

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

LA EXANGUINEOTRANSFUSION EN NEONATOLOGIA

Dr. Patricio Ventura-Juncá T.

I. INTRODUCCION

Las primeras exanguineotransfusiones (ET) fueron practicadas en 1921 (1) y la primera para el tratamiento de la eritroblastosis en 1925 (2). Lo engorroso de las técnicas usadas, así como la alta mortalidad que entrañaron estas primeras experiencias, no permitieron que este procedimiento se extendiera y rutinizara en el tratamiento de esta enfermedad. En 1947, Diamond describió la técnica del recambio sanguíneo a través de la vena umbilical, que disminuyó los riesgos y complicaciones técnicas de la ET (3,4). En un comienzo el objetivo que tuvo Diamond para el uso de la ET en la eritroblastosis fue la remoción de los anticuerpos maternos existentes en la sangre del Recién Nacido (2). Posteriormente, cuando se descubrió la relación de la hiperbilirrubinemia indirecta y el Kernicterus (5), el objetivo principal del recambio empezó a ser la prevención del daño cerebral producido por cifras altas de bilirrubina conjugada. Con este objeto, el procedimiento se extendió a todas las situaciones que en el período neonatal pueden llegar a producir cifras altas de bilirrubinemia indirecta: enfermedad hemolítica por incompatibilidad de grupo clásico, hiperbilirrubinemia por inmadurez hepática, especialmente en el prematuro, hemólisis por deficiencias enzimáticas del glóbulo rojo y algunas otras enfermedades de origen congénito (6). Fue así como la ET llegó a ser un procedimiento

casi diario en todas las Unidades de Neonatología. Posteriormente con el uso del Fenobarbital (7, 8) y de la Fototerapia, que resultaron bastante efectivos en la prevención y tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal, con excepción de la isoimmunización por el factor Rh, la ET ha vuelto a tener su principal uso en el caso de la eritroblastosis.

Si se considera el número de vidas salvadas y la prevención de secuelas neurológicas por el efecto tóxico de la bilirrubina no conjugada, este procedimiento debe considerarse uno de los adelantos más importantes en la Medicina de los últimos 50 años (9). En años recientes, se ha comenzado a usar la ET en el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (10, 11), síndrome asociado con numerosos desórdenes que pueden ocurrir en el período neonatal. Su uso ha demostrado ser más eficiente que la heparina en el control de este cuadro. Por último, la ET está también indicada cuando ha existido paso masivo de algunas drogas anestésicas de la madre al feto, por ejemplo cuando por error de técnica se inyectan las drogas usadas para anestesia regional (Lidocaína, etc.) directamente al torrente circulatorio materno.

En la presente revisión nos referiremos fundamentalmente al uso de la ET en la eritroblastosis fetal, que es donde tiene su principal aplicación. En el caso de las otras indicaciones arriba mencionadas, la técnica, riesgo y complicaciones no varían mayormente.

## II. TOXICIDAD DE LA BILIRRUBINA

En 1904, Schmorl describió un cuadro anatómopatológico en Recién Nacidos caracterizado por impregnación amarilla del cerebro, en especial de los ganglios

basales (12). Por esta razón lo denominó Kernicterus, que literalmente significa ictericia nuclear. Posteriormente, este término se identificó con el cuadro clínico de esta patología caracterizado por : ausencia de succión, vómitos, cabeza en extensión forzada, movimientos oculogiros, flaccidez o rigidez con opistótomo, convulsiones y muerte (13). La ictericia nuclear, una vez instalada, no tiene prácticamente tratamiento (14). En los sobrevivientes que dan secuelas graves consistentes en : sordera, atetosis y deficiencia mental grave (15, 16).

En 1949, Mollison y Cutbusch sugirieron la relación entre hiperbilirrubinemia y Kernicterus. Luego, en 1952 Hsia y colaboradores demostraron la relación que existía (17) entre el Kernicterus y la eritroblastosis fetal (18). La conclusión a que llegaron en su trabajo sirvió como regla general para los 15 ó 20 años que siguieron, por lo que la transcribimos textualmente : "El Kernicterus es probable en niños con concentración sérica de bilirrubina que exceda los 30 mg %, y es muy poco probable cuando la bilirrubina sérica es inferior a 20 mg %". Posteriormente otros investigadores (19) llegaron a conclusiones semejantes y de aquí nació la indicación clásica de usar el valor de 20 mg % de bilirrubina indirecta, como requisito principal para efectuar una ET en cualquier caso de hiperbilirrubinemia.

Las investigaciones en relación a la toxicidad de la bilirrubina indirecta continuaron en los años siguientes a las experiencias de Hsia, debido a que en diferentes estudios se encontró que el Kernicterus se podía producir en niños con concentraciones de bilirrubina muy inferior a 20 mg % : la mayoría de estos niños eran de muy bajo peso de nacimiento o gravemente enfermos con algún trastorno respiratorio, hipoxia y acidosis (20,21); por otro lado, se había pensado que el Kernicterus no se

producía después del período neonatal, debido a la existencia de una barrera hematoencefálica que impedía el paso de la bilirrubina al sistema nervioso central. Se pensaba que esta barrera era inmadura en el R.N. Diversas comunicaciones relataron casos de Kernicterus en niños hasta de 16 años de edad, con lo cual se puso en duda la aseveración anterior (22). Finalmente, en los últimos 6 años se demostró que el paso y la toxicidad de la bilirrubina indirecta al sistema nervioso central se producía únicamente cuando ésta no estaba unida a la albúmina sérica (23, 24, 25). En el R.N. la capacidad de ligazón de la albúmina se satura cuando la concentración de bilirrubina indirecta excede aproximadamente a los 24 mg % (26).

Hay diversos factores capaces de interferir en la unión de la bilirrubina con la albúmina y que están esquematizados en la Tabla N° 1 (27, 28, 29, 30, 31).

Estas situaciones son frecuentes en el período neonatal, especialmente en el caso de prematuros de muy bajo peso. Todos estos hechos se tienen actualmente presentes en la decisión de una ET (23).

### III. INDICACIONES DE ET TEMPRANA EN LA ERITROBLASTOSIS FETAL

ET temprana es aquella que se realiza en base a las cifras de bilirrubinemia y hemoglobina obtenida de la sangre del cordón umbilical. Su finalidad, como resulta evidente, no es tratar una hiperbilirrubinemia actual, sino que fundamentalmente corregir la anemia y prevenir una hiperbilirrubinemia potencial, retirando los glóbulos rojos sensibilizados del niño y los anticuerpos maternos del torrente circulatorio.

## T A B L A 1

## FACTORES QUE INFLUYEN EN EL PELIGRO DEL KERNICTERUS \*

	Disminu ción de la capa cidad de conjugación de albúmina	Competen cia ha cia si tios de conjugación	Aumento de la susceptibili dad celular al efecto tóxico de la bilirru bina
Prematurez	+	-	?
Hemólisis	-	+	?
Asfixia	+	-	+
Acidosis	+	-	?
Aumento de ácidos grasos no esterificados	-	+	-
Estado de alarma por frío	-	+	-
Inanición	-	+	-
Hipoalbuminemia	+	-	+
Hipoglicemia	-	+	?
Infección	+	-	?
Fármacos	-	+	-
Sexo masculino	-	-	?

+ Hay efecto  
- No hay efecto

? Se desconoce  
\* Según A.K. Brown

El uso de las cifras de cordón como factor pronóstico para predecir la gravedad de la ictericia posterior es un tema controvertido (32). Por esta razón se encuentran en la literatura criterios diversos para la indicación de la ET temprana. Algunos de estos son los presentados en la Tabla N° 2.

En la Tabla N° 2 se muestra algunos criterios de diferentes autores para la decisión de efectuar una ET temprana.

En nuestra Unidad usamos el siguiente criterio:

1. Esperamos que el Recién Nacido se estabilice en su adaptación a la vida extrauterina. Esto puede demorar 1 a 2 horas. En los casos más graves es necesario reanimar al R.N., corregir la hipoxia y acidosis, la anemia e insuficiencia cardíaca.
2. Una vez conseguido el objetivo anterior, realizamos siempre una ET, si la Hb de cordón es inferior a 12g %, o si la bilirrubina es superior a 5 mg %.
3. En los casos que la Hb de cordón está sobre los 12 g %, y la bilirrubina entre 4 y 5 mg %, evaluamos la necesidad de una ET inmediata, ponderando la historia obstétrica de la madre, la espectrofotometría del líquido amniótico y edad gestacional del R.N. Si estos antecedentes son buenos, preferimos controlar la bilirrubina cada 2 a 4 horas en las primeras horas de vida y proceder a la ET, según la rapidez del ascenso de ésta.

T A B L A 2

Autor	Hemoglobina en el cordón umbilical	Bilirrubina en el cordón umbilical (mg/100 ml)	Momento en que se efectúa la ET
Mackay (33)	12.0 ..... ó	5.0 .....	Al nacer
Brown (34)	12.0 ..... ó 14.0 (prem)	4.0 .....	En términos de minutos u horas
Dunn (35)	13.3 ..... y	3.5 .....	En término de 9 horas
Bowman (36)	10.5 ..... ó	4.0 ..... 3.5 (prem)	Lo antes posible
Walker (37)	13.0 ..... ó 13.0 a 17.7 y	4.0 ..... 2.8 ó más	Después del nac. Inmediatamente a 15 horas, según la gravedad

#### IV. INDICACIONES PARA LA ET TARDIA

Existen varias curvas que muestran el ascenso límite máximo aceptable dentro de las primeras 48 horas.

(En la Figura N° 1 mostramos la curva usada en nuestra Unidad) (22).

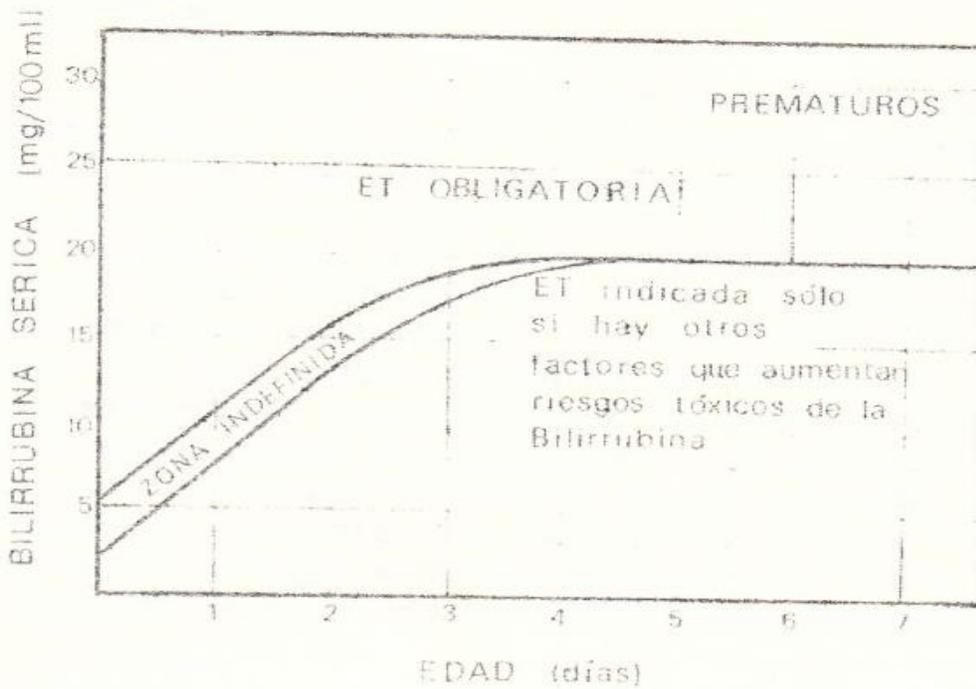
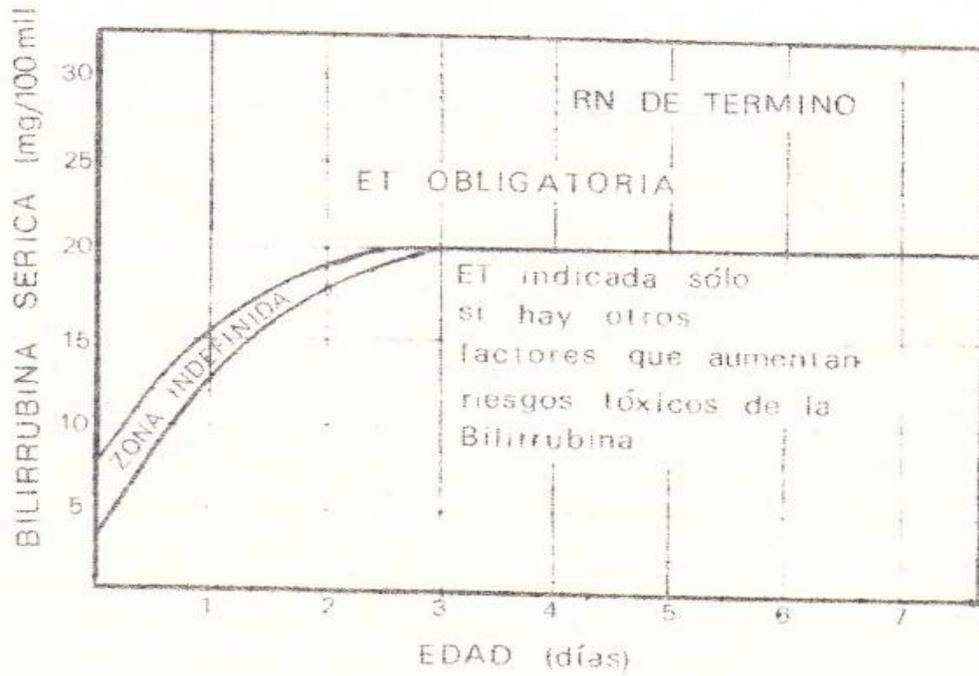
Cuando la cifra de bilirrubina sobrepasa la curva, está indicada la ET. Posterior a las 48 horas es casi unánimemente aceptable que la ET debe efectuarse cuando las cifras de Br indirecta exceden los 20 mg %, en los RNT, siempre que el niño esté en buenas condiciones y sin factores que puedan influir en la unión de la Br por la albúmina (38).

En los prematuros de 1.500 gr o menos, es útil como pauta de seguridad aceptar como cifra máxima su peso en gramos dividido por 100. Vale decir, en un promaturo de 1.400 gr, la cifra límite aceptable sería de más o menos 14 mg de bilirrubina indirecta.

Otros criterios usados con frecuencia es el de efectuar una ET si el ascenso de la bilirrubina es mayor de 0,75 a 1 mg por hora (39). Consideramos que esto es útil, siempre que este ascenso sea mantenido durante un cierto número de horas y que no coincida con el rebote normal que se produce en las horas siguientes a una ET.

El número de R.N. que requieren más de una ET en el tratamiento de la eritroblastosis varía, según distintas comunicaciones, entre un 17 a 72 % de los casos. Estas variaciones dependen de la gravedad del R.N. y de la calidad técnica y oportunidad con que se haya efectuado la ET (40, 41, 42).

FIG. N°1



## V. TECNICAS DE LA EXANGUINEOTRANSFUSION

La técnica es bastante conocida y está descrita en múltiples comunicaciones (5, 51). Se canaliza la vena umbilical con técnica de asepsia quirúrgica. Es habitualmente fácil y el ideal es lograr atravesar la vena porta y llegar a la cava inferior, a través del conducto venoso. Idealmente debería verificarse la ubicación de la punta del catéter con una radiografía. Como guía práctica, si esto no es posible, es mejor introducirlo 3 a 4 cm, para asegurarse que no quede enrollado en el seno de la porta o alguna de sus ramas. Con una llave especial de tres pasos o con dos de las corrientes se va sucesivamente retirando o infundiendo de 10 a 20 cc de sangre. Menor será la cantidad recambiada en cada alicuota, mientras más pequeño o grave esté el niño. Se calcula un recambio de 2 volúmenes, lo que equivale al peso del niño (en Kg) multiplicado por 180 (volemia estimada del R.N.: 90 ml/Kg peso). La duración ideal de todo el procedimiento se estima en alrededor de 60-90 minutos.

Al final de un recambio de dos volúmenes de sangre queda sólo  $\pm$  13 % de los eritrocitos circulantes iniciales del niño (43). La bilirrubina sérica, en cambio, baja sólo en alrededor de un 45 % de la cifra que tenía previa al recambio (42, 43). Esto depende y se explica por la intensidad de la hemólisis que haya, la cual se sigue produciendo durante el recambio y generando bilirrubina, y por el hecho que gran parte de la Br se encuentra en el espacio extravascular, produciéndose un paso permanente de ella hacia la circulación hasta llegar a un equilibrio. Este termina de producirse alrededor de 30 minutos después de finalizado el recambio, de manera tal que la Br en este momento puede llegar a cifras cercanas al 60 % de la inicial (42). El aumento de la bilirrubina después del recam

bio también está influido por la hemólisis de los eritrocitos transfundidos : prueba de esto es que en R.N. con hiperbilirrubinemia no hemolítica la necesidad de repetir la ET varía de un 7 a 49 % de los casos, según las diversas instituciones (40, 42, 44). Cabe preguntarse por qué usar 2 volemias y no 3, por qué demorarse 1 hora y no 1/2 hora ó 2 horas. Todas estas pautas tienen su razón de ser en un término medio entre los efectos benéficos de recambio y los riesgos que la técnica puede presentar. Así por ejemplo : un recambio de 3 volemias sería indudablemente más eficiente en bajar las cifras de bilirrubina, pero aumentaría en forma importante los riesgos del procedimiento (43).

La medición frecuente de la presión venosa cada 15 ó 30 minutos, y el monitoreo permanente de la frecuencia respiratoria y cardíaca son fundamentales para minimizar los riesgos de este procedimiento.

Actualmente la mortalidad de la ET en centros especializados es de menos del 1%. Sin embargo, si es realizada por personal sin experiencia, la mortalidad es mucho más alta (40, 41, 45).

No está demás recordar aspectos generales que deben siempre tenerse en cuenta : como mantener el neonato bajo una temperatura neutral y cuidar de aspirar el estómago, antes de comenzar el recambio.

#### IV. CARACTERISTICAS DE LA SANGRE USADA EN LA ET

##### a) Grupo sanguíneo

Idealmente la sangre usada debe ser compatible tanto con la sangre de la madre como la sangre del niño, debiendo realizarse las pruebas cruzadas correspondientes. De no contarse con estos recursos, debe usarse sangre Rh (-) del mismo grupo del niño. Es frecuente el caso que el grupo del RN sea A II o B III Rh (+) y el de la madre O IV Rh (-) y que se cuente sólo con sangre O IV Rh (-) para el recambio; esto no tiene peligro si la sangre del donante tiene un título bajo de anticuerpos anti-A o anti-B. También puede usarse glóbulos rojos O IV Rh (-) con plasma A II o B III Rh (+). Esta es la combinación ideal, ya que elimina problemas de una posible sensibilización por grupo clásico.

##### b) Hematocrito de la sangre utilizada

Cuando se efectúa una ET temprana y el RN presenta una anemia importante, está indicando efectuar la ET con sangre con un hematocrito de alrededor de 60 % (37, 46).

Cuando la finalidad principal de la ET es la eliminación de la bilirrubina (ET tardía), debe usarse sangre entera, ya que el recambio de la bilirrubina se realiza por la vía del plasma (42). Para estos efectos un hematocrito de  $\pm$  40 % se considera ideal. Algunos autores recomiendan la administración de albúmina humana previa o durante la ET (47,48). Esta produciría un aumento del volumen plasmático, con paso de bilirrubina del extravascular al torrente circulatorio, con lo cual la ET es más efectiva en la remo-

ción de bilirrubina y disminuye el rebote posterior (47). Esto está contraindicado en la ET temprana o en niños graves, con riesgo de insuficiencia cardíaca.

c) Edad de la sangre

Hay 3 razones por las cuales se utiliza sangre fresca, en lo posible de menos de 24 horas y no más de 48 horas: menos riesgo de hiperkalemia, que era antes una de las posibles causas de muerte súbita durante el recambio, pH menos ácido, con lo que se producen menos alteraciones del equilibrio ácido-básico y menor hemólisis de los glóbulos rojos transfundidos (49).

d) Sangre citratada versus sangre heparinizada

La sangre usada en la ET puede ser preservada con 3 tipos de anticoagulante : heparina, ACD y CPD. El tipo de anticoagulante usado y los efectos que tienen el almacenamiento de la sangre producen ciertos cambios metabólicos durante la ET, que revisaremos a continuación.

1. Sangre con ACD y CPD

La Tabla N° 3 muestra la composición de estos anticoagulantes. El CPD tiene una relación de ácido cítrico a su sal sódica más baja que el ACD, lo que resulta en un pH más alto. La sangre preservada es en CPD, tiene un pH de 7.2 al momento de la extracción y es capaz de mantener un pH de 7 por alrededor de una semana. La sangre con ACD, en cambio, tiene un pH de 7 al momento de la extracción, bajando a cerca de 6.7 en 2 a 3 días. El mayor pH y la presencia de fosfato de la solución de CPD permite que se conserven niveles normales de 2.3 DPG en el glóbulo rojo por alrededor de 7 días, facilitando la liberación del O<sub>2</sub> a los tejidos por la Hb transfundida.

T A B L A 3

## SOLUCIONES ANTICOAGULANTES DE ACD Y CPD

	ACD (75 ml)	CPD (70 ml)
Acido cítrico	600 mg	327 mg
Citrato de sodio	1.65 g	2.63 g
Dextrosa	1.68 g	2.55 g
Fosfato de sodio		222 mg

En la sangre con ACD los niveles de 2.3 DPG bajan significativamente al 4° ó 5° día, lo que puede tener importancia si se está recambiando un niño hipóxico o muy enfermo (49, 50). (Ver Transf. GR Fig. 1, 2, 3, 5, 7)

En general, cuando se está efectuando un recambio con sangre citratada, en especial con ACD, hay que tener presente que el niño está recibiendo una carga de ácido importante. Un recién nacido normal está perfectamente preparado para compensar esta situación, siempre que el recambio no se efectúe en forma más rápida que la recomendada. El citrato y el ácido cítrico son además rápidamente metabolizados, especialmente en el hígado, generándose ion bicarbonato. Por esto no es raro que al final o en las horas siguientes a la ET se produzca alcalosis moderada (51, 52).

El citrato, tanto de la sangre con ACD como con CPD, se combina con el Calcio y Magnesio iónico plasmático, produciendo una baja importante de estos cationes. A pesar de esto, es poco frecuente que se produzca tetania clínica. La administración de gluconato de Calcio no está probada que mejore significativamente los niveles de Calcio iónico, ya que sólo se ha visto una mejoría transitoria de sus niveles séricos. Por el momento parece prudente mantener la norma de administrar lentamente 0.5 a 1 cc de Gluconato de Calcio al 10 % por cada 100 cc de sangre recambiada.

El contenido en glucosa de la sangre con ACD y CPD es alto, 300 a 350 mg %, lo que produce una importante estimulación en la secreción de insulina, que puede llevar en las horas siguientes al recambio a un rebote de hipoglicemia. Si consideramos que los niños con eritroblastosis grave tienen con frecuencia hiperinsulinismo, éste es un riesgo que debe considerarse y controlarse.

## 2. Sangre heparinizada

La gran ventaja de la sangre heparinizada es que no produce las alteraciones en el Calcio iónico, electrolitos, glicemia y equilibrio ácido-básico que acabamos de describir (53, 54). Además, el corto período de preservación de la sangre con este anticoagulante exige que la sangre sea fresca. Como posibles factores adversos se ha mencionado el aumento de ácidos grasos no saturados consecuentemente a la administración de heparina, los cuales compiten con la bilirrubina por la unión con la albúmina, con lo cual podría aumentar la presencia de bilirrubina no conjugada libre, que es la que daña la célula cerebral. También existe el riesgo potencial de sangramiento que, aunque es raro, debe vigilarse. En caso de presentarse, debe usarse Sulfato de Protamina en dosis de 1 mg por cada 100 cc de sangre re-cambiada (55).

De lo expuesto, la sangre con heparina aparece como la mejor para efectuar un recambio en RN con eritroblastosis muy grave en RN muy enfermos, que pudieran tener dificultad en manejar alteraciones bioquímicas que produce la sangre citratada. En cambio, no sería teóricamente recomendable para recambios en niños sanos que tengan cifras de bilirrubina sobre 20, por el problema de los ácidos grasos no saturados.

La dificultad de obtener sangre con heparina hace necesario recalcar que la sangre preservada en CPD con menos de 48 horas es perfectamente apta para una ET en cualquiera situación, siempre que el operador tenga presente los riesgos potenciales que puede presentar.

## VII. EFFECTOS DEL RECAMBIO SOBRE LA CURVA DE DISOCIACION DE LA HEMOGLOBINA

El cambio brusco que se produce de hemoglobina fetal con mayor afinidad por el oxígeno, a hemoglobina adulta con menor afinidad por el oxígeno, provoca un desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina. Esto se traduce en una mayor entrega de oxígeno a los tejidos. Esto puede resultar beneficioso para niños hipoxémicos, pero no así en el caso de pre<sup>re</sup>maturados normales (51).

En los trabajos recientes se ha comprobado una relación significativa entre ET y Fibroplasia retrolental, la cual se explicaría por el cambio brusco de Hb fetal por adulto (57).

## VIII. COMPLICACIONES DE LA ET

En la Tabla N° 4 se esquematizan las complicaciones de la ET comunicadas en la literatura. La mayoría de ellas son poco frecuentes y algunas muy raras (58,59, 60).

El uso de una técnica correcta y por un médico experimentado disminuye a un mínimo las complicaciones graves. El problema más frecuente son las grandes variaciones de presión venosa y sistémica durante la ET. Enfatizamos la necesidad de una medición frecuente de ellas, así como el monitoreo permanente de la frecuencia cardíaca (ideal con osciloscopio), respiratoria, color y temperatura de RN.

## T A B L A 4

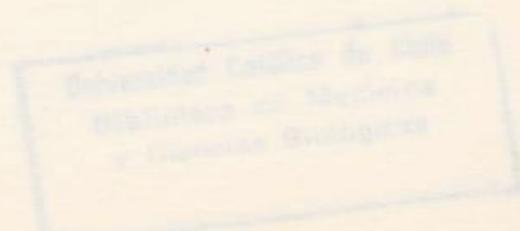
## COMPLICACIONES DE LA ET

Tipo de complicación	Problema específico
Vascular	Embolía gaseosa o por coágulos Trombosis Enterocolitis necrotizante
Cardíacas	Arritmias Insuficiencia cardíaca Paro cardíaco
Metabólicas	Hiperkalemia Hipernatremia Hipocalcemia Hipomagnesemia Acidosis Hipoglicemia
Coagulación	Sobreheparinización Trombocitopenia
Infecciones	Bacterianas Hepatitis
Misceláneas	Perforación vena o arteria umbilical Hipotermia Fibroplasia retrorenal

## B I B L I O G R A F I A

=====

1. ROBERTSON L.B.: Blood transfusion in severe burns in infants and young children.  
Cand. Med. Assoc. J. 11 : 744, 1921
2. HART A.P.: Familiar icterus gravis of the newborn and its treatment.  
Cand. Med. Assoc. J. 15 : 1008, 1925
3. DIAMOND L.K.: Erythroblastosis fetalis or hemolytic disease of the newborn.  
Proc. Roy. Soc. Med. 40 : 546, 1947
4. DIAMOND L.K.: Pediatrics 2 : 520, 1948
5. ALLEN F.H. y col.: Amer. J. Dis. Child 80 : 779, 1950
6. ODELL G.B. y col.: Exchange transfusion.  
Pediat. Clin. Norteam. 9 : 605, 1962
7. TROLLE D.: Decrease of total serum-bilirrubin concentration in newborn infants after phenobarbitone treatment.  
Lancet 2 : 705, 1968
8. VEST M. y col.: A double blind study of the effect of phenobarbitone on neonatal hyperbilirrubinemia and frequency of exchange transfusion.  
Acta Paediat. Scand. 59 : 681, 1970



9. DIAMOND L.K.: A history of jaundice in the newborn. En Bersgma D.: Bilirrubin metabolism in the newborn birth defects. Original Article Series 6 : 3, 1970
10. KARPATKIN M.: Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Pediatr. Clin. N. Amer.* 18 : 23, 1971
11. OSKI F.A., NAIMAN J.L.: In Hematologic problems of the newborn. Ed. 2, p 310  
W.B. Saunders, Philadelphia, 1972
12. DELIVORIA-PAPADOPOULOS M. y col.: *J. Pediat.* 79:898, 1971
13. ACKETMAN B.D.: *Pediatrics* 46 : 156, 1970
14. SCHAFFER-AVERY: Diseases of the newborn. (4th ed.) Kernicterus. Revised by F. Oski, p 662
15. BOGGS T.R.Jr., HARDY J.B., FRAZIER T.M.: Correlation of neonatal serum total bilirrubin concentrations and development status at age eight month. *J. Pediatr.* 71 : 553, 1967
16. HYMAN C.B. y col.: CNS abnormalities after neonatal hemolytic disease and hyperbilirrubinemia. *Amer. J. Dis. Child* 117 : 395, 1969
17. MOLLINSON P.L., CUTBUSH M.: Hemolytic disease of the newborn : criteria of serverity. *Brit. Med. J.* 1 : 123, 1949
18. HSIA D. y col.: Erythroblastosis fetalis : studies on serum bilirrubin in relation to kernicterus. *New Eng. J. Med.* 247 : 668, 1952

19. MOLLINSON P.L., CUTBUSH M.: Haemolytic disease of the newborn.  
En Gairdner D.: Recent advances in Pediatrics. N.York, The Blakiston Co., Inc. 1954, p 110
20. GARTNER, L.M. y col.: Kernicterus : High incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations.  
Pediatrics 45 : 906, 1970
21. STERN L., DENTON R.: Pediatrics 35 : 483, 1965
22. BLUMENSCHNEIN y col.: Familial nonhemolytic jaundice with late onset of neurological damage.  
Pediatrics 42 : 786, 1968
23. HART M.C., WOZNICKI W.: Criteria for exchange transfusion in the newborn.  
En "Proceedings of the Midwestern Society for Pediatric Research", 1971
24. ODELL G.B. y col.: Studies in Kernicterus II : The determination of the saturation of serum albumin with bilirubin.  
J. Pediat. 74 : 214, 1969
25. ODELL G.B. y col.: Studies in Kernicterus III: The saturation serum proteins with bilirubin during neonatal life and its relationship to brain damage at five years.  
J. Pediat. 76 : 12, 1970
26. OSTROW J.D., SCHMIDT R.: The protein-binding of  $C^{14}$  bilirubin in human and murine serum.  
J. Clin. Invest. 42 : 1286, 1963

27. ODELL G.B.: Proc. Coc. Exper. Biol. Med. 120 : 352, 1965
28. ODELL G.B.: The distribution and toxicity of bilirubin. Pediatrics 46 : 16, 1970
29. SAWITSKY A. y col.: The effect of pH on the distribution of bilirubin in peripheral blood, cerebrospinal fluid and fat tissues. J. Pediat. 72 : 700, 1968
30. MALAKA-ZAFIRIU K., STRATES B.S.: The effect of antimicrobial agents on the binding of bilirubin by albumin. Acta Paediat. Scand. 58 : 281, 1969
31. FULOP M., SANDSON J.: Clin. Sci. 33 : 459, 1967
32. WEMBERD y col.: Stanford USA indications for early exchange transfusion in patient with eritroblastosis fetalis. J. Pediat. Vol. 92, N° 5, 1978
33. MACKAY E.V.: The management of isoimmunized pregnant women with particular reference to amniocentesis. Aust. New Zealand J. Obstet. Gynaec. 1 : 78, 1961
34. BROW A.K.: Obstet. Gynec. 7 : 985, 1964
35. DUNN P.M.: The unnecessary exchange transfusion : a study of Rh hemolytic disease of the newborn. J. Pediat. 69 : 829, 1966

36. BOWMAN J.M., FRIESEN R.F.: Hemolytic disease of the newborn (erythroblastosis fetalis).  
En Gellis S.S., Kagan B.M.: Current pediatric therapy-4 Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1970 pp 405 - 411
37. WALTER W.: Haemolytic disease of the newborn.  
En Gairned D., Hull D.: Recent advances in Pediatrics. London, J.A. Churchill 1971, 4th Ed. pp 119
38. ALISON F., MARIE L.: Ann. Pediat. 13 : 115, 1966
39. ZUELZER W.W., COHEN I.: ABO hemolytic disease and heterospecific pregnancy.  
Pediat. Clin. Norteam. 4 : 405, 1957
40. BOGGS T.R.Jr., WESTPHAL M.C.R.: Pediatrics 26 : 745, 1960
41. PANAGOPOULOS G.y col.: Morbidity and mortality related to exchange transfusion.  
J. Pediat. 74 : 247, 1969
42. VALAES T.: Bilirubin distribution and dynamics of bilirubin removal by exchange transfusion.  
Acta Paediat. 52 (Suppl. 149), 1963
43. SPROUL A., SMITH L.: Bilirubin equilibration during exchange transfusion in hemolytic disease of the newborn.  
J. Pediat 65 : 12, 1964
44. CROSSE V.M. y col.: Arch. Dis. Child. 33 : 403, 1958
45. WELDON V.V., ODELL G.B.: Pediatrics 41 : 797, 1969

46. CALLADINE M. y col.: Acid-base changes following exchange transfusion with citrated blood.  
Arch. Dis. Child. 40 : 626, 1965
47. COMLEY A., WOOD B.: Albumin administration in exchange transfusion for hyperbilirrubinemia.  
Arch. Dis. Child. 43 : 151, 1968
48. ODELL G.B. y col.: Administration of albumin in the management of hyperbilirrubinemia by exchange transfusion.  
Pediatrics 30 : 163, 1962
49. DELIVORIA- PAPAPOPOULOS M. y col.: J. Pediat. 79:898, 1971
50. PIERSON W.E. y col.: The effects of buffered and non-buffered ACD blood on electrolyte and acid-base hemostasis during exchange transfusion.  
Pediatrics 41 : 802, 1968
51. MAISELS M.J., LI T.K., PIECHOCKI J.T., WERTHMAN M.W.: The effect of exchange transfusion on serum ionized calcium.  
Ped. Res. 5 : 412, 1971
52. SCHIFF D., CHAN G., STERN L.: Pediatrics 48 : 139, 1971
53. MAISELS M.J. y col.: Effect of exchange transfusion on serum ionized calcium.  
Pediat. Res. 5 : 412, 1971
54. SCHIFF D. y col.: Metabolic effects of exchange transfusion.  
J. Pediat. 78 : 603, 1971

55. BROWN A.K., ZUELZER W.W.: J. Clin. Invest. 37 : 332, 1958
56. DELIVORIA-PAPADOPOULOS M. y col.: J. Pediat. 79:898, 1971
57. ADAMKIN D. y col.: Non hyperoxic retroental fibro -  
pasia.  
Pediatrics 60(6) : 828-830, 1977
58. HARDY J.D., SAVAGE T.R., SHIRODARIA C.: Intestinal per -  
foration following exchange transfusion.  
Amer. J. Dis. Child. 124-136, 1972
59. TOULOUKIAN R.J., KADAR A., SPENCER R.P.: Gastrointes -  
tinal complications of neonatal umbilical venous ex -  
change transfusion. A clinical and experimental study.  
Pediatrics 51 : 36, 1973