

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>

Enfermedad hemolítica del recién nacido

Dr. Jaime Pereira Garcés
Profesor Auxiliar de Medicina
Departamento de Hematología-Oncología
Unidad Docente Asociada de Laboratorios Clínicos

La enfermedad hemolítica del feto y recién nacido (EHRN) se caracteriza por un acortamiento de la supervivencia de los glóbulos rojos causada por el paso transplacentario de anticuerpos maternos. La enfermedad comienza en la vida intrauterina y puede resultar en muerte *in utero*. Aunque la EHRN se puede presentar en cualquier feto que exprese antígenos paternos no presentes en la madre, la causa más común de enfermedad grave está relacionada con la existencia de anticuerpos anti-(Rh)D en madres (Rh)D negativas, las que tienen un feto (Rh)D positivo. A pesar de que la incidencia de aloinmunización Rh se ha reducido considerablemente por el uso de inmunoglobulina anti-Rh, aún existen pacientes en que esta profilaxis falla o se inmunizan a otros antígenos (c, Kell, etcétera). La gravedad de la EHRN varía ampliamente desde casos muy leves hasta fetos hidrópicos, que mueren *in utero* antes de las 17 semanas de gestación.

FISIOPATOLOGIA

La exposición de la madre al antígeno D (u otro antígeno del glóbulo rojo) induce la producción de anticuerpos de tipo IgG. Los anticuerpos maternos cruzan la placenta por unión a los receptores Fc presentes en la membrana celular de las células placentarias. La hemólisis de los glóbulos rojos fetales provoca anemia, la cual estimula la eritropoyesis en sitios extramedulares, especialmente en hígado y bazo. La alteración hepática causa hipertensión portal y disminución de la síntesis de albúmina, con aparición de hidrops fetal (edema, ascitis, derrame pleural, etcétera). La anemia crónica conduce a insuficiencia cardíaca, lo que contribuye a agravar el hidrops.

Las madres se sensibilizan a los antígenos fetales debido al paso de pequeñas cantidades de glóbulos rojos desde la circulación fetal (hemorragia transplacentaria). La probabilidad de inmunizarse aumenta en las mujeres que han recibido una gran cantidad de glóbulos rojos fetales (por ejemplo, 1-5 ml), lo que ocurre habitualmente durante el tercer trimestre del embarazo. Es importante señalar que aun en ausencia de profilaxis, menos de un 10% de las madres Rh negativas se sensibilizan durante su primer embarazo.

Efecto de la incompatibilidad ABO sobre la sensibilización Rh.

La interacción de la incompatibilidad ABO determina que no todas las madres Rh negativas tengan el mismo riesgo de inmunización. Si el padre es ABO incompatible (por ejemplo, madre grupo O y padre grupo A), la probabilidad de desarrollar anticuerpos anti Rh por parte de la madre se reduce 8 veces. El mecanismo por el que opera esta protección sería el siguiente: la madre de grupo O tiene anticuerpos anti-A y anti-B naturales; si el feto es de grupo A, por ejemplo, tan pronto las células fetales entran a la circulación materna son destruidas por el anticuerpo anti-A, reduciéndose la probabilidad de sensibilización al antígeno (Rh)D.

MANEJO PRENATAL

La historia obstétrica es fundamental en la enfermedad hemolítica Rh. Si no ha habido embarazos previos o transfusiones, es muy baja la probabilidad de una eritroblastosis grave en el embarazo actual. Si

hay historia de enfermedad hemolítica en recién nacidos anteriores, la gravedad del compromiso del feto actual será al menos igual que la del anterior.

Tipificación sanguínea. Durante el primer control de embarazo debe efectuarse, en cada paciente, tipificación para grupo ABO y Rh y pesquisa de anticuerpos en el suero (Coombs indirecto). En las madres aparentemente Rh negativas, se debe determinar el fenotipo Du (expresión débil o incompleta del antígeno D).

Pesquisa de anticuerpos. Siempre se debe realizar la pesquisa de anticuerpos, incluso en las madres Rh positivas. Aunque la inmunización a otros antígenos es poco frecuente en las pacientes Rh positivas, puede ser causa de EHRN. Por otra parte, hay personas que han recibido transfusiones y no lo recuerdan. Además, si la madre misma requiere una transfusión, el conocer la existencia de un anticuerpo puede ahorrar tiempo y evitar un retardo en la obtención de sangre compatible.

Si una madre es Rh negativa, o presenta un anticuerpo que podría causar EHRN, es aconsejable obtener una muestra del cónyuge para tipificación ABO y Rh. Si la madre es Rh negativa, es útil conocer si el padre del feto es Rh positivo y, de ser así, si es homocigoto; si el padre es Rh negativo, la probabilidad de EHRN se reduce importantemente. Si existe historia de EHRN y la pesquisa de anticuerpos resulta negativa, vale la pena probar el suero de la madre con los glóbulos rojos del padre (si son compatibles ABO), para descartar inmunización a algún antígeno de baja frecuencia expresado por las células del padre.

Una madre Rh negativa con un marido Rh positivo, sin anticuerpos detectables en el primer control, tiene pocas probabilidades de tener algún problema grave de incompatibilidad Rh en el embarazo actual. De todas formas, es aconsejable hacer una nueva pesquisa de anticuerpos un mes antes del parto, para detectar la formación de algún anticuerpo de título significativo.

Identificación de los anticuerpos. Cada vez que la pesquisa de anticuerpos resulta positiva, se debe identificar su especificidad antigénica. Incluso si la madre es Rh negativa, puede tener un anticuerpo distinto de un anticuerpo anti-D, o una mezcla. Algunos de estos anticuerpos (anti-Lewis o anti-P1) no causan EHRN. Otros, como Kell o Duffy, pueden ser importantes si el padre posee el correspondiente antígeno. En el caso de encontrar un anticuerpo distinto de anticuerpo anti-D, se debe determinar si los glóbulos rojos del padre expresan el antígeno y su cigocidad. Si el padre no posee el antígeno, el anticuerpo no provocará una EHRN y se debe informar a la madre y al médico tratante por su significado en la transfusión.

EVALUACION PRENATAL DE LA GRAVEDAD DE LA EHRN POR Rh

Evaluación directa por muestra de sangre fetal
Actualmente la obtención de una muestra de sangre fetal es la

forma más directa para determinar la gravedad de la aloinmunización. Tiene la ventaja que en el mismo procedimiento se puede realizar una transfusión, si fuera necesario. Tiene un riesgo de pérdida fetal estimado en alrededor de 1%-2%, y su mayor desventaja es que se puede realizar sólo en centros especializados.

Evaluación indirecta

Determinación de la concentración del anticuerpo. Cuando se ha identificado un anticuerpo anti-D, se debe realizar una titulación, por técnica de antiglobulina indirecta (Coombs indirecto). El título del anticuerpo anti-D es un indicador del grado de inmunización de la madre. Aun cuando el valor mismo puede guardar poca relación con la gravedad de la enfermedad que afecta al feto, es necesario señalar que:

1. La aparición de un anticuerpo anti-D casi siempre significa que el feto es Rh positivo.
2. El embarazo durante el cual aparece por primera vez un anticuerpo anti-D generalmente no se complica de EHRN grave.
3. Títulos bajos de anticuerpo (< 1:8) rara vez se acompañan de enfermedad fetal grave.
4. Un título en aumento habitualmente significa que el feto es Rh positivo.
5. En mujeres ya inmunizadas, la mantención del título no necesariamente significa que el feto es Rh negativo.

La cuantificación de la concentración de anticuerpo anti-D por medios automáticos (autoanalyser), usando un estándar internacional, ha demostrado ser un mejor predictor de la gravedad de la EHRN por Rh. Bajo 4 unidades/ml el feto no será afectado; sobre 4 unidades/ml se debe investigar con amniocentesis o muestra sanguínea fetal.

Amniocentesis

La medición espectrofotométrica de la desviación en densidad óptica a 450 nm ha sido la forma tradicional de estimar la gravedad de la EHRN. Esta es proporcional a la cantidad de bilirrubina en el líquido amniótico y es una medida indirecta de la destrucción de los glóbulos rojos fetales. La construcción de un gráfico que relaciona la absorbencia del líquido amniótico a 450 nm con la edad gestacional (gráfico de Liley), permite definir tres zonas que corresponden al grado de anemia observado: zona I, enfermedad muy leve o ausente; zona II, feto moderada a gravemente afectado; zona III, feto gravemente afectado, que requiere tratamiento o inducción del parto. Esta curva es de utilidad en el tercer trimestre del embarazo, ya que antes de las 25 semanas tiene tasas de falsos positivos y falsos negativos inaceptablemente altas.

Ultrasonido

La evaluación ultrasonográfica del feto es una parte integral del manejo moderno de la inmunización Rh. Estudios semanales pueden detectar ascitis, lo cual es un signo precoz de hidrops y permite el tratamiento oportuno.

MANEJO PRENATAL DE LA EHRN

El objetivo del tratamiento es obtener un recién nacido de edad gestacional suficiente, libre de hidrops. Este objetivo se alcanza por una combinación de medidas conservadoras e invasivas. La intro-

ducción de la transfusión intrauterina aumentó sustancialmente el potencial manejo invasivo de los fetos afectados gravemente. El manejo conservador está indicado sólo si hay un título de anticuerpo estable, caída de la bilirrubina del líquido amniótico y normalidad ultrasonográfica.

Transfusión intrauterina

Intravascular. La técnica de transfusión intravascular (TIV) se inició al principio de la década de los '80, utilizando la ultrasonografía como guía. Las ventajas del acceso directo al espacio intravascular fetal son:

1. Se puede confirmar el grupo sanguíneo fetal.
2. Se puede determinar el hematócrito pre y postransfusión.
3. No se depende de los linfáticos de la cavidad peritoneal para el transporte de los glóbulos rojos transfundidos.
4. La TIV se puede hacer en forma segura antes de las 20 semanas.
5. Se puede revertir un hidrops.
6. Permite alcanzar edades gestacionales mayores, reduciendo los problemas de cuidado postnatal.

La mayoría de los aspectos prácticos de la TIV escapan de los objetivos de esta revisión, por lo que se discutirá sólo lo que tiene relación con el banco de sangre. Para la TIV se utiliza sangre de dador adulto grupo O, Rh negativa, antígeno Kell negativa, de menos de 48 horas de extraída y llevada a un hematócrito de 70%-85%. Este hematócrito minimiza el volumen de sangre requerido para llevar el hematócrito fetal a un rango normal. Se debe realizar una prueba de compatibilidad con muestra de la madre (glóbulos rojos a transfundir con el suero materno). Es aconsejable que la sangre utilizada en la transfusión intrauterina sea irradiada, para prevenir la enfermedad injerto versus huésped (ver artículo sobre complicaciones inmunológicas de la transfusión en este número).

Intraperitoneal. La transfusión intraperitoneal (TIP), desarrollada por Liley en 1963, fue la forma clásica de tratamiento de la EHRN grave. Sin embargo, se usa cada vez con menos frecuencia desde la aparición de la TIV. La TIP es de eficacia dudosa en fetos hidróticos, debido a la pobre absorción de los glóbulos rojos desde la cavidad peritoneal. No obstante, la TIP no está de ningún modo obsoleta y puede ser usada en combinación con la TIV.

Inmunoglobulina endovenosa

Las dosis altas de IgG intravenosa (IgGIV) han sido utilizadas en una variedad de enfermedades de tipo inmune. Su mecanismo de acción es desconocido, postulándose disminución de la síntesis de anticuerpo y bloqueo de los receptores Fc a nivel del sistema reticuloendotelial. Son pocos los casos publicados en los cuales el uso de IgGIV, en madres con aloinmunización Rh grave, ha significado una mejoría en la condición del feto. No es posible conocer la eficacia de este tratamiento mientras no se disponga de datos de estudios numerosos y bien controlados.

Otros tratamientos

La reducción del anticuerpo materno mediante plasmaféresis ha sido usada en algunos casos; sin embargo, no existe evidencia convincente de su eficacia.

MANEJO POSTNATAL DE LA EHRN

Exámenes

Clasificación ABO y Rh en el recién nacido. En todos los recién nacidos se debe realizar una clasificación de grupo ABO, Rh y prueba de Coombs directa. En recién nacidos con enfermedad hemolítica Rh, la tipificación del antígeno D puede ser inicialmente poco clara. Si los glóbulos rojos del recién nacido están muy recubiertos por anticuerpos, éstos podrían eventualmente "bloquear" los sitios antigénicos y las células serían tipificadas como Rh negativas.

Prueba de antiglobulina directa (Coombs directo). Si el anticuerpo anti-Rh está presente en cantidad suficiente sobre los glóbulos rojos del recién nacido, la prueba de Coombs directa es siempre positiva. En los casos leves y en la enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO, en cambio, el Coombs directo puede ser negativo. Los recién nacidos que han recibido transfusión intrauterina pueden tener el Coombs directo negativo y tipificar como Rh negativos, dependiendo del grado de reemplazo de la sangre positiva por la negativa transfundida.

Otros exámenes. Existen dos objetivos en el tratamiento, de la eritroblastosis en el recién nacido, y su importancia relativa depende de la etapa de la enfermedad. El primero es la corrección de la anemia, con o sin existencia de insuficiencia cardíaca, y el segundo, reducir la hiperbilirrubinemia para prevenir el daño cerebral.

La anemia es habitualmente el problema fundamental inmediatamente después del parto, y junto a la falla cardíaca pueden ser los problemas más urgentes durante las primeras 48 horas de vida. Un nivel de hemoglobina < 15 g/dl es indicador de anemia y una cifra < 12 g/dl constituye anemia grave.

A medida que pasan las primeras horas de vida, el peligro de la ictericia se acrecienta y el manejo del recién nacido está centrado en las determinaciones seriadas de la bilirrubina. La velocidad de alza de la bilirrubina sérica es importante y se debe correlacionar con el valor absoluto y la edad del recién nacido. Existen curvas de alza de bilirrubina mediante las cuales se determina el nivel en que está indicada la exanguineotransfusión (ET). Después de las 48 horas de vida está aceptado como indicación de ET un nivel de bilirrubina indirecta superior a 20 mg/dl, siempre que el niño sea de término y no tenga condiciones asociadas que influyan en la unión de la bilirrubina a la albúmina.

Tratamiento con exanguineotransfusión

El alza de bilirrubina constituye un problema después del primer día de vida. La única forma efectiva de manejar este problema, junto a la anemia, es reemplazar la sangre del recién nacido por sangre proveniente de un dador. A continuación se discutirán aquellos aspectos de la ET que tienen relación con el Banco de Sangre, ya que los detalles técnicos y complicaciones escapan al objetivo de esta revisión.

Volumen. El intercambio con una unidad de sangre total logra reemplazar cerca del 90% de la sangre en un recién nacido de término. Se ha recomendado como máximo el uso de 160-180 ml de sangre por kg de peso del recién nacido, lo que se obtiene habitualmente con una unidad de sangre total (450 ml).

Sangre materna. La sangre materna pareciera ser ideal para realizar la ET, ya que los glóbulos rojos son siempre compatibles con el anticuerpo causante de la eritroblastosis. Sin embargo, dificultades para obtener la sangre en el periparto y necesidad de eliminar el

plasma (contiene el anticuerpo), entre otros, han hecho que el uso de sangre materna sea excepcional en la mayoría de los centros.

Grupo sanguíneo. Debido a que el anticuerpo causante de la EHRN fue formado por la madre, el título en el recién nacido será al menos tan alto como en el suero materno. Por esta razón, la práctica habitual es seleccionar la sangre para transfundir al recién nacido sobre la base de una prueba de compatibilidad con el suero de la madre. Si se dispone de éste, la prueba cruzada con el suero del recién nacido es innecesaria. Si no se dispone del suero materno inmediatamente, se debe usar el suero del recién nacido, para evitar una demora innecesaria en la preparación de la sangre.

Es preferible usar sangre del mismo grupo ABO del recién nacido, si es compatible con el suero de la madre. Cuando esto no es posible, las normas seguidas por distintos centros son diferentes. Se puede elegir entre sangre del grupo del recién nacido (podría ser incompatible con el suero de la madre) o sangre grupo O, que es compatible con el suero del recién nacidos y la madre, pero el plasma es incompatible con los glóbulos rojos del recién nacido. La aproximación a este problema adoptada en nuestro banco de sangre, es el uso de glóbulos rojos grupo O reconstituidos con plasma AB o del grupo del recién nacido. Otra ventaja del uso de sangre o glóbulos rojos grupo O, es que puede ser preparada de antemano, aun antes de conocer el grupo del recién nacido.

En la eritroblastosis Rh, se debe usar sangre Rh negativa para obtener los resultados deseados con el menor número de recambios. En EHRN debida a anticuerpos no D, la sangre seleccionada debe ser negativa para el antígeno involucrado. En caso de dificultad para encontrar sangre adecuada, se debe recordar que es mejor una transfusión con sangre incompatible que demorar un recambio necesario. La sangre incompatible no causa problemas en el recién nacido y lo ayudará, aunque se necesite un mayor número de recambios para bajar la bilirrubina.

Almacenamiento de la sangre. La sangre que se utiliza en la ET debe ser razonablemente fresca, característica que aún no tiene una definición clara. La idea detrás de este concepto es que la sangre haya sufrido una alteración mínima debida al almacenamiento, lo que se traduce en una sobrevida adecuada en el recién nacido. Otra ventaja de la sangre fresca es su nivel bajo de potasio en el plasma. Debido a que no se han demostrado diferencias significativas de viabilidad de los glóbulos rojos dentro de la primera semana de almacenamiento y existe poca acumulación de potasio, el límite más ampliamente aceptado para considerar sangre fresca es el de menos de 5 días de recolectada. Sin embargo, en niños graves, especialmente prematuros, se debe usar sangre lo más fresca posible, idealmente de menos de 48 horas.

Otro hecho que se debe considerar es la capacidad de la sangre de transportar y liberar el oxígeno. Este no constituye mayor problema, excepto en recién nacidos con problemas graves de oxigenación tisular. En todo caso, con el uso de los anticoagulantes actuales (por ejemplo, CPDA-1), el 2-3 DPG se mantiene muy bien, por lo menos dentro de la primera semana de recolectada la sangre.

La sangre heparinizada ha sido utilizada por algunos centros, especialmente en niños acidóticos e hipocalcémicos. Sin embargo, el corto periodo de conservación de la sangre con heparina hace que su obtención sea difícil y, además, no está exenta de complicaciones (aumento de ácidos grasos no saturados, sangramiento). Por estas razones, y por la capacidad de los anticoagulantes actuales de preservar por más tiempo las propiedades metabólicas de los glóbulos rojos, se prefiere la sangre anticoagulada con CPD para cualquier situación de ET.

PREVENCIÓN DE LA EHRN POR Rh

La inmunización pasiva con gamaglobulina inmune Rh (RhIG) es muy efectiva para prevenir la inmunización Rh primaria. No está claro el mecanismo exacto por el cual la RhIG induce la inmunosupresión. Se ha postulado que podría actuar promoviendo la remoción de las células Rh positivas cubiertas por el anticuerpo, de manera similar a la protección ABO, o porque el anticuerpo recubre los sitios antigénicos, disminuyendo su inmunogenicidad.

Una dosis de 300 µg de RhIG previene la inmunización por paso de hasta 15 ml de sangre fetal a la madre, lo que está muy por encima de la hemorragia transplacentaria habitual (< 4 ml). Esta profilaxis se debería efectuar en todas las madres Rh negativas que han tenido un niño Rh positivo, a menos que haya formado previamente un anticuerpo anti-D. La administración de RhIG es necesaria sólo si el recién nacido es Rh positivo. No obstante, si existen dudas en relación a su tipo Rh, es preferible indicar la RhIG.

Aunque ha sido motivo de controversia, la tendencia actual es no administrar RhIG a las madres Du positivas, ya que el riesgo de inmunización es prácticamente nulo.

La RhIG se debe administrar durante las primeras 72 horas postparto, ya que se ha demostrado que la mayor parte de la hemorragia transplacentaria ocurre durante el parto. Existen algunas situaciones durante el embarazo que pueden provocar un aumento del paso de glóbulos rojos fetales a la circulación materna. Por esta razón, se recomienda el uso de RhIG durante el embarazo en casos de amniocentesis, traumatismo abdominal, hemorragia preparto y embarazo ectópico. También se debe dar RhIG en todos los abortos con alguna intervención quirúrgica, en los abortos de más de 12 semanas y en la amenaza de aborto después de las 12 semanas. La dosis de RhIG en todas las situaciones anteriores es de 50 µg antes de las 20 semanas de gestación y de 100 µg después de este lapso.

Profilaxis antenatal

Se ha demostrado que hasta un 40% de los casos nuevos de inmunización al antígeno D se detectan dentro de las primeras 30 semanas de gestación. Por esta razón, en centros en Canadá y Europa han introducido el uso de RhIG antes del parto. En Inglaterra se usa una dosis de 100 µg a las 28 y 34 semanas, mientras que en Canadá sólo una dosis de 300 µg a las 28 semanas de gestación. Si el recién nacido es Rh positivo, se debe usar la profilaxis postparto habitual. A pesar de que la profilaxis antenatal no es una práctica universal, los resultados obtenidos en los centros que la utilizan parecen demostrar que es una medida económica, eficaz y segura para reducir aún más la incidencia de sensibilización Rh.

EHRN CAUSADA POR OTROS ANTICUERPOS

Aunque el anticuerpo anti-D es lejos la causa más común de EHRN con importancia clínica, ésta puede ser secundaria a otros anticuerpos fuera del sistema Rh. Dentro de éstos, se han comunicado casos de EHRN graves asociados a anticuerpos anti-c, anti-K, anti-Duffy y anti-Kidd, entre los más frecuentes.

EHRN por incompatibilidad ABO

La eritroblastosis causada por incompatibilidad materno-fetal ABO es más frecuente que la causada por incompatibilidad Rh; sin embargo, es mucho más leve y difícil de diagnosticar. La EHRN por ABO es causada por anticuerpos que se encuentran normalmente en el plasma, sin necesidad de exponerse al antígeno por transfusión o

embarazo. Por esta razón, la EHRN por ABO puede afectar tanto el primer embarazo como los posteriores.

Aunque la EHRN por ABO se puede asociar a altos títulos de anticuerpos anti-A y anti-B naturales, de tipo IgM, éstos no se correlacionan con la gravedad de la eritroblastosis. Sí existe correlación con el tipo de anticuerpo, ya que cuando éstos son de tipo IgG, pueden cruzar la placenta y destruir los glóbulos rojos del feto. Este tipo de anticuerpo se desarrolla especialmente en personas de grupo O, menos frecuentemente en personas de grupo A y B; el más común es el anti-A. Por lo tanto, la EHRN por ABO afecta fundamentalmente a los recién nacidos de grupo A con madres de grupo O.

Diagnóstico. El diagnóstico se hace reconociendo el problema en el recién nacido más que durante el embarazo. Desde el punto de vista clínico, lo habitual es que se presente como una ictericia inesperada al tercer o cuarto día de vida.

En el estudio serológico de rutina no se detectan anticuerpos anti-A o anti-B de tipo IgG, ya que los glóbulos rojos reactivos son de grupo O. La primera señal de alerta la constituye el hecho de una madre O y un recién nacido de grupo A con ictericia. Es importante la presencia de anti-A o anti-B en el suero del recién nacido, incompatible con sus propias células.

La prueba de antiglobulina directa es débilmente positiva o negativa, debido al escaso número de moléculas de anticuerpo fijadas a los glóbulos rojos del recién nacido. Ocasionalmente es posible recuperar el anticuerpo de las células (por elución) y probarlo con glóbulos rojos A, B y O.

Exanguineotransfusión. Ya que la anemia grave es muy rara en la incompatibilidad ABO, la única indicación para recambio la constituye la hiperbilirrubinemia grave, con peligro de kernicterus. Idealmente se deben usar glóbulos rojos grupo O, suspendidos en plasma O con bajo título de anti-A o anti-B o plasma AB.

REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Haemolytic disease of the newborn. En: Mollison PL, Engelfriet CP & Contreras M (eds.). Blood Transfusion in Clinical Medicine. Blackwell Scientific, London. 1987; 637-687.
2. Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev* 1988; 2:129-150.
3. Huestis DW, Bove JR, Case J. Hemolytic disease of the newborn. En: Huestis DW, Bove JR, Case J (eds.). Practical blood transfusion. Little, Brown and Co. Boston, 1988; 348-366.
4. Tannirandorn Y, Rodeck CH. New approaches in the treatment of haemolytic disease of the fetus. *Baillieres Clin Haematol* 1990; 3: 289-320.
5. Tovey DLA. Haemolytic disease of the newborn and its prevention. *Br Med J* 1990; 300:22-25.