EHRN-ABO no puede predecirse con certeza y puede presentarse en el primogénito.
- 4.- En la EHRN-ABO no es necesario realizar titulaciones del líquido amniótico ni inducir al parto prematuro, debido a que esta enfermedad es neonatal y no fetal.
- 5.- Los anticuerpos involucrados en esta enfermedad son de la clase IgG, ya que son los únicos que pueden atravesar placenta.
- 6 - La ictericia es la principal manifestación de esta enfermedad debido al aumento en la concentración sérica de bilirrubina indirecta.
- 7.- El diagnóstico de la EHRN se realiza con el apoyo de exámenes de laboratorio: Prueba de Coombs (varia de negativa a positiva débil) y el eluido.
- 8.- La fototerapia es la terapia más utilizada en el tratamiento de esta enfermedad.
- 9.- En la EHRN-ABO son raros los casos que requieren exanguinotransfusión, de ser requerida, la sangre a utilizar es: Concentrado eritrocitario "O" del mismo Rh del niño, reconstituido con plasma AB, B o A (dependiendo del tipo sanguíneo del paciente).
- 10 - La exanguinotransfusión en la EHRN-ABO está indicada cuando la velocidad de formación de la bilirrubina es mayor a 1 mg/dl/h o es superior a 15 mg/dl en las primeras 24 horas de vida
- 11.- El kernicterus es una complicación poco frecuente en la EHRN.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Decherney AH, Pernoll ML. Diagnóstico y Tratamiento Ginecoobstétrico. Manual Moderno 7ª edición: México. 1997;Capítulo 15: 417,420.
2. Ortiz TM. Investigación e Incidencia de Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido por Incompatibilidad e Isoinmunización en el Centro Hospitalario: 20 de Noviembre. Tesis. Universidad Femenina de México. Escuela Químico Farmacéutico Biólogo 1996;1-4.
3. Leavell B, Thorup OA. Hematología Clínica. Editorial Interamericana, México. 1984,219-221.
4. Kelman GR. Fisiología un Enfoque Clínico. El manual Moderno. México. 1982; Capítulos 5 y 8: 78,226-227.
5. Rapaport SI. Introducción a la Hematología. Salvat Editores. 2ª edición.1993, Capítulo 9:146,156.
6. Stites DP. Inmunología Básica y Clínica. Manual Moderno. México 1998; Capítulos 35 y 42:498,602,715-717.
7. Ulloa AC, Ulloa JC. Hematología Básica JHG editores México. 1995;109, 116-117
8. American Academy of Pediatrics. Management of Hiperbilirrubinemia in the Healthy Term Newborn. rics. 1994;1-5.
9. López PI. Immun Mediated Hemolytic Disease of the Newborn. Transfusion Medicin UPDATE. Institute for Transfusion Medicine. 1996;1-3.
10. Radillo GA. Medicina Transfusional. Editorial Prado. 1999; Capítulo 19: 498.
11. Bello SA. Síndromes Hematológicos en Pediatría. McGraw-Hill Interamericana: México 1999; Capítulo 30:197.
12. Kelton J, Heddle N, Blajchman M. Transfusión Sanguínea. Ediciones Doyma Barcelona, España. 1986;84,89,140.
13. Robert RS. Manual de Hematología. Manual Moderno. México 1977, Capítulo 2: 42,43.
14. Oski F, Naiman L. Problemas Hematológicos en el Recién Nacido. Editorial Médica Panamericana Buenos Aires, Argentina. 1982; Capítulo 10: 343-350,352-354.

15. Behrman, Houghton P. *Enfermedades del Feto y del Recién Nacido*. Editorial Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1986; Capítulo 5: 67.
16. Shaffer, Avery ME, Taeusch W, Ballard R. *Enfermedad del Recién Nacido* Editorial Panamericana: Buenos Aires, Argentina. 1993, Capítulo 83: 809-811.
17. Babson, Pernoll, B. *Diagnóstico y Tratamiento del feto y del Recién Nacido*. Editorial Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1985; Capítulo 28: 254-260.
18. De la Torre VR. *Neonatología, Fisiología y Tratamiento*. Salvat Mexicana de Ediciones. México. 1981; Capítulo 14: 263-264,272-279.
19. Jeffry MM *Ictericia Neonatal*. *Clínicas de Perinatología vol 2*. Interamericana. México. 1990;319, 320,385-389,483-492,466-468.
20. Dodd BE, Lincoln PJ. *Inmunología de los Grupos Sanguíneos*. *El Manual Moderno*. México. 1978; Capítulo 5 y 9: 74-77, 82-83,166-169.
21. Seidel H, Rosenstein B. *Atención Primaria del Recién Nacido*. Brace Harcourt. 2ª edición España 1998, Capítulo 17: 237-240
22. Gómez GM, Danglot BC. *Temas de Actualidad Sobre el Recién Nacido*. Distribuidora y Editora Mexicana. México. 1997; Capítulo 24: 341-353.
23. Jasso L. *Neonatología Práctica*. 4a Edición. *Manual Moderno*. México, D. F 1995; Capítulo 6: 210-219.
24. McKenzie S. *Hematología Clínica*. *Manual Moderno*. México, D. F. 1991, Capítulo 12: 253-256
25. Harper RM *Bioquímica de Harper 13ª edición*. *Manual Moderno*. México. 1994; Capítulo 33: 402-405.
26. Stryer L. *Bioquímica tomo II*. Editorial Reverté. España 1995; Capítulo 28: 735-736.
27. Iovine E. *El Laboratorio en la Clínica*. Médica Panamericana. Buenos Aires 1985, Capítulo 1242-1246.
28. Miale JB. *Hematología*. Reverte Barcelona. 1985;670-671.
29. Wintrobe M, Lee R, Boggs D, Thomas B, Athenes J, Forster J. *Clinical Hematology*. Lea & Febiger. Philadelphia. USA. 1974; Capítulo 27: 908-909.
30. Linares J. *Inmunoematología y Transfusión*. Cromptip C.A., Caracas. 1986, Capítulo 1 y 5: 11,73.