

RELATO OFICIAL

LA ICTERICIA EN EL PRIMER TRIMESTRE DE LA VIDA

Drs. JORGE E. HOWARD, MANUEL ASPILLAGA, SERGIO JARPA,
LUIS MORENO, SALVADOR ROSELLO y HERNAN TABOADA

Cátedra de Pediatría del Prof. Anibal Ariztía. Hospital "Luis Calvo Mackenna". Santiago.

Con el fin de sistematizar el estudio de las ictericias en el primer trimestre de la vida hemos dividido el tema en 2 partes y así nos referiremos primero a las causas de la ictericia que aparece durante las primeras semanas de la vida y a continuación a aquella ictericia que aparece después de esta época.

La ictericia de la primera semana de la vida puede ser fisiológica que, por presentar características diferentes, la estudiaremos en el Recién Nacido de término y en el Prematuro, o bien ella puede ser secundaria a una Enfermedad hemolítica del recién nacido ya sea por incompatibilidad Rh, grupos clásicos o sub grupos Rh, y finalmente las infecciones también pueden producirla siendos las principales la Sepsis, Sífilis, Toxoplasmosis y la Enfermedad por inclusión citomegálica (Cuadro N° 1).

CUADRO N° 1

CAUSAS DE ICTERICIA DURANTE LA PRIMERA SEMANA DE LA VIDA

-
- 1.—ICTERICIA FISIOLÓGICA:
A.—Recién nacido de término.
B.—Prematuro.
- 2.—ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO:
A.—Incompatibilidad por Rh.
B.— " " Grupos clásicos ABO.
C.— " " Sub-grupos.
- 3.—INFECCIONES:
A.—Sepsis.
B.—Sífilis.
C.—Toxoplasmosis.
D.—Enfermedad de inclusión citomegálica.
-

Ictericia fisiológica del Recién Nacido de término

Más o menos el 50% de los recién nacidos de término presentan ictericia aun cuando en una proporción mucho mayor, cercana al 90%, presentan aumento de la Bilirrubinemia que en nuestro material de 67 niños nacidos en la Maternidad del Salvador alcanza a 6 mgr. % a los 4

días para comenzar a descender después en forma lenta y paulatina a valores normales en el control de los 15 días. La ictericia se manifiesta después de las 24 horas y desaparece por lo general a los 5 a 7 días dependiendo su intensidad y duración de varios factores entre ellos del estado general, volumen sanguíneo de los capilares de la piel y color de la misma e intensidad de la hiperbilirrubinemia, existiendo en general una relación directa entre ésta y la duración de la ictericia.

En la patogenia de esta afección intervienen dos factores: 1) la destrucción del exceso de glóbulos rojos que libera grandes cantidades de pigmento y 2) la inmadurez hepática que no es capaz de eliminar este mayor aporte de pigmento vertiéndolo a la sangre en donde produce una hiperbilirrubinemia de tipo indirecto.

Ictericia fisiológica en el Prematuro

En el prematuro la ictericia se presenta con mayor frecuencia y es más intensa y prolongada que en el recién nacido de término. Al comparar los valores de bilirrubinemia total en 78 prematuros menores de 2.000 grs. con aquellos obtenidos en los recién nacidos de término observamos que hasta los 4 días no hay gran diferencia entre los valores obtenidos, pero a partir de esa fecha la ictericia en el prematuro sigue aumentando hasta llegar a 9,9 mgr. % a los 6 días en tanto que la de los niños de término desciende después del 4º día. Vemos además que, como una demostración de inmadurez hepática, en los prematuros persisten valores elevados a los 15 días.

Si comparamos nuestros resultados con los de otros autores vemos que estos son semejantes a los de Hsia hasta el cuarto día de la vida, pero que al sexto nuestros valores son más altos.

En un grupo de prematuros en que se hizo examen diario durante los 10 primeros días de la vida también vemos que los nuestros alcanzan el valor más alto de la curva a una edad mayor, lo que se explicaría por el hecho que nuestro grupo es más inmaduro por cuanto todos eran prematuros de menos de 2.000 grs.

Hasta hace poco se le daba escasa importancia a la ictericia en el prematuro, pero en los últimos años han aparecido algunas publicaciones que condicionan la aparición de Kernicterus en estos niños a la ictericia. Nosotros hemos visto este cuadro frecuentemente y es así como en un grupo de 34 prematuros menores de 2.000 grs. fallecidos antes de los 10 días, hemos encontrado en 9, en los que se pudo eliminar toda posibilidad de incompatibilidad sanguínea materno fetal, tinción de los núcleos de la base. El Kernicterus del prematuro se presenta con más frecuencia en los más inmaduros y en los que fallecen alrededor de la semana de edad. No hemos visto que en ellos haya habido una hiperbilirrubinemia más intensa como sucede en el Kernicterus secundario a una Enfermedad hemolítica del recién nacido, por lo que suponemos que él está condicionado por una inmadurez de la barrera Sangre-Líquido Céfalorquídeo. En nuestro Centro está en marcha actualmente una investigación con el fin de encontrar un índice para demostrar cuándo en estos niños debe hacerse un recambio sanguíneo como ha sido preconizado por autores americanos y europeos.

Ictericia por Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad Rh.

La aparición de la ictericia de la Enfermedad hemolítica en el recién nacido por incompatibilidad Rh es precoz, por regla general en las primeras 24 horas y toda ictericia que comienza en el primer día de la vida debe considerarse como por incompatibilidad sanguínea y verificarse su diagnóstico por el laboratorio. La duración de ella depende de varios factores, especialmente de si se ha hecho tratamiento y específicamente recambio, medida con la cual se acorta grandemente su duración ya que se consigue substituir el 85% de los glóbulos rojos que son la única fuente de producción

de la bilirrubina y además se logra sustraer la bilirrubina circulante.

En la literatura extranjera se insiste acerca de la importancia que tiene para el diagnóstico de esta afección el hecho de que la madre sea primípara y que, sólo por excepción, si ella ha recibido transfusiones anteriormente o hemoterapia con sangre Rh positiva, podría su hijo presentar esta enfermedad. En nuestro material este dato pierde en gran parte su valor ya que entre nosotros existía el abuso del empleo de las transfusiones y hemoterapia sin previa determinación del Rh, y es así como vemos que el 15% de las madres de los niños comprendidos en este estudio eran primíparas habiéndose podido comprobar que 5 de los 7 recibieron anteriormente hemoterapia.

La complicación más importante de la Enfermedad hemolítica del recién nacido es el Kernicterus o sea el daño cerebral, especialmente de los núcleos de la base por fijación a ese nivel de bilirrubina. En nuestro material un 10% de los casos presentó Kernicterus, porcentaje alto que podría explicarse por la tardanza con que estos niños llegan al hospital por lo cual solamente en 2/3 de ellos se logra hacer un tratamiento efectivo. Además nos puede servir como índice de la gravedad de nuestros casos el hecho que en los exámenes de bilirrubinemia practicados a las 48 horas de vida nos diera una cifra media de 28,7 mgr. %.

Hoy en día se ha logrado demostrar por muchos autores que existe una correlación entre la bilirrubinemia circulante y la aparición del Kernicterus y así si esta se mantiene por debajo de 15 mgr. % no debería producirse esta complicación en más de 3%, porcentaje que se eleva a 50% cuando la bilirrubinemia pasa de 30 mgr. %. De aquí se deduce la importancia que en las maternidades exista el personal y los elementos para diagnosticar y tratar estos enfermos que, bien tratados, evolucionan sin secuelas como lo demuestran Gellis y Hsia que en el Childrens Hospital de Boston han tratado 300 recién nacidos con Enfermedad hemolítica por medio de recambios únicos o múltiples manteniendo la bilirrubinemia por debajo de 20 mgr. % y no han observado en este material secuelas neurológicas. Nosotros actualmente seguimos

esta pauta y hacemos un segundo recambio si con el primero no logramos descender la bilirrubinemia a valores por debajo de 18 mgr. %.

Ictericia por Enfermedad hemolítica del recién nacido debida a incompatibilidad de los grupos clásicos A B O.

Reunimos 8 lactantes en que la Enfermedad hemolítica del recién nacido fué producida por incompatibilidad de los grupos clásicos, enfermedad que desgraciadamente no se diagnostica con la frecuencia que debiera, ya que hay autores americanos que insisten que ella es más frecuente que la producida por incompatibilidad Rh.

En nuestros casos 5 de las madres eran primíparas, lo cual coincide con lo encontrado por otros autores que dan cifras de un 50% de primogénitos afectados de esta enfermedad.

La ictericia, aunque intensa, es en general menos notoria que lo que se observa en los cuadros por incompatibilidad Rh como lo demuestran las bilirrubinemias a las 48 horas que, aunque más baja que en aquellos, son más altas que en los casos de ictericia fisiológica.

En nuestro material es interesante anotar que sólo en 2 se pudo hacer recambio de sangre y que en los otros 6, por haber llegado tardíamente, no se les hizo tratamiento y de éstos la mitad tuvieron un Kernicterus a consecuencias del cual fallecieron 2. Esto nos está indicando la importancia que tiene diagnosticar esta afección en los casos de ictericia precoz en que se puede eliminar la incompatibilidad Rh.

Las características clínicas y de laboratorio que deben tener los niños para poder hacer el diagnóstico de incompatibilidad por grupo clásico, ya que no basta que exista una incompatibilidad materno fetal, son las siguientes: 1) ictericia en las primeras 24 horas, 2) incompatibilidad de grupos clásicos entre madre e hijo, 3) test de Coombs negativo, 4) bilirrubinemia sobre 10 mgr. % en las primeras 24 horas.

Ictericia por infecciones

Entre las ictericias producidas por infecciones, las más frecuentes han sido las secundarias a sepsis del recién nacido de

las cuales hemos tenido 16, un 42%, que se caracteriza por ser una ictericia con bilirrubinemia indirecta e ir acompañada de fiebre en una alta proporción de los casos.

Lúes congénita: Hemos tenido pocos casos. En ellos la ictericia es un síntoma de toda la sintomatología luética y su diagnóstico es fácil.

Toxoplasmosis: En nuestro Hospital, hemos diagnosticado 3 casos de Toxoplasmosis congénita en que se ha logrado aislar el parásito. Uno solo presentó una ictericia algo más prolongada que la fisiológica y con una bilirrubinemia de preponderancia indirecta.

Enfermedad por inclusión citomegálica: No hemos observado casos generalizados de esta enfermedad aunque en tres prematuros la Anatomía Patológica ha demostrado típicas inclusiones citomegálicas de las cápsulas suprarrenales.

Ictericia después de la primera semana.

La ictericia obstructiva prolongada es la más importante y la única a la cual nos referiremos. Estas ictericias (Cuadro N° 2) tienen de común los siguientes hechos: comienzan generalmente después de la primera semana aunque en ocasiones se presentan como continuación de la fisiológica. Al examen físico se encuentra hepato y esplenomegalia, tiene deposiciones acólicas sin urobilinógeno fecal, la orina es oscura con presencia de pigmentos y sales biliares y hay elevación de la tasa de bilirrubinemia total con aumento de la directa, lo que se traduce en una relación directa/total sobre un 70% en la mayoría de los casos (Cuadro N° 3).

Nuestro material de ictericias obstructivas prolongadas es completamente distinto de aquel de los autores americanos que se han ocupado del tema. Así hemos encontrado sólo un 20% de ictericia por atresia de las vías biliares y un 65% de Hepatitis neonatal, valores que están invertidos en la casuística de los autores extranjeros y tanto ellos como nosotros hemos encontrado un 15% secundarias a cuadros de Enfermedad hemolítica del recién nacido.

Analizamos a continuación las distintas causas etiológicas del Síndrome de ictericia obstructiva prolongada.

CUADRO N° 2

CAUSAS DE ICTERICIA DESPUES DE LA PRIMERA SEMANA DE LA VIDA

- 1.—ICTERICIA OBSTRUCTIVA PROLONGADA:
 - A.—Atresia de las vías biliares.
 - B.—Espesamiento biliar por enfermedad hemolítica del recién nacido.
 - C.—Hepatitis neonatal.
- 2.—ICTERICIA FISIOLÓGICA PROLONGADA.
- 3.—GALACTOSEMIA.
- 4.—ICTERICIA CONGENITA FAMILIAR NO HEMOLÍTICA CON KERNICTERUS.
- 5.—OTRAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS.
- 6.—OBSTRUCCIONES TUMORALES DE LAS VÍAS BILIARES EXTRAHEPÁTICAS.

CUADRO N° 3

CARACTERÍSTICAS DE LA ICTERICIA OBSTRUCTIVA PROLONGADA

- 1.—Comienzo generalmente después de la primera semana.
- 2.—Hepato y esplenomegalia moderada.
- 3.—Bilirrubinemia total y directa elevada.
- 4.—Deposiciones acólicas.
- 5.—Urobilinógeno fecal negativo.
- 6.—Pigmentos biliares en la orina.
- 7.—Reacciones de floculación negativas en el primer trimestre.

Malformación de las vías biliares

Tenemos solo 8 casos de atresia de las vías biliares de los cuales en 7 la vesícula y las vías biliares eran atrésicas y fibrosas y en 1 el hepático terminaba en fondo de saco con una vesícula pequeña no atrésica. Todos los niños fueron de término y la ictericia comenzó en todos ellos en el primer mes.

El estado general, al ingreso al hospital, era bueno en la mayoría de los casos y esto explica, en parte, el que ingresaran a una edad tardía. De los 8 enfermos sólo se pudo operar 6 y de éstos en uno se logró hacer una anastomosis, lo que coincide con lo mencionado en la literatura en que solamente un 15 a un 20% de estas malformaciones son susceptibles de intervención quirúrgica beneficiosa. Todos los casos fallecieron en plazos variables después de la intervención; el de la anastomosis 17 días después de operado.

Los exámenes de laboratorio nos revelan una bilirrubinemia total alta y en aumento mantenido, una relación directa/total de más de 60%, sondaje duodenal negativo, urobilinógeno fecal negativo, presencia de pigmentos biliares en la orina y reacciones negativas de floculación en el primer trimestre que tienden a hacerse positivas posteriormente.

Ictericia por espesamiento biliar consecutiva a la Enfermedad hemolítica del recién nacido.

En la mayoría de los casos de Enfermedad hemolítica del recién nacido la ictericia desaparece durante el curso de las dos primeras semanas, pero en algunos esta se mantiene y toma características de una ictericia obstructiva con aumento de la bilirrubinemia.

De estos hemos tenido 6 casos cuyos antecedentes obstétricos, comienzo de la ictericia y edad de ingreso al hospital son variables. En 5 de ellos la madre era multipara de 4 o más partos; la ictericia comenzó en todos dentro de las primeras 24 horas; 3 de ellos ingresaron entre el 4º y el 7º día y los 3 restantes entre los 15 y 26 días de vida. La duración de la ictericia ha sido variable y todos han evolucionado con una curva de peso buena o regular. Falleció uno de ellos de una Neumonía intersticial.

La patogenia de este tipo de ictericia se interpretaba hasta hace poco, por la mayoría de los autores, como debida a que por la hemólisis exagerada se formaban trombos biliares intra hepáticos que producirían un taponamiento mecánico de los canalículos biliares. Trabajos recientes de autores suecos han puesto en duda esta hipótesis y, el hecho encontrado por ellos de un significativo aumento de la bilirrubina directa en la sangre del cordón de aquellos niños con Enfermedad hemolítica del recién nacido que posteriormente hacen una ictericia obstructiva, los hace postular que existiría un daño pre-hepático. Con esto se ha vuelto a la antigua hipótesis de Lightwood y Bodian, los cuales aseguraban que el aumento de volumen de la célula hepática por un daño intra-uterino disminuiría el lumen del conductillo biliar facilitando entonces la formación de trombos que los obstruyen. Podría argumentarse que no tiene razón de ser el separar estos casos de los que veremos a continuación agrupados bajo el título de Hepatitis, pero nos parece que debido al pronóstico completamente distinto, por cuanto estos casos por "espesamiento" evolucionan en su gran mayoría hacia la curación completa, lo cual no sucede con tanta frecuen-

cia en la hepatitis, justifica desde un punto de vista clínico esta separación.

Una vez hecho el diagnóstico de ictericia por espesamiento sólo cabe esperar que esta desaparezca por sí sola por cuanto no hay tratamiento especial.

Ictericia por Hepatitis.

En los últimos años ha aparecido en la literatura pediátrica la descripción de casos de Ictericia obstructiva prolongada en el recién nacido y en el lactante menor la cual, teniendo las características clínicas y de laboratorio de la producida por atresia de las vías biliares, en algunos casos desaparecía y en otros, a los cuales en vida se les hacía el diagnóstico, en la Anatomía Patológica se encontraba vías biliares normales; de este grupo se separó primero las consecutivas a Enfermedad hemolítica del recién nacido que acabamos de revisar y quedó un grupo al cual se le ha dado diversos nombres como "Hepatitis tóxica", "Hepatitis a virus", "Hepatitis neonatal" y "Espesamiento biliar de etiología desconocida". Nosotros, siguiendo en parte los trabajos del grupo de investigadores del Babies Hospital de New York, hemos agrupado bajo el título de Ictericia por Hepatitis a todas las ictericias obstructivas prolongadas que no eran por atresia de las vías biliares ni aquellas en que se podía demostrar que eran consecutivas a una Enfermedad hemolítica del recién nacido. Es así como en este grupo juntamos 26 casos, o sea un 60%, de este tipo de ictericias, proporción más alta que la encontrada por autores extranjeros como ya lo habíamos mencionado.

Para estudiar mejor nuestro material lo dividimos en 2 grupos: el grupo A formado por aquellos niños que en los primeros días de su vida tuvieron una infección grave entendiéndose por tal una diarrea aguda grave con deshidratación, una Sepsis o una Onfalitis grave y en todos ellos la ictericia obstructiva se presentó a continuación de la infección; y un segundo grupo, grupo B, en que no hubo ningún antecedente patológico y la ictericia fué el síntoma de comienzo de la enfermedad (15 casos).

Encontramos en ambos grupos una alta proporción de niños prematuros (15 en

total) lo que en parte podría explicarse por el gran número de ingresos de niños prematuros a nuestro Hospital y en esta forma parecería que nuestro material fuese seleccionado, pero Harris y colaboradores mencionan que el 30% de sus casos eran prematuros lo que nos está indicando que esta afección es más frecuente en los niños inmaduros. La duración de la ictericia fué variable notándose que en el grupo B, sin antecedentes de infección, la ictericia fué más prolongada.

En ambos grupos llamó la atención que en la mayoría de los casos la ictericia evolucionó en un lactante con mal o regular estado general, contrastando con las otras variedades de ictericia obstructiva prolongada en que el estado general fué más bien bueno. Fallece un alto porcentaje, 42%, y entre los que han sobrevivido nos llama la atención el hecho, no encontrado en la literatura, del alto porcentaje de secuelas neurológicas, 33%, más frecuentes en el grupo A y que en parte podría explicarse, especialmente para 4 pacientes que han quedado con espasticidad, como debida a una impregnación nuclear por intoxicación bilirrubínica indirecta, mecanismo semejante al descrito en el Kernicterus.

Los exámenes de laboratorio no nos ayudan en el diagnóstico de este tipo de ictericia salvo las pruebas de floculación que pueden a veces encontrarse positivas en el grupo B. En nuestra experiencia, como también en la de autores extranjeros, el único examen de laboratorio que tiene importancia para el diagnóstico diferencial de la ictericia obstructiva prolongada del lactante es la bilirrubinemia seriada con determinaciones cada 10 ó 15 días. Una curva de bilirrubina ascendente y sin variaciones nos hará pensar en la posibilidad de una atresia y una curva con oscilaciones en una hepatitis o, a veces, en espesamiento; para diferenciar estos dos últimos cuadros haremos uso de las pruebas de incompatibilidad entre la sangre de la madre y la del niño.

Con respecto a la etiología de esta ictericia por hepatitis creemos que el estudio de la histología del hígado tanto por biopsia como a la autopsia nos puede ayudar a solucionar este problema y así hemos resumido los hallazgos más importantes de los 11 casos estudiados a la autopsia. Podemos apreciar que en ambos grupos,

A y B, se encuentra una histología más o menos semejante ya que en todos existe una eritropoyesis escasa, tumefacción turbia, trombos en los conductos biliares y pigmentos en la célula hepática. En la gran mayoría se han encontrado células gigantes multinucleares y proliferación de los conductos biliares y, muy frecuentemente, un discreto grado de fibrosis. Es debido a esta similitud histológica entre los grupos A y B que los hemos agrupado a todos en el rubro hepatitis y la semejanza de los resultados histológicos nuestros con los de los diversos autores extranjeros hacen suponer que se trate de cuadros de una misma etiología o bien, que el hígado a esta edad responde en una sola forma a distintas noxas. Aunque en todos los casos se puede ver formación de trombos biliares en los canaliculos creemos que la lesión mayor está en la célula hepática y sería esta una ictericia hepatocelular para lo cual tendría todas las características dadas por Ducchi para este tipo de ictericia, salvo que no en todos los casos las pruebas de floculación fueron positivas lo que se explicaría por las particularidades de la gama globulina a esta edad. Ya que este mismo tipo de lesión hepática histológica fué observada por Stokes y otros autores en casos en que se comprobó la etiología virósica en hígados con ictericia por Enfermedad hemolítica del recién nacido, creemos que esta se debe interpretar como una forma reaccional del hígado a esta edad y por lo tanto está justificado el emplear el término hepatitis para designar estas ictericias haciendo la salvedad que nos referimos no sólo a hepatitis infecciosa o por suero homólogo, sino a hepatitis en el sentido de una lesión de la célula hepática.

Estos casos no tienen tratamiento especial a excepción que recientemente autores extranjeros han empleado Cortisona con buenos resultados. Lo importante es saber diagnosticarlo y no someter al lactante a una intervención quirúrgica que fuera de ser inútil es altamente perjudicial.

Para terminar queremos recalcar el criterio que un pediatra debe tener ante una ictericia prolongada en el lactante.

El criterio *no intervencionista* (Cuadro N° 4) prevalecerá si: 1) Son lactantes menores de 3 meses; 2) Hay presencia de

CUADRO N° 4

CRITERIO NO INTERVENCIONISTA EN LA ICTERICIA OBSTRUCTIVA DEL LACTANTE

-
- 1.—Lactante menor de 3 meses.
 - 2.—Presencia de bilis en las deposiciones o líquido duodenal aunque sea en pequeña cantidad.
 - 3.—Bilirrubinemias variables o descendentes.
 - 4.—Pruebas de floculación positivas.
 - 5.—Incompatibilidad sanguínea entre madre e hijo.
 - 6.—Antecedente de prematuridad o infección grave en el período de recién nacido.
-

bilis en las deposiciones o en el líquido duodenal, aunque sea en pequeña cantidad; 3) Si las bilirrubinemias son variables o descendentes; 4) Si hay pruebas de floculación positivas; 5) Si existe incompatibilidad sanguínea entre madre e hijo; 6) Si hay antecedentes de prematuridad o de infección grave en el período de recién nacido. El pediatra deberá pensar en entregarle el lactante al cirujano si se trata de: 1) Un lactante mayor de 3 meses; 2) Hay ausencia de bilis en las deposiciones o en el líquido duodenal; 3) Las bilirrubinemias van en aumento mantenido; 4) Las pruebas de floculación son negativas durante el primer trimestre y, por último 5) Si no existe incompatibilidad sanguínea entre la madre y el niño (Cuadro N° 5).

CUADRO N° 5

CRITERIO DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA EN LA ICTERICIA OBSTRUCTIVA DEL LACTANTE

-
- 1.—Lactante mayor de 3 meses.
 - 2.—Ausencia de bilis en las deposiciones y secreciones duodenales.
 - 3.—Bilirrubinemias en aumento mantenido.
 - 4.—Pruebas de floculación negativas durante el primer trimestre.
 - 5.—No haya incompatibilidad sanguínea entre madre e hijo.
-

RESUMEN

Los autores estudian la ictericia en el primer trimestre de la vida para lo cual dividen su material en aquella que aparece durante la primera semana de vida y la que lo hace posteriormente. La de la primera semana de la vida puede ser fisiológica y la estudian en el recién nacido de término y en el prematuro, o bien patológica debida a Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad Rh o por grupo clásico, Infecciones, Lúes congénita, Toxoplasmosis o Enfermedad por inclusión citomegálica.

De las ictericias que aparecen después de las primeras semanas, la mayoría son debidas al síndrome de Ictericia obstructiva prolongada que puede ser producido por una Malformación de las vías biliares, por Espesamiento biliar consecutivo a una Enfermedad hemolítica del recién nacido o bien por una Hepatitis.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—HSIA D. Y. Y., ALLEN, F. H. Jr, DIAMOND L. K. and GELLIS S. S. — "Serum Bilirubin Levels in the Newborn Infant". *J. of Ped.* 42-227-1953.
- 2.—OBRINSKY W., ALLEN E. L. and ANDERSON E. — "Physiological hyperbilirubinemia in Premature Infants". *Am. J. Dis. Child.* 87-305-1954.
- 3.—CROSE V. M., MEYER T. C. and GERRARD J. W. — "Kernicterus and Prematurity". *Arch. Dis. Child.* 30-501-1955.
- 4.—MEYER T. C. — "A study of bilirubin levels in relation to Kernicterus". *Arch. Dis. Child.* 31-75-1956.
- 5.—GELLIS S. S. and HSIA D. Y. Y. — "Jaundice in Infancy". *Pediatric Clinics* 449-1955.
- 6.—HSIA D. Y. Y., ALLEN F. H., GELLIS S. S. and DIAMOND L. K. — "Erythroblastosis fetalis". *New Engl. J. Med.* 247-669- 1952.
- 7.—DUCCI H. — "Ictericia y Laboratorio". Universidad de Chile, 1949.
- 8.—STOKES J., WOLMAN I., BLANCHARD M. C. and FARQUHAR J. D. — "Viral Hepatitis in Newborns". *Am. J. Dis. Child.* 82-213-1951.