
ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN MENSUAL

Organo Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ICTERICIA SIMPLE DEL RECIEN NACIDO
II. ESTUDIO DE LA BILIRRUBINA, RESISTENCIA GLOBULAR Y HEMOGLOBINA

POR LOS

DRES. JUAN P. GARRAHAN, PERLINA WINOCUR Y ALBERTO GASCON

La ictericia simple del recién nacido (i. r. n.), llamada también fisiológica, ha dado lugar a distintas interpretaciones de acuerdo con los conocimientos de cada época. Las teorías más primitivas tenían una base mecánica o anatómica, dominando en las modernas el concepto fisiológico.

Este cuadro, que presentan la mayoría de los r. n., se caracteriza por la benignidad, no afecta el estado general ni la evolución del peso. El tinte icterico es de intensidad variable, su visibilidad depende mucho del tipo de piel y luz con la cual se busca. Aparece más frecuentemente al tercer día de edad —pocas veces antes— prolongándose algo más allá de la primera semana.

Los casos de mayor duración son excepcionales y pertenecen más bien a prematuros. No hay decoloración de materias fecales, pocas veces se halla pigmentos biliares en las orinas, existe urobilinuria ⁽¹⁾ y reticulocitos o hematíes granulados en la sangre.

Las investigaciones de laboratorio han permitido catalogar esta ictericia como hemolítica ⁽²⁾. Se comprueba una hiperbilirrubinemia con reacción de Van den Berg ⁽³⁾ indirecta positiva, como así también sus equivalentes más perfeccionados ^(4, 5, 6, 7, 8, 9), o juzgada por el índice icterico ^(10, 11, 12).

Waugh, Merchant y Maughan ⁽⁸⁾, en un trabajo publicado en 1939, señalan la existencia de bilirrubina directa en cantidad muy pequeña e invariable durante los primeros nueve días de vida. En el mismo período la bilirrubina indirecta presenta una curva con los valores más altos en el cuarto día.

Los conocimientos más perfectos sobre la biligenia en general y de la hematología infantil, al mismo tiempo que la adquisición de técnicas más exactas, han permitido repetir muchas investigaciones y por un momento se creyó que el problema estaba resuelto. Nos referimos aquí

en especial a la vinculación de la poliglobulia del r. n. y su caída después del nacimiento seguida por la ictericia, que expondremos más adelante.

Hasta el presente se admite que la hemoglobina (Hb), es la única fuente de la bilirrubina, siendo ésta el producto de su destrucción que tiene lugar en el sistema retículoendotelial distribuido en el hígado, bazo, médula ósea (^{13, 14, 15, 16, 17, 18}). Quedaba así explicada la ictericia del r. n.

No insistiremos sobre todas las teorías, dejaremos de lado las anteriores a la reacción de Van den Bergh, todas ellas están muy bien resumidas en un artículo de Van Creveld (^{19, 20}). Para conservar cierta unidad en la exposición, no seguiremos el orden cronológico y agruparemos así:

1º Teorías basadas en la hemólisis que tiene lugar después del nacimiento.

2º Teoría hepática, que explica la i. del r. n. por deficiente eliminación de los pigmentos biliares.

3º Teoría según la cual el proceso se inicia en la vida intrauterina.

Para Godbloom y Gottlieb (^{21 * 24}), el feto vive en una relativa anoxia, porque en la sangre placentaria la tensión del O₂ es menor de la que presenta la sangre que ha pasado por la circulación pulmonar (^{25, 26}), se defiende con una hiperglobulia e hiperhemoglobulinemia. Este exceso se destruiría después del nacimiento al establecerse la hematosis pulmonar, dejando la bilirrubina como residuo.

Sostienen los mismos autores que las células jóvenes son más frágiles y por lo tanto más fácilmente hemolizadas. A ello se agrega el mismo efecto —bien conocido— que produce la hipoxia pasajera que sufre el feto durante el parto, que da lugar al fenómeno de Hamburger (^{27, 28}).

La teoría de Godbloom y Gottlieb parte de la policitemia del r. n. y de la hemólisis como proceso fisiológico de adaptación a condiciones de vida distintas. Pero los estudios más recientes no confirman la existencia de una poliglobulia ni de una gran caída de G. R. y de Hb. Tampoco está probada la marcada destrucción sanguínea de acuerdo con los trabajos de Josephs (²⁹) y Snelling (³⁰).

Sachs (³¹), discute el papel que pueden tener los fenómenos vasomotores y el cierre de una gran cantidad de vasos que se producen después del nacimiento con fagocitosis de su contenido hemático.

Sería muy importante una comprobación exacta del volumen sanguíneo en el r. n. durante la primera semana y comparar su variación con la que sufre la Hb y los G. R. en el mismo período. El trabajo de Robinow y Hamilton (³²), no señala cambios. Citan una sola publicación que los precede, la de Lúcas y Dearing (1921), cuyos resultados difieren mucho de los obtenidos por ellos. Grules (³³), menciona las cifras obtenidas por Seckel que señalan un aumento del volumen sanguíneo en el r. n. entre 40 y 50 % (*). En el artículo de Brines, Gibson y Kunkel

(*) Anselmino K. J. y Hoffman F.—“München Med. Wchschr.”, 1932, 79, 1226.

(³³), sólo figuran siete r. n. de 5 a 21 días de edad. En general este asunto ha sido investigado en niños mayores.

Book (³⁴), en un estudio clínico sobre 400 r. n. observa que en los casos de ligadura tardía del cordón las ictericias se presentan con más frecuencia, siendo su duración e intensidad también mayores.

En estas condiciones el feto recibe una mayor cantidad de sangre, hecho ya conocido hace mucho tiempo y sobre el cual han aparecido últimamente trabajos de Windle (³⁵) y Wilson, Windle y Alt (³⁶), vinculándolo a la producción de la ictericia. Entre nosotros, se han ocupado del tema Menchaca y sus colaboradores.

La fragilidad globular ha sido motivo de investigaciones que condujeron a sus autores a conclusiones encontradas. Gordon y Kemelhor (³⁷), Goldbloom y Gottlieb (²²) y Hampson (³⁸), la hallaron disminuía. Sanford, Crane y Leslie (³⁹), Waugh, Merchant y Maughan (⁴⁰), normal. Los datos obtenidos por nosotros en 41 r. n. coinciden con estos últimos.

Mitchell (⁴¹), señala la existencia de una hemolisina en el plasma materno que destruye in vitro los eritrocitos del r. n.

La resistencia globular en un medio salino, puede ser objetada y tal vez nuevos métodos puedan informar con más exactitud sobre este particular (⁴²).

Entre las teorías que hacen depender la ictericia del r. n. del hígado, debemos citar en primer término la de Ylppö publicada en 1913 (⁴), en un trabajo importante aparecido casi simultáneamente con el de Ada Hirsch, llegando ambos a conclusiones parecidas.

Influenciados por las ideas de Minkowsky atribuyen todo el papel al hígado donde, según ellos, se formaría y excretaría la bilis. Al no cumplirse esta última función por la inmadurez hepática, los pigmentos se acumularían dando lugar al cuadro icterico que hemos descrito al comienzo.

Ylppö comprueba una relación entre el nivel de la bilirrubina del cordón y el que alcanza más tarde la sangre del r. n., la cual presenta siempre una colemia elevada, que aumenta entre el tercer y décimo día, haciendo su pico máximo tanto más tarde cuanto más intensa es la ictericia.

Los hallazgos de Ylppö y de Hirsch son válidos hasta el presente. Repetidos por muchos investigadores con técnicas más perfectas, no han hecho más que confirmarlos; pero no podemos decir lo mismo de su interpretación, pues que no se basa en hechos concretos.

Otros autores hacen responsable al hígado aunque por razones distintas. Según Rich (⁴³), toda vez que se acumula pigmento biliar en la sangre, hay disminución del poder excretor del hígado, hepatitis infecciosas o tóxicas, infiltraciones leucémicas o cancerosas, hígado graso de ciertas anemias. En el r. n. la hipoxia produciría alteraciones hepáticas por tumefacción turbia; algo semejante a lo que ocurriría en un cardíaco, en un

neumónico o en un anémico, en los cuales la hipoxia daña la célula hepática. Rich sostiene también que el poder de eliminación del hígado, así como la reserva en dicha capacidad es muy grande y nunca la excesiva producción de pigmento puede ser motivo de ictericia. En presencia de ella se debe pensar en una función excretora comprometida.

Rozendaal H. M. y colaboradores (⁴⁵), encuentran hiperbilirrubinemia en adultos aún en ausencia de enfermedad hemolítica y la interpretan como disfunción hepática.

Snelling (⁴⁶), en un trabajo quizás un poco teórico, hace notar que el hígado del r. n. y más aún del prematuro, tiene una función hemato-poyética importante, siendo muy rudimentaria su capacidad excretora. Prueba de ello sería la escasez de pigmentos en el meconio aún en presencia de ictericia marcada.

No se ha estudiado la función excretora del hígado en el r. n., los métodos son imperfectos. Lin y Eastmann (⁴⁷), investigaron la eliminación de la bilirrubina inyectada por vía endovenosa, hallándola normal.

La ictericia fisiológica del r. n. como consecuencia de la destrucción sanguínea que se inicia en la vida intrauterina, es la teoría sustentada por Bela Schick * (^{20, 48, 49}), quien encontró en muchos casos signos de destrucción sanguínea entre las vellosidades de la placenta humana.

El Fe no puede ser tomado directamente del plasma como lo son otros elementos: calcio, proteínas, etc. La sangre materna es la única fuente del Fe que necesita el feto para construir su propia Hb, y al obtenerlo, queda la bilirrubina como coproducto. Atribuía un papel importante al hígado en la ictericia del r. n.

Según el autor, la mayor acentuación de la ictericia en el prematuro se debe al intercambio metabólico maternofetal más activo en esta época del embarazo. Lo prueba también la mayor cantidad de Fe contenido en la placenta del prematuro comparado con la del niño a término.

METODO SEGUIDO Y MATERIAL UTILIZADO

Los recién nacidos utilizados en nuestra investigación pertenecen al Instituto de Maternidad del Prof. Alberto Peralta Ramos, Sección Puericultura, a cargo entonces de uno de nosotros (**).

Fueron efectuadas 106 determinaciones de bilirrubina en 93 r. n. tomados al azar en los días de edad que especificamos en el cuadro.

En cinco niños se hizo dos determinaciones y en cuatro tres, en distintos días de edad.

Hemos seguido el método de Heilmayer y Krebs modificado por

(*) Schick B.—Des Icterus neonatorum eine Folge des Abbaves mütterlichen Blutes. "Ztschr. f. Kinderh.", 27:231 (Jan) 1921; cita 20, 48, 49.

(**) Profesor Dr. Juan P. Garrahan, actualmente Profesor Titular de la Cátedra de Pediatría y Puericultura de la Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires.

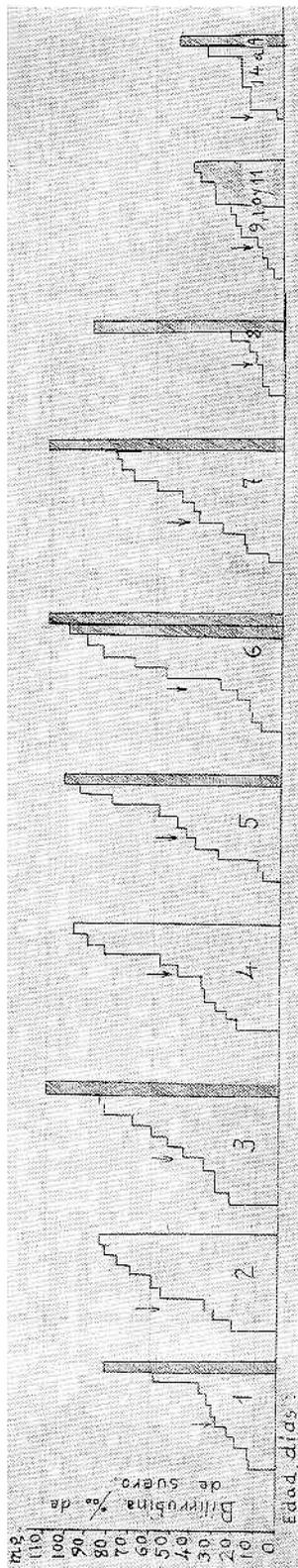


Gráfico 1.—Valores de bilirrubina hallados en los días de edad estudiados. La flecha indica la altura del valor medio. (Corresponde a Tabla 1)

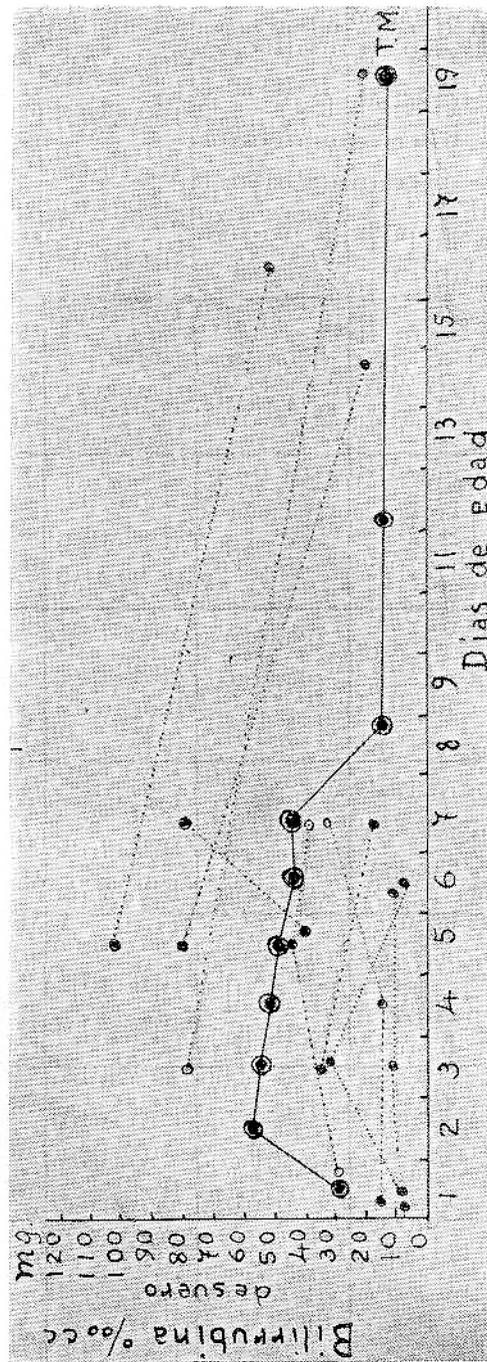


Gráfico 2.—Promedio de la bilirrubina del recién nacido comparado con algunos casos seguidos dos a tres veces

TABLA N° 1

Valores de bilirrubina hallados en el recién nacido

(mgr. por 1000 c.c. de meses)

Días de edad:

| 1 | 2 | 5 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9, 10 y 11 | 14 a 19 |
|-------|-------|---------|-------|---------|---------|---------|--------|------------|---------|
| 35,37 | 85,03 | 79,24 | 19,58 | 49,49 | 93,20 | 77,22 | 10,17 | 33,30 | 15,30 |
| 22,16 | 54,46 | 111,02* | 32,70 | 30,16 | 22,21 | 48,42 | 16,14 | 21,90 | 20,10 |
| 83,39 | 68,16 | 23,07 | 25,75 | 103,43* | 101,20* | 79,24 | 91,40* | 23,07 | 15,70 |
| 18,80 | 29,60 | 77,90 | 47,34 | 95,03 | 15,70 | 111,04* | 25,05 | 10,50 | 50,10* |
| 29,15 | 84,90 | 58,09 | 93,20 | 80,52 | 11,40 | 59,02 | 10,52 | 12,50 | 4,10 |
| 58,44 | 16,60 | 30,50 | 29,25 | 57,58 | 16,85 | 28,80 | 12,75 | 38,15* | 20,10 |
| 13,96 | 34,61 | 30,06 | 57,28 | 9,46 | 111,00* | 43,70 | 7,23 | 4,80 | — |
| 12,35 | 59,20 | 68,60 | 83,40 | 11,13 | 70,80 | 18,06 | — | 25,05 | — |
| 33,30 | 72,45 | 44,90 | 21,25 | 40,24 | 84,91 | 17,05 | — | 8,10 | — |
| 30,60 | — | 52,90 | 97,05 | 45,00 | 29,55 | 72,96 | — | 33,30 | — |
| 7,85 | — | 35,40 | 13,66 | — | 55,86 | 40,30 | — | 43,20* | — |
| 16,60 | — | 31,82 | — | — | 6,90 | 8,20 | — | — | — |
| 7,80 | — | 11,32 | — | — | 11,60 | 33,00 | — | — | — |

Término medio de bilirrubina en los distintos días de edad:

| | | | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 28,34 | 56,10 | 45,73 | 47,31 | 47,31 | 38,00 | 41,41 | 13,47 | 21,33 | 15,06 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|

Porcentaje de ictericos que corresponde a los mismos:

| | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|------|---|
| 40 | 66 | 63 | 44 | 70 | 73 | 59 | 14 | 0,91 | 0 |
|----|----|----|----|----|----|----|----|------|---|

(*) Cifras eliminadas de los promedios.

TABLA N° 2

Bilirrubinemia por orden de edad dentro de las 35 horas

| Minutos: | Bilirrubinemia ‰ |
|---------------|------------------|
| 20 | 7,85 mgr. |
| 30 | 16,60 " |
| 40 | 7,84 " |
| Horas: | |
| 7 | 30,60 " |
| 8 | 12,34 " |
| 9 | 33,29 " |
| 16 | 58,40 " |
| 17 | 22,16 " |
| 20 a 35 horas | 13,96 " |
| | 18,82 " |
| | 29,15 " |
| | 35,36 " |
| | 83,38 " |

439 —

Castex López García y Zelasco (⁵⁰), que dosifica la bilirrubina total. Las cifras expresan los mgr. de bilirrubina total por 1000 c.c. de suero sanguíneo.

Para la hemoglobina hemos seguido la técnica de Newcomer, anotando los valores por 100 c.c. de sangre extraída del seno longitudinal. La resistencia globular fué determinada por el método May Weissebach.

Resumimos en las tablas 1, 2, 3 y 4 los resultados de nuestras investigaciones objetivándolas en igual número de gráficos.

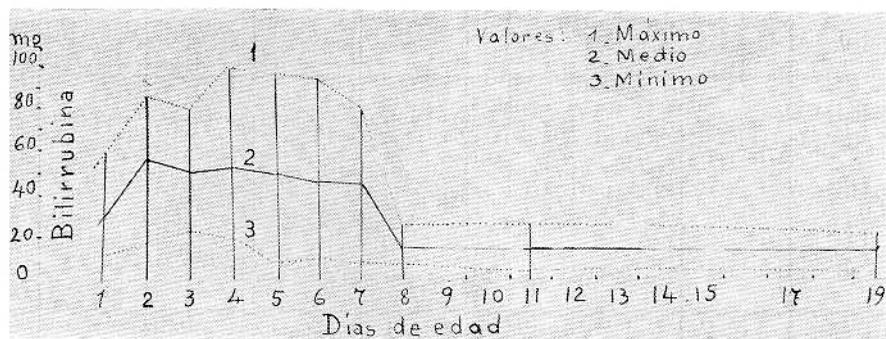


GRÁFICO 3.—Valores de bilirrubina hallados en 97 niños tomados al azar desde minutos después del nacimiento hasta 19 días

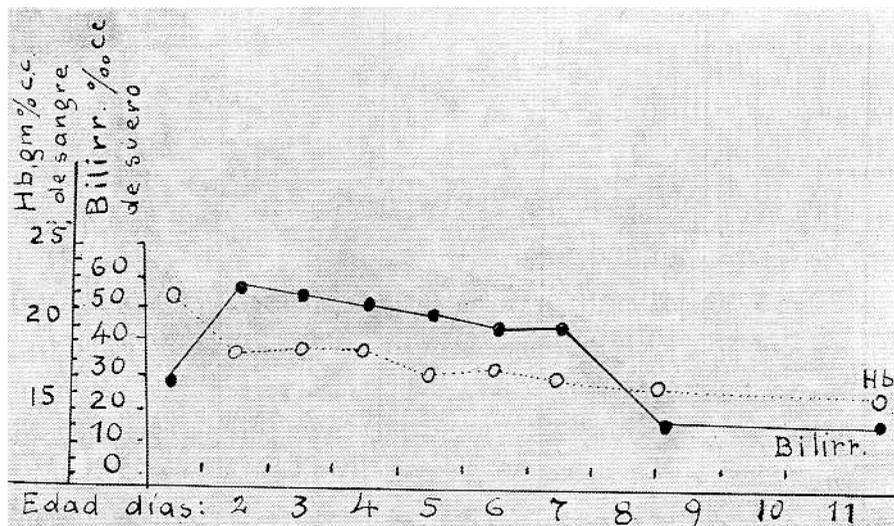


GRÁFICO 4.—Curvas comparativas de hemoglobina y de bilirrubina

RELACION DE LA ICTERICIA CON EL NIVEL DE BILIRRUBINA

Las cifras más elevadas de bilirrubina coinciden en los primeros cuatro días con los porcentajes mayores de r. n. ictericos y a la inversa a partir

del octavo día ambos descienden paralelamente: el quinto y sexto día no guardan esta relación. Se puede explicar por las cifras bajas de bilirrubina que están a pesar de todo en el límite de la visibilidad o bien por la impregnación de los tejidos que persiste aún después del descenso de la bilirrubina (Tabla 1).

TABLA N° 3

Promedios de hemoglobina correspondientes a 85 recién nacidos

| Edad días: | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9, 10 y 11 |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------|
| Hemoglobina mgr. ‰ | 21,88 | 18,46 | 18,77 | 18,77 | 17,20 | 17,56 | 16,92 | 16,35 | 16,20 |

TABLA N° 4

Resistencia globular en 41 recién nacidos

| Núm. de niños | Día de edad | En la solución c/Na ‰ | |
|---------------|-------------|-----------------------|---------|
| | | Inicia | Termina |
| 5 | 1º | 4,60 | 2,60 |
| 4 | 2º | 4,65 | 2,85 |
| 7 | 3º | 4,57 | 2,77 |
| 5 | 4º | 4,20 | 2,72 |
| 4 | 5º | 4,60 | 3,00 |
| 4 | 6º | 4,35 | 3,80 |
| 6 | 7º | 4,46 | 3,10 |
| 6 | 8º | 4,44 | 3,00 |

Podemos establecer los siguientes grupos:

Recién nacidos sin ictericia:

Sobre 54 r. n. 51 (94 ‰), tenían una bilirrubinemia entre 4 y 38 mgr. ‰. Los tres restantes presentaban 47, 79 y 95 mgr., respectivamente.

Con ictericia leve:

Sobre 29 r. n. 25 (82 ‰), presentaban una bilirrubinemia entre 40 y 91 mgr., los cuatro restantes 30, 32, 33 y 35, respectivamente.

Con ictericia franca:

Sobre 19 r. n. 16 (73 ‰), tuvieron una bilirrubinemia entre 53 y 111 mgr., los otros cinco 14, 14, 33, 33 y 35 mgr., respectivamente.

Con ictericia muy intensa, los cuatro casos tuvieron una bilirrubinemia mayor de 85 mgr. ‰.

Por regla general la ictericia se hace visible a partir de los 40 mgr. por mil.

RESUMEN Y CONSIDERACIONES

De acuerdo a lo que antecede, el problema de la ictericia simple del recién nacido puede sintetizarse así:

El niño nace con una bilirrubinemia elevada, que se acentúa en los primeros días de edad. Durante el mismo período desciende la hemoglobina, comprobación que no explica por sí sola el aumento de la colemia como parecería desprenderse de la observación del gráfico 4. El hígado elimina cantidades mucho mayores de este producto de la hemocateresis.

Tampoco se ha probado en forma inconcusa la incapacidad hepática para esta función.

Se desechó la teoría de Schick —iniciación de la hiperbilirrubinemia en la vida intrauterina— por no explicar satisfactoriamente el aumento postnatal de la misma. Este autor señalaba también un papel importante al hígado en la i. r. n.

Todas las teorías tienen puntos vulnerables y es evidente que muy poco se ha adelantado desde los trabajos de Ylppö (⁴) y de Schick (⁴⁸, ⁴⁹), pero todas ellas —algunas brillantemente concebidas— tienen el mérito de dejar algún sedimento y despertar una inquietud para seguir investigando, razón por la cual se siguen repitiendo las mismas investigaciones con técnicas nuevas. Merece citarse aquí el excelente estudio de Davidson, Merrit y Weech (⁹), que confirman las teorías clásicas nombradas.

Examinemos algunos hechos de nuestras investigaciones. La bilirrubina ya se halló elevada al nacer el niño (Tabla 2), así como también en la sangre del cordón (⁴, ⁵, ⁹, ²¹). Gascón y Fernández (²¹), en 100 determinaciones de sangre del cordón señalan un promedio de 15 mgr. $\frac{0}{100}$, cinco veces mayor que las cifras halladas por ellos en la mujer grávida (⁵²). También pudieron medir la bilirrubina en tres casos de prociencia del cordón pertenecientes a embarazadas de 4, 5 y 6 meses, a los que correspondían los siguientes valores: 19.6, 9.5 y 23 mgr. $\frac{0}{100}$.

Como orientación para futuras investigaciones, se puede suponer que la ictericia del r. n. se inicia en la vida fetal obedeciendo a necesidades metabólicas de este período, y que continúa acentuándose después del nacimiento por la acción de otros factores inherentes al período de transición a la vida extrauterina.

CONCLUSIONES

La bilirrubinemia ha sido estudiada en 93 recién nacidos, en los cuales se hicieron 106 determinaciones, pudiendo observarse:

1º Que la bilirrubinemia está elevada desde los primeros momentos que siguen al nacimiento (Tabla N° 1), ascendiendo al máximo de su valor al segundo día, manteniéndose elevada hasta el 7º día. Se produce

luego una caída definitiva que se acentúa sin llegar a una cifra normal en el período estudiado por nosotros (19º día).

2º La ictericia se hace visible a partir de una bilirrubinemia de 40 mgr. $\frac{\%}{100}$, existiendo algunas excepciones llamativas.

3º En 85 niños del mismo grupo se dosificó la hemoglobina, comprobándose un descenso de 6 gr. hasta el 8º día, correspondiendo $\frac{3}{4}$ partes a la caída del 1º y 2º día.

4º No podemos vincular este fenómeno a la hiperbilirrubinemia aun cuando sus curvas sean inversas (Gráfico 4).

5º La resistencia globular investigada en 41 niños se halla dentro de los límites normales.

6º De la información bibliográfica y del resultado de nuestras propias investigaciones surge que no obstante haberse avanzado en el conocimiento de la ictericia simple del recién nacido, no está aún aclarada su génesis.

BIBLIOGRAFIA

1. Royer M.—L'urobilina a l'éta normal et pathologique. Masson et Cie. 1930, París.
- 2. Brulé M. Recherches sur les ictères. Masson et Cie. París, 1922.—3. Van den Bergh A. A. H. "La Presse Medical", julio 1921; 29, 441.—4. Yloppö A. Citado por Davidson, Merrit y Weech (9) y en otros trabajos y textos.—5. Lucas, Dearing, Hoobler, Cox, Jonesy and Scott Smyth. Blood Studies in the Newborn. "Am. J. of Dis. of Child.", 1921; 22, 525.—6. Grulee M. The Van den Bergh Test for Icterus in the Blood of Infants. "Am. J. of Dis. of Child.", 1925; 30, 219.—7. Mitchell J. M. Relationship of Jaundice and Weight to Blood Values in the Newborn Infant. Ibid., 1929; 38, 518.—8. Waugh, Merchant and Maughan. I. Blood Studies in Newborn. "Am. J. of M. Sc.", 1941; 198, 646.—9. Davidson, Merrit and Weech. Hyperbilirubinemia in the Newborn. "Am. J. of Dis. of Child.", 1941; 61, 958.—10. Taylor Rood. The Icterus Index in Children. Ibid. 1927; 34, 989.—11. Bonar B. E. The Icterus Index in the Newborn Infant. Ibid. 1935; 50, 1143.—12. Rainer M. and Weiner S. B. Jaundice in Infants and in Children. Ibid. 1941; 61, 752.—13. Brown, Mc Master and Rous. The Relation Between Blood Destruction and the output of Bile Pigment. "J. of Exp. Med.", 1923; 37, 933.—14. Elman and Mc Master. Studies on the Urobilin. Physiology and Pathology. Ibid. 1925; 41, 508 y 513.—15. Hooper and Whipple. Bile Pigment Metabolism. "Am. J. of Physiol.", 1916; 40, 332.—16. Rich Rice A. The Formation of the Bile Pigment. "Physiol. Rev.", 1925; 5, 182.—17. Aschoff L. Lectures on Pathology. Paul Hoeber Ing. New York.—18. Mann F. G. and Bollman J. L. Review of Experimental Investigations. "J. A. M. A.", 1935; 104, 371.—19. Van Creveld S. Icterus Neonatorum. "Am. J. Dis. of Child.", 1925; 30, 240.—20. Grulee C. C. Icterus in the Newborn. In Brennenman's Pediatrics, vol. I, cap. 42, p. 110.—21. Goldbloom A. and Gottlieb. Icterus Neonatorum. "Am. J. Dis. of Child.", 1929; 38, 57.—22. Goldbloom A. and Gottlieb. "J. of Clin. Invest.", 1930; 8, 365.—23. Goldbloom A. and Gottlieb. Ibid. 1930; 9, 138.—24. Goldbloom A. and Gottlieb. L'ictère du nouveau-née. "Rev. Fr. de Ped.", 1933; 8, 177.—25. Eastman N. J. I. The Oxygen Relationships of Umbilical Cord Blood at Birth. "Bull. of the Johns Hopkins Hosp.", 1930; 47, 221.—26. Eastman, Ceiling and Lawder. IV The Oxygen and Carbon-dioxide Dissociation. Curves of Fetal Blood. Ibid. 1933; 53, 243.—27. Eastman J. N. and C. M. McLane. The Lactic Acid Content of the Umbilical Cord under various conditions. Ibid. 1931; 48, 261.—28. Ambard y Schmid. La réserve Alcaline. Gaston Doin Ed. 1928.—29. Josephs H. W. Anemia of Infancy and Early Childhood. "Medicine", 1936; 15, 319.—30. Snelling C. E. "Jour. of Ped.", 1933; 2, 309.—31. Sachs, Levine, Griffith and Hansen. Copper and Iron in Human Blood. "Am. J. Dis. of Child.", 1938; 58, 794.—32. Robinow and Hamilton. Blood Volumen and Extracelular Fluid Volumen in Infants and Children. "Am. J. of Dis. of Child.", 1940; 60, 827.—33. Brines, Gibson and Kunkel. The Blood Volumen in Normal Infants and Children. "Jour. of Ped.", 1941; 18, 447.—34. Book N. Icterus Neonatorum. "Canada Med. Ass. Jour.", 1935; 33, 269.—35. Windle W. F. The Effect of Depriving the Infant of its Placental Blood. "J. A. M. A.", 1941; 116, 268.—

36. *Wilson, Windle and Alt.* The effect of Depriving of Placental Blood as Cause of Iron Deficiency. "Am. J. of Dis. of Child.", 1941; 62, 320.—37. *Gordon M. B. and Kemelhor M. C.* Icterus Neonatorum. "Jour. of Ped.", 1933; 2, 685.—38. *Hampson A. C.* "Jour. of Physiology", 1927-28; 64.—39. *Sanford H. N., Crane M. and Leslie E. J.* Bile salt Hemolysis in the Newborn Infanta and its Inhibition of the Blood Serum. "Am. J. of Dis. of Child.", 1930; 40, 1039.—40. *Waugh, Merchant and Maughan. I.* Blood Studies in the Newborn. "Am. J. of Med. Sc.", 1939; 198, 646.—41. *Mitchell J. M.* The role of the Hemolysis in the Jaundice of the Newborn Infant. "Am. J. of Dis. of Child.", 1928; 36, 486.—42. *Ponder Eric.* The Mamalian red cell and the properties of hemolytic systems. Berlin, 1934.—43. *Rich R. A.* The Pathogenesis of the Forms of Jaundice. "Bull. of the Johns Hopkins Hospital", 1930; 43, 339.—44. *Mc Master and Rous P.* The Biliary Obstruction Required to Produce Jaundice. "The Jour. of Exp. Med.", 1921; 33, 731.—45. *Rozendaal H. M., Comfort M. W. and Snell A. M.* Slight and Latent Jaundice. "Jour. of Am. Med. Ass.", 1935; 104, 374.—46. *Snelling C. E.* Icterus Neonatorum. "The J. of Ped.", 1933; 2, 399.—47. *Lin and Eastman.* Behavior of Intravenous Injection of Bilirubin in Newborn Infants. "Am. J. of Obs. and Gyn.", 1937; 33, 317.—48. *Schick B.* American Pediatric Society. Annual Meeting, may 2, 1940. Discussion. in "Am. J. of Dis. of Child.", 1940; 60, 564.—49. *Schick B., Weiner S. B. and Reiner M.* Icterus Index of Cord Blood. "Am. of Dis. of Child.", 1942; 64, 655.—50. *Zelasco J. F.* Bilirrubinemia Normal. Ed. "El Ateneo", 1940.—51. *Gascón A. y Fernández J. A.* La bilirrubinemia de la embarazada. "Bol. del Inst. de Maternidad", dic. 1939, t. VIII, N° 2.—52. *Gascón A. y Fernández J. A.* Acerca de la bilirrubinemia en la sangre del feto. Ibid. 1942, Nos. 1 y 2.—53. *Menchaca, Caggiaino, Martínez Zuviola y Palma.* Ligadura del cordón y hematología infantil. "Arch. Arg. de Ped.", 1942; 18, 52.—54. *Garrahan J. P., Winocur P. y Gascón A. I.* Contribución al estudio de la sangre en el recién nacido. "Arch. Arg. de Ped.", 1943, N° 3, pág. 199.