
ERITROBLASTOSIS FETAL

Gustavo Esteban Salmoral, Adrián Federico Antunovic, Oscar Hernán Reyes
Dr. Edgardo Lionel Reguera

Resumen

La **eritroblastosis** o **Enfermedad hemolítica del Recién Nacido** se trata de una anemia hemolítica del feto o del recién nacido, causada por transmisión transplacentaria de anticuerpos específicos de la madre contra la membrana eritrocitaria fetal generalmente secundaria a una incompatibilidad entre el grupo sanguíneo de la madre y el del feto. Cuando los glóbulos rojos fetales cruzan la placenta pueden estimular la producción de anticuerpos maternos contra aquellos antígenos fetales no heredados de la madre y considerados, por lo tanto, como extraños.

Las manifestaciones clínicas más importantes son anemia, ictericia y hepatoesplenomegalia, la sobrecarga de bilirrubina circulante puede producir desde cuadros leves hasta la forma más grave de encefalopatía bilirrubínica (Kernicterus).

Para el manejo de ésta enfermedad, se cuenta con procedimientos diagnósticos y terapéuticos muy variados, entre los cuales se destacan la espectrofotometría del líquido amniótico, las transfusiones intrauterinas y las exanguinotransfusiones.

En algunos países la isoinmunización sistemática de las madres Rh (-) ha producido una disminución de la incidencia a cerca del 1%.

Palabras claves: Incompatibilidad ABO y Rh. Eritroblastosis fetal. Enfermedad Hemolítica. Recién nacido. Kernicterus. Hidrops fetalis.

Summary

The erythroblastosis or Hemolytic disease of the newborn is an haemolytic anemia of the fetus or of the newborn, caused by transplacentally broadcast of specific antibodies of the mother against the fetal red blood cell's membrane generally secondary to an incompatibility between the blood group of the mother and that of the fetus. When the fetal red corpuscles cross the placenta they can stimulate the production of maternal antibodies against those fetal antigens done not inherit of the mother and you considered, therefore, as strange. The most important clinical demonstrations are anemia, jaundice and hepatosplenomegaly, the overload of bilirubin circulating can produce since light cases to a seriously form of bilirubin encephalopathy (Kernicterus). For the management of this illness, counts on themselves very various therapeutic and diagnostic procedures, among which the espectrofotometry of the amniotic liquid, the intrauterine transfusions and the blood exchange are emphasized. In some countries the systematic isoinmunization of the mothers Rhesus (-) has produced a decrease of the incident to near the 1%.

Keywords: Incompatibility ABO and Rhesus. Fetal erythroblastosis. Hemolytic disease. Newborn. Kernicterus. Hidrops fetalis.

INTRODUCCION

La **eritroblastosis** o **Enfermedad hemolítica del Recién Nacido** (EHRN) se trata de una anemia hemolítica del feto o del recién nacido, causada por transmisión transplacentaria de anticuerpos específicos de la madre contra la membrana eritrocitaria fetal generalmente secundaria a una incompatibilidad entre el grupo sanguíneo de la madre y el del feto.¹⁻⁶

Esta enfermedad llamaba poderosamente la atención a Coombs, Race y Mourant, quienes no se explicaban la muerte fetal intrauterina o la muerte neonatal de pacientes quienes compartían con sus madres el mismo grupo sanguíneo. Al descubrirse el sistema Rh el panorama se les fue aclarando pues las madres carecían del antígeno, que lo poseían el padre y el recién nacido muerto.⁷

El diagnóstico preciso de la enfermedad hemolítica fue realizado por Coombs, Race y Mourant en 1945 al descubrirse el **test de antglobulina humana**. Descubrimiento que hizo posible el diagnóstico prenatal y el diagnóstico

más o menos acertado de la EHRN. A pesar de los avanzados y complejos estudios serológicos que en la actualidad se le realizan a las pacientes embarazadas, persiste un riesgo potencial de formación de anticuerpos en todas aquellas pacientes con incompatibilidad materno-fetal.¹

Objetivos. El objetivo de este trabajo es revisar la bibliografía para ampliar el campo de conocimiento en lo referente a la EHRN y actualizar la información en cuanto a la etiología, clínica, diagnóstico y tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Para la realización de éste trabajo se utilizó bibliografía clásica de clínica médica, hematología, inmunohematología y pediatría. También se recurrió a la búsqueda de información disponible en internet utilizando buscadores como "google" y principalmente "pubmed" para acceder a la base de datos **MEDLINE** (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), las páginas a las que tuvimos acceso son **New England Journal of Medicine** (<http://content.nejm.org>) y **Journal**

of the American Medical Association (<http://jama.ama-assn.org>), para la traducción recurrimos al traductor electrónico “**Freetranslations**” disponible en: <http://ets.freetranslation.com>, las palabras clave fueron: incompatibilidad ABO y Rh. Eritroblastosis fetal. Enfermedad Hemolítica. Recién nacido. Kernicterus. Hidrops fetal.

DESARROLLO

En la enfermedad hemolítica por Rh el papel del anticuerpo anti-Rh fue aclarado en 1941 por Levine y Katzin, casi todos los casos de eritroblastosis fetal son debido a incompatibilidad ABO o incompatibilidad Rh (o anti-D), solo el 2 % se debe a grupos menores tales como: C, c, E, e, Kell, Duffy, etc.^{2, 5, 8-10}

La frecuencia del genotipo Rh (-) varía en los diferentes grupos raciales. Es alta en los blancos (15%), baja en los negros (5%) y prácticamente inexistente en los orientales. La frecuencia de incompatibilidad de parejas por Rh (+) es relativamente alta con respecto a los casos de Rh (-), en relación de 8:1.²

La mayoría de los conocimientos actuales sobre el proceso de inmunización feto-materna se deben a los estudios efectuados en la enfermedad hemolítica por anti-Rh. La mayor parte de los compromisos fetales importantes se han observado en éste tipo de incompatibilidad, mucho más que los producidos por otros sistemas sanguíneos incluyendo los clásicos, en los cuales es excepcional observar compromiso fetal de consideración.^{1, 5}

Cuando los glóbulos rojos fetales cruzan la placenta pueden estimular la producción de anticuerpos maternos contra aquellos antígenos fetales no heredados de la madre y considerados, por lo tanto, como extraños.⁷ La respuesta con la formación del anticuerpo correspondiente depende, como otros factores, del poder inmunógeno del antígeno, del volumen eritrocitario sensibilizante y de la capacidad de respuesta del organismo materno. El factor Rh tiene un gran poder antigénico y el volumen de sangre capaz de inmunizar se ha estimado en, por lo menos 0,25 mm³ si existe concomitantemente compatibilidad de grupos clásicos. Cuando los grupos clásicos son compatibles, la frecuencia de inmunización al factor Rh disminuye, ya que las aglutininas naturales del sistema ABO eliminan los glóbulos rojos positivos (+) de la circulación impidiendo la inmunización.¹

La enfermedad hemolítica por Rh es rara (1%) en el primer embarazo que involucre a un feto Rh (+), pero la probabilidad de tener un feto afectado aumenta con cada embarazo siguiente, el primer embarazo generalmente se caracteriza por la sensibilización materna a los glóbulos rojos fetales.^{2, 3, 5, 11}

La respuesta inicial de anticuerpos en la madre consiste en la producción de Ig M anti-D, una aglutinina salina; seguida de la producción de Ig G anti-D que se demuestra con la reacción indirecta de antiglobulina (Coombs). Como solo el anticuerpo Ig G atraviesa la placenta, la cuantificación de este anticuerpo proporciona la mejor medida serológica del significado clínico de la sensibilización materna.^{2, 3, 15}

En el feto, la absorción de este anticuerpo por los glóbulos rojos, da como resultado una reacción de antiglobulina directa positiva (Coombs +).³

Signos y sintomatología clínica

Las manifestaciones clínicas más importantes son anemia, ictericia y hepatoesplenomegalia en los lactantes no tratados por encefalopatía bilirrubínica (kernicterus).^{7, 12}

Las consecuencias de la enfermedad oscilan entre la muerte y un proceso hemolítico escasamente perceptible. Las diversas manifestaciones clínicas son todas independientes en el sentido de sus génesis y en la severidad de su expresión clínica.⁷

En la siguiente tabla se analizan los principales signos y síntomas de la EHRN:^{1, 4, 7, 13}

SIGNO O SINTOMA	OBSERVACIONES
Anemia	De predominio macrocítico. Con policromatofilia. Reticulocitosis elevada. Eritroblastemia de amplio espectro (desde eritroblastos basófilos hasta ortocromáticos). Se puede acentuar en las horas siguientes al nacimiento.
Leucocitos	Leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda (con promielocitos, mielocitos y metamielocitos).
Plaquetas	Normales. En las formas muy graves pueden estar disminuidas, con manifestaciones clínicas (púrpura trombocitopénica).
Ictericia	Aumenta rápidamente después del nacimiento. Es de tipo indirecto. Si la bilirrubinemia directa sobrepasa los 3 mg/100 ml, indica compromiso hepático.
Edema	Es propio de las formas muy graves, en las que puede llegar a la anasarca. Se acompaña de hipoalbuminemia y está agravada por insuficiencia cardíaca congestiva.
Visceromegalia	Hepatoesplenomegalia de grado variable, a veces muy acentuadas. Se debe principalmente a hematopoyesis extramedular y a insuficiencia cardíaca congestiva.
Acidosis	Se presenta en las formas graves, con distress respiratorio e hipoglicemia. Favorece el daño neurológico de la hiperbilirrubinemia indirecta.

La diversa participación de la semiología mencionada en la tabla permite describir los siguientes síndromes clínicos.¹

Hidrops fetal y prehidrops:

Se acompañan frecuentemente de polihipdramnios, la anemia fetal es severa, el líquido amniótico obtenido por punción transparietoabdominal revela ictericia de intensidad variable. Es frecuente la presencia de edema generalizado y visceromegalias, inclusive cardiomegalia y hepatomegalia.^{1, 12}

Es aspecto físico del niño es característico, presenta facie voluptuosa, está edematoso, con palidez generalizada, el cuello es corto, abdomen abultado y las piernas hinchadas, separadas y en semiflexión (aspecto de buda), en el torax se suele comprobar hidrotórax.^{1, 6}

Síndrome icterico-anémico:

Se lo observa en el período post natal inmediato y es la forma más frecuente de la isoimmunización al factor Rh (60-70% de los casos). La ictericia es rápidamente progresiva y puede poner en peligro la integridad del SNC del recién nacido ya que las hiperbilirrubinemias indirectas muy elevadas son responsables del cuadro neurológico denominado "kernicterus" o "impregnación nuclear".^{1, 6}

Diagnóstico

Debe realizarse la determinación del grupo ABO, factor Rh e investigación de anticuerpos (Coombs indirecta) a todas las pacientes en su primer visita prenatal. En las pacientes Rh (-) no sensibilizadas se indica repetición de anticuerpos anti-D entre las 24-28 semanas de gestación, a menos que el padre biológico sea Rh (-).⁵ El diagnóstico serológico se consigue mediante técnicas de detección e identificación de anticuerpos irregulares, alrededor del tercer mes de embarazo.¹⁴

El método más eficaz para valorar con precisión el grado de afección fetal es el estudio espectrofotométrico del líquido amniótico obtenido por amniocentesis repetidas (entre las semanas 28 y 32 de gestación). Representa un índice pronóstico de gran fidelidad pues traduce

la cantidad de bilirrubina amniótica, reflejo a su vez del grado de hemólisis y, por consiguiente, de las cifras de hemoglobina en sangre del cordón. Liley (1961) elaboró una gráfica pronóstica (fig.1)¹⁵ y dictó pautas de tratamiento según el grado de afección.^{1, 7-15}

Actualmente se está introduciendo el uso de la medición de la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media del feto mediante la ecografía con Doppler, este método es incruento y se basa en el aumento de la velocidad de dicho flujo cuando disminuye la viscosidad sanguínea, producto de la anemia.¹⁰

Tratamiento

El manejo óptimo de la madre sensibilizada y de su hijo Rh (+) requiere cuidados prenatales y postnatales continuos de ambos, por un equipo de obstetras, pediatras y hematólogos. Mientras que los **cuidados prenatales** se centralizan en el diagnóstico y tratamiento de la anemia severa y del hidrops fetal, que constituyen las dos amenazas más importantes de la vida fetal, el **cuidado postnatal** se refiere principalmente a la prevención del daño producido por la hiperbilirrubinemia y por la anemia severa del lactante; y a la supresión de la producción de anticuerpos anti-Rh en la madre.⁷

Manejo prenatal: En ésta etapa se pueden adoptar distintas conductas a partir de consideraciones generales como ser el orden de nacimiento del niño, la historia materna (en lo referente a embarazos previos, transfusiones, etc.), pruebas serológicas (incluyendo titulación de anticuerpos maternos y cigotividad Rh del padre) y exámenes del líquido amniótico.^{1, 7} Sin embargo, el estudio más importante es la **espectrofotometría del líquido amniótico** ya que con éste se puede diagnosticar el compromiso y el pronóstico fetal, y determinar así la terapéutica más adecuada, por medio de la gráfica de Liley.^{1, 7, 10, 15} (Fig1)¹⁵

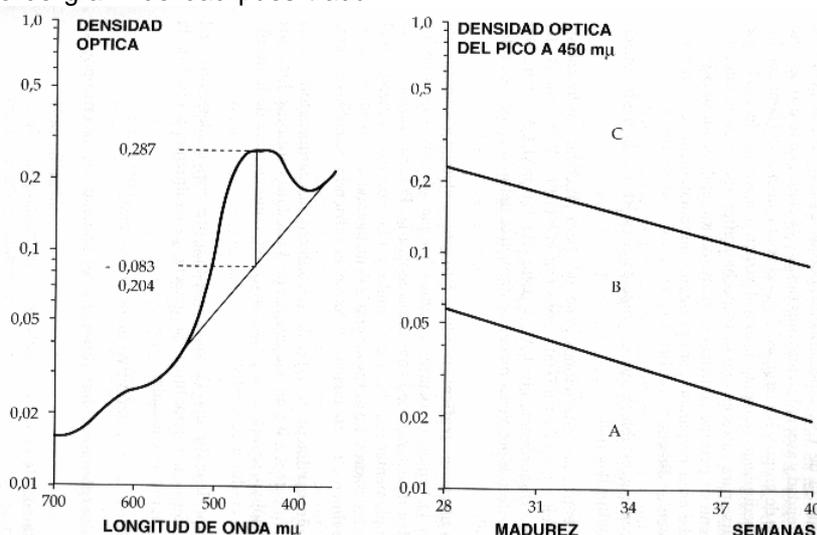


Fig. 1. Espectrofotometría de líquido amniótico (izquierda) y gráfica de Liley (derecha).

En el líquido amniótico obtenido por amniocentesis se mide la densidad óptica (DO) mediante espectrofotometría, en un rango que va de 300 a 700 miliu de longitud de onda (LO). Se dibuja una curva espectrofotométrica en un gráfico en que la abscisa representa la LO, y la ordenada, la DO. (Fig1)¹⁵ En la enfermedad hemolítica aparece un pico a los 450 mu de LO, que corresponde a la bilirrubina. A mayor elevación de ese pico, mayor es la gravedad de la hemólisis fetal. La diferencia de DO entre la lectura obtenida a 450 mu y la considerada normal para esa edad de embarazo (línea recta entre puntos obtenidos a 375 y 550 mu en la espectrofotometría de la fig. 1), da un valor (delta DO) que se traslada a la **gráfica de Liley**, donde la abscisa corresponde a la edad gestacional en semanas, y la ordenada al delta DO (Fig1)¹⁵, ésta gráfica se halla dividido en 3 zonas (A, B y C).¹⁵ De acuerdo a esto:^{1, 7, 10, 15, 16}

- Los valores que quedan en la zona baja (A) indican buen pronóstico y la conducta de tratamiento debe ser expectante y de control, pues puede tratarse de un feto Rh negativo o, en caso de ser Rh positivo, de un proceso hemolítico leve.
- La zona media (B) indica un riesgo intermedio cuyos valores deben controlarse estrechamente para determinar la conducta a seguir.
- Valores que quedan en la zona superior (C) traducen un trastorno serio cuya evolución hacia la anemia grave prehidrópica o franco hidrops es inminente y, según la edad gestacional, deben considerarse las transfusiones intrauterinas y/o la anticipación del parto.

Nos referiremos brevemente a los posibles procedimientos en ésta etapa:

Anticipación del parto: Cuando el parto precoz no está indicado por otras razones, la inducción pretérmino, aproximadamente a las 38 semanas de gestación, ofrece algunas ventajas importantes, incluyendo la posibilidad de formar un equipo bien preparado, cosa que sería más difícil durante un parto espontáneo en medio de la noche.⁷

En los niños más severamente afectados, el parto prematuro se induce a las 34 semanas para disminuir la incidencia de muertes fatales debidas a la anemia. Con una edad gestacional menor, la inducción no puede salvar al feto ya que el riesgo de muerte por causas relacionadas con la prematuridad es muy considerable. La decisión de proceder a efectuar una inducción precoz se basa primariamente en los resultados de la amniocentesis y, en menor grado, en la historia previa y los títulos de anticuerpos.⁷

Transfusión intrauterina: Su objetivo es mantener viable un feto cuyas expectativas de llegar vivo al final del embarazo son reducidas. Los detalles técnicos del procedimiento son complejos, como información general diremos que se trata de puncionar la pared abdominal bajo anestesia local con una aguja larga, al llegar a la cavidad ovular se inyecta una sustancia radioopaca que sirve para delimitar la placenta y detectar signos de hidropesía fetal, y como el feto deglute la sustancia opaca se visualizan las asas intestinales, permitiendo la localización de la cavidad peritoneal del feto. Localizada ésta, se avanza la aguja hasta introducirla en la cavidad peritoneal fetal. Se introduce un catéter largo por medio de la aguja, por el cual se inyectan unos 100 ml de sangre O Rh (-), desplasmatizada. Se administran antibióticos en la cavidad peritoneal del feto y en la cavidad amniótica, y a la madre por vía general. La sangre introducida en la cavidad peritoneal se reabsorbe por vía linfática en óptimas condiciones, sin efectos secundarios locales. El intervalo entre las transfusiones varía entre una y tres semanas.^{1,7}

Manejo posnatal: Luego del nacimiento, las medidas terapéuticas habituales se basan en tres mecanismos de acción: eliminación de la bilirrubina por vías alternativas de excreción (luminoterapia); remoción mecánica de la bilirrubina y anticuerpos (exanguinotransfusión), y aceleración de la eliminación por vía fisiológica (inductores enzimáticos).¹³ La luminoterapia es muy útil en casos leves y existe una gráfica que relaciona las horas de vida con la bilirrubina y delimita el valor por encima del cual está indicada la exanguinotransfusión.^{5,14}

Luminoterapia: Este método se basa en la capacidad que tiene la luz de actuar sobre la bilirrubina a nivel de la piel. La bilirrubina es una de las pocas moléculas en el ser humano que es fotorreceptora (absorbe la luz). Cuando recibe cierta cantidad de luz entra en un estado de excitación fotoquímica y se produce entonces, por diferentes vías, su transformación en otros fotoproductos que, a su vez, pueden someterse a otras fotorreacciones. No se sabe si la luminoterapia desintoxica al organismo de bilirrubina, pero sí es seguro que la transforma en otros pigmentos, presumiblemente menos tóxicos.¹³

Algunas de las recomendaciones actuales son:¹³

- El Recién nacido debe tener expuesta toda su piel a la luz (no debe estar con pañales).
- La luminoterapia no es causa de interrupción de la lactancia.

- Se debe aumentar el aporte hídrico en aquellos recién nacidos que presenten disminución de peso de más del 10% con respecto al nacimiento, debido a que la exposición a la luz produce un aumento de la pérdida de agua.
- Deben ocluirse los ojos de los niños expuestos ya que esta terapéutica puede tener efectos deletéreos sobre la retina.
- Se debe realizar control térmico cada 6 horas, ya que la luz es con frecuencia causa de sobrecalentamiento.

Exanguinotransfusión: Es el procedimiento fundamental en el tratamiento de la enfermedad hemolítica grave del recién nacido y de las hiperbilirrubinemias severas en general. Hoy en día se la combina con fototerapia para disminuir y mantener las cifras de bilirrubina por debajo de los límites peligrosos.^{1,14}

Los objetivos de las exanguinotransfusiones incluyen: 1) la remoción de los glóbulos rojos recubiertos con anticuerpos, de la circulación del niño; 2) la corrección de la anemia, y más tarde, 3) la remoción de la bilirrubina.^{5,14}

La exanguinotransfusión inicial puede remover alrededor del 85% de los glóbulos recubiertos de anticuerpos, por lo tanto, realizarla a las pocas horas del nacimiento, no sólo previene el desarrollo de una anemia severa sino que también reduce mucho la posibilidad de kernicterus.^{7,8,13}

En cuanto a la técnica, la vía de recambio de elección es la vena umbilical. Se recambian de 160 a 200 ml/kg, durante un período de por lo menos 90 minutos. La sangre debe ser fresca para asegurar niveles altos de 2,3,DPG en los glóbulos rojos y para minimizar los peligros de hipercaliemia y acidosis, inherentes al uso de sangre vieja.^{1,7,13} Debe ser O Rh-negativa y compatibilizada siempre con el suero de la madre por medio de la prueba Coombs indirecta, preferentemente antes del parto. Debido a que el daño del sistema nervioso central es atribuible, primariamente, a la bilirrubina de reacción indirecta libre, se ha encontrado ventajoso agregar albúmina a la exanguinotransfusión, particularmente cuando se la administra a niños severamente ictericos. La dosis usual es de 1 g/kg. No debe emplearse albúmina en los niños con hidrops fetal.⁷ El instrumental básico del recambio está compuesto por un sistema de dos llaves de 3 vías cada una, jeringas de 10 y 20 ml., catéteres de plástico para introducirlos por la vena umbilical y material quirúrgico variado como pinzas, tijeras, bisturí, gasa, etc. Con éste material se van extrayendo e inyectando volúmenes de sangre a través de la vena umbilical, los volúmenes, la temperatura de la sangre inyectada, y hasta la velocidad con

que se realiza el procedimiento, tienen sus indicaciones específicas, las cuales escapan al objetivo de éste trabajo.^{1,13}

Se ha sugerido que la fototerapia puede reducir los requerimientos de exanguinotransfusión en algunos pacientes.⁷

Inductores enzimáticos: Entre éstos tenemos al Fenobarbital, que ha demostrado aumentar la conjugación y excreción de la bilirrubina, sin embargo, no debe utilizarse de manera profiláctica ya que se cuenta con un tratamiento más efectivo y seguramente más inocuo como es la fototerapia; y por otra parte está la Tin-porfirina que es una sustancia que se ha introducido recientemente en la terapéutica de los recién nacidos, su acción se basa en la inhibición de la formación de bilirrubina, mediante su acción sobre el paso de la conversión del hem en bilirrubina.¹²

Prevención

Los medios más efectivos para proteger a los niños contra la enfermedad hemolítica son los que previenen la sensibilización materna a los antígenos fetales o inhiben la producción de anticuerpos específicos contra estos antígenos.^{7,10,14} Esto se logra, aparte de un cuidado obstétrico adecuado que prevenga posibles hemorragias transplacentarias, con la inmunización pasiva de las madres Rh (-) no sensibilizadas, con hijos Rh (+), por medio de una globulina hiperinmune anti-Rh en las primeras 72 horas después del parto; la dosis usual es de 300 microgramos por vía intramuscular.^{7,8,14}

En los países en los que se practica sistemáticamente la prevención, la incidencia de la enfermedad ha disminuido mucho (a cerca del 1%)^{1,5,14}

CONCLUSION

La EHRN, hoy en día es la fiel expresión de una enfermedad cuya profilaxis es la única alternativa para su posible erradicación. Debería investigarse y descartarse desde la primera consulta prenatal debido a que, si bien la enfermedad grave no es muy frecuente, puede producir daños y secuelas muy severas en el neonato.

Continuamente se están produciendo avances en cuanto al manejo de estas madres y niños, sin embargo aún no hay un enfoque concreto que apunte a la erradicación de ésta entidad. Probablemente una opción sería sistematizar la isoimmunización de las madres Rh (-), conducta que está dando buenos resultados en los países que la aplican.

BIBLIOGRAFIA

1. Vildósola J. Enfermedad hemolítica del recién nacido. En: Meneghello J, Fanta E, Paris E, Rosselot J, ed.

- Pediatría.4ª Santiago Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda:1991: vol 1:379-390.
2. Levine P, Katzin E M., et al. Isoimmunization in pregnancy, its possible bearing on the etiology of erythroblastosis fetalis, JAMA 1941:116-825.
 3. Liley A W. Liquor maní análisis in the management of pregnancy complicated by rhesus sensitization. Am J Obstet Gynecol 1961:82-1359.
 4. Prasad MR, Krugh D, Rossi KQ, O'Shaughnessy RW. Anti-D in Rh positive pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2006 ,195(4):1158-62.
 5. Oyarzún E, Gómez R. Enfermedad Hemolítica Perinatal. Centro de Diagnóstico e Investigaciones Perinatales, Hospital Sótero del Río, Universidad Católica de Chile [en línea] Abril 2003 [Fecha de acceso enero 2007]. Disponible en: <http://www.cedip.cl/Guias/Guia2003/capitulo17.swf>
 6. Luban NL. Hemolytic Disease of the Newborn: Progenitor Cells and Late Effects. N Engl J Med 1998; 338:829-831.
 7. Wintrabe MM. Hematología Clínica. 4ª edición. Buenos Aires: Intermédica; 1979:vol 1:895-932.
 8. Cuellon A, Restrepo A, Falabella F. Fundamentos de Medicina. 5ª edición. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 1998:100-140.
 9. May Wewers J, Kaiser JR, Moore EK, Blackall DP. Severe neonatal hemolysis due to a maternal antibody to the low-frequency Rh antigen C(w). Am J Perinatol. 2006 May;23(4):213-7.
 10. Moise K J. Diagnosing Hemolytic Disease of the Fetus — Time to Put the Needles Away? N Engl J Med 2006; 355:192-194.
 11. Urbaniak SJ. Alloimmunity to Rh D in humans. Transfus Clin Biol. 2006 Apr;13(1-2): 19-22.
 12. Khatiashvili NA. Indexes of a functional condition of a liver with hemolytic disease of the newborn stipulated incompatibility between the mother and fetus. Georgian Med News. 2006 Jun;(135):69-73.
 13. Ceriani Cernadas JM, Fustiñana C. Ictericia, anemia y policitemia. Neonatología Práctica. 2ª edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1991:288-311.
 14. Sans J. Hematología Clínica. 2ª edición. Madrid: Doyma; 1987:90-112.
 15. Oyarzún E. Enfermedad Hemolítica Perinatal. Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. [en línea] Año 1997 [Fecha de acceso Marzo 2007]. Disponible en: http://escuela.med.puc.cl/paginas/Departamentos/Obstetricia/AltoRiesgo/enf_hemol.html
 16. García F, Pinzón A. Normas de atención del embarazo de alto riesgo. Ministerio de salud, República de Panamá. [en línea] 2001 [fecha de acceso enero 2007]; 1:55-64. Disponible en: <http://www.telmeds.org/LVM/Obstetricia/Normas%20de%20Obstetricia%20vol%20I.pdf>