

**EFICACIA DE LA FOTOTERAPIA CONTINUA CON DOBLE LAMPARA COMO MEJOR
ALTERNATIVA EN HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL. HOSPITAL NAVAL GUAYAQUIL
(HOSNAG) 2007-2009**

Autores: Carmen Alava P.*, Andrea Arriciaga N. Tatiana Medina R.*****

*** Estudiantes de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

Resumen

Objetivo. Demostrar que la de la Fototerapia con doble lámpara en recién nacidos con ictericia fue una excelente alternativa terapéutica en nuestros pacientes y que proporciona grandes ventajas, otorgando mejoría clínica con pocos días de hospitalización y corto tiempo de exposición.

Material y métodos. Se trata de un estudio Observacional, transversal, descriptivo, basado en la revisión de 66 historias clínicas archivadas en el departamento de estadística del Hospital Naval Guayaquil. Nuestro estudio incluye pacientes hospitalizados por el servicio de Pediatría por el periodo de dos años, neonatos a término, que fueron admitidos por presentar ictericia. Se analizaron antecedentes y particularidades clínicas con las que ingresaron.

Resultados. De 66 neonatos ingresados, Se excluyeron 2 que requirieron exanguinotransfusión, 5 por presentar bacteriemia, 4 por ser pre-termino y 2 por falta de datos en registro de historia clínica. La muestra se redujo a 52 pacientes, 30 pacientes (57,7%) fueron de sexo femenino y 22 (42,30%) de sexo masculino, el peso promedio fue de $3,164 \pm 110$ g, la edad gestacional media de $38,48 \pm 1,52$. El 38,5% fueron hospitalizados de 1 a 2 días, el 53,8% de 3 a 4 días y el 7,7% restante fue hospitalizado entre 5 y 6 días con un promedio general de 2,96 días de hospitalización y una moda de 3 días. el promedio de BT al ingreso fue de 16,14mg/dl con un valor máximo al ingreso de 26,15, BI se encontró en 15,34mg/dl con valor máximo de 24.39 con Fototerapia continua se pudo observar una reducción porcentual de la BT 27,6% y la BI de 28,6 con un promedio de 2,69 días de exposición a las lámparas, 75% de los pacientes ingresaron entre las 48-72H, el 5,77% ingresa >72h-7días y el 19,24% ingresaron después de 7 días de nacido, con una moda de 48h de vida al momento de su diagnóstico. De los ingresos el 51,9% fue por causa multifactorial, y el 48,1% por incompatibilidad ya sea de grupo o Rh. De los 52 niños, 8 de ellos ingresaron con %IR entre 8 y 10,

de los cuales 2 salieron con el mismo % de IR, 2 redujeron su porcentaje entre 4 y 6% y 4 de ellos redujeron el IR entre 2 y 4%.

Conclusión. La eficacia de la fototerapia en la regulación de las concentraciones de bilirrubina en plasma se confirma en base a nuestra experiencia con una total recuperación de los pacientes y el bajo índice de exanguinotransfusiones realizados durante este periodo. La valoración temprana nos permitió detectar que los niveles de bilirrubina sérica total no hubieran alcanzado el umbral para realizar exanguinotransfusión y en los casos descartados la detección oportuna no fue posible por cuanto eran pacientes que no pertenecían a este hospital. La fototerapia cumple esta función con eficacia, aunque en algunos casos con bastante lentitud.

Palabras clave: Ictericia Neonatal, hiperbilirrubinemia neonatal, fototerapia.

ABSTRACT

Objective. To demonstrate that the dual lamp phototherapy in infants with jaundice was an excellent alternative for our patients and provides great advantages in delivering clinical improvement within days of hospitalization and short exposure time.

Material and methods. This is an observational, transversal, descriptive, based on a review of medical records filed in the statistics department of the Hospital Naval Guayaquil. Our study included patients hospitalized for the neonatology service for a period of two years, term newborns who were admitted for jaundice. Background and were analyzed with clinical characteristics that were admitted.

Results. Of 66 neonates, 2 were excluded requiring exchange transfusion, 5 bacteremia, 4 for being pre-term and two for lack of data in record history. The sample was reduced to 52 patients, 30 patients (57.7%) were female and 22 (42.30%) male, the average weight was 3.164 ± 110 g, mean gestational age of 38.48 ± 1.52 . 38.5% were hospitalized for 1-2 days, 53.8% of 3-4 days and the remaining 7.7% were hospitalized between 5 and 6 days with an overall average 2.96 days of

hospitalization and a 3-day fashion. BT average hospitalization was 16.14 mg / dl, BI was found in 15.34 mg / dl with continuous phototherapy was observed, a decrease of 27.6% BT and BI of 28.6 with an average 2.69 days of exposure to the lamps, 75% of patients admitted between 48-72H, the 5.77% enter > 72h-7days and 19.24% were admitted after 7 days of age, with a mode of 48h of life at the time of diagnosis. Income was 51.9% due multifactorial, and 48.1% for either group incompatibility or Rh. Of the 52 children, eight of them entered with % PI between 8 and 10, of which two came with the same % of IR, 2 reduced their share from 4 to 6% and 4 of them reduced the IR between 2 and 4% .

Conclusion. The efficacy of phototherapy in the regulation of bilirubin concentrations in plasma were confirmed based on our experience with a total recovery of patients and the low rate of exchange transfusion performed during this period. The early assessment allowed us to detect the total serum bilirubin levels had not reached the threshold for exchange transfusion and discarded cases early detection was not possible because patients were not part of this hospital. Phototherapy fulfill this role effectively, although in some cases rather slowly.

Key words: jaundice, hyperbilirubinemia, phototherapy.

INTRODUCCION

Durante la primera semana de vida los neonatos incrementan sus niveles de bilirrubina y la ictericia aparece en un gran porcentaje de ellos. La hiperbilirrubinemia no conjugada (indirecta) ocurre como resultado de la formación excesiva de bilirrubina y se debe a que el hígado del neonato no puede eliminar la bilirrubina de la sangre con la velocidad suficiente. (1-2) .La Frecuencia de Ictericia Neonatal en la práctica diaria nos motivó a realizar este trabajo.

La ictericia es la causa más común de reinternación durante las primeras dos semanas de vida. Su diagnostico temprano y el inicio de una terapéutica adecuada, son tareas habituales para el médico. Este enfoque incluye recabar correctamente los antecedentes del RN, horas de aparición de la ictericia, ritmo de ascenso, edad gestacional y si existe o no patología asociada (4).

Históricamente, el objetivo de la fototerapia es reducir los niveles de bilirrubina en circulación acelerando su eliminación. La Fototerapia es la terapéutica de elección y la más difundida para el tratamiento de la ictericia neonatal, el momento en que se debe iniciarse dependerá de los niveles de bilirrubina para intervenir, su administración reduce en gran medida el uso de la exanguinotransfusión, con una evolución favorable. (1-2-3-21) El uso de la fototerapia continua con doble lámpara aumenta la superficie expuesta y la intensidad con una respuesta al tratamiento a corto plazo. (Fig.1)



**Fig.1 Neonato expuesto a Fototerapia continua con doble lámpara
Servicio de Pediatría- Área de Neonatología Hospital Naval Guayaquil**

MATERIAL Y METODOS

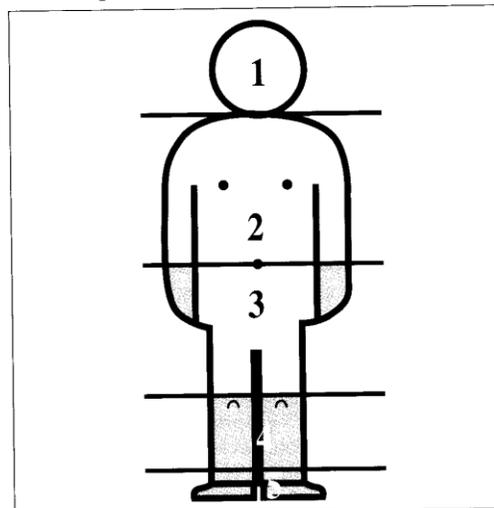
Se trata de un estudio observacional, transversal, descriptivo que incluye pacientes pediátricos que pertenecieron al servicio de neonatología durante el periodo de dos años, basado en la revisión de 66 historias clínicas de pacientes ingresados con diagnóstico de hiperbilirrubinemia neonatal correspondiente al 6.67% de 989 nacidos e ingresados entre el periodo 2007-2009.

Los datos de los pacientes y cierta información estadística fueron proporcionados por el departamento de estadística de la unidad hospitalaria en la que fue realizado este proyecto. Fueron incluidos neonatos nacidos a término (entre 38-42 semanas de gestación), valorados por el método de Capurro se tomaron en consideración a los pacientes permanecieron hospitalizados desde su nacimiento, y aquellos que ingresan al servicio provenientes de otras áreas, peso mayor de 2500g. Fueron excluidos neonatos con diagnóstico de Sepsis, malformaciones congénitas mayores, pacientes que fueron sometidos a exanguinotransfusión inmediata a su diagnóstico, pacientes con problemas metabólicos y recién nacidos pre-termino.

Las variables seleccionadas fueron: edad, sexo, peso al nacer , tiempo de aparición de la ictericia, causas de ictericia, En este caso serán propiamente las causantes de la ictericia: Incompatibilidad de Grupo sanguíneo, Incompatibilidad Rh, como principales y otras, la medición de la primera y la última concentración de Bilirrubina total (BT), Bilirrubina directa (BD) y Bilirrubina indirecta (BI), Índice reticulocitario (IR), que se consignó en su expediente, el diagnóstico sepsis y de hiperbilirrubinemia grave se consideró cuando los niños habían sido tratados con antibióticos y/o tratados con exanguinotransfusión.

Grado de ictericia valorado según la escala de Kramer (Fig.2), valores medidos de forma rápida por medio de BiliChek, días de hospitalización; Tiempo (días) de exposición a las lámparas de Fototerapia.

Figura # 2. Escala de Kramer modificada



Zona 1: Ictericia de la cabeza y cuello	= <5 mg/dL
Zona 2: Ictericia hasta el ombligo	= 5-12 mg/dL
Zona 3: Ictericia hasta las rodillas	= 8-16 mg/dL
Zona 4: Ictericia hasta los tobillos	= 10-18 mg/dL
Zona 5: Ictericia plantar y palmar	= >15 mg/dL

Los pacientes fueron expuestos a lámparas de fototerapia incluida en una Unidad de Reanimación Fisher & Paykel CosyCot™ (7) que es un sistema integrado diseñado para su uso en unidades de cuidados especiales neonatales, incluye solo una lámpara incorporada en el sistema con cuatro

tubos fluorescentes Una segunda lámpara es proporcionada por el servicio de neonatología para lograr un efecto de luz más potente e intensifica el proceso de Fotooxidación y Fotoisomerización, las lámparas con luz predominantemente dentro de la región azul del espectro, entre 460 y 490 nm, son probablemente las más eficaces para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia.(1) las lámparas fluorescentes azules especiales proporcionan de 30 a 40 μW por centímetro cuadrado por nanómetro.(1-17) (La Academia Americana de Pediatría define la fototerapia intensiva como una irradiación espectral de al menos 30 μW por centímetro cuadrado por nanómetro).(Fig.1)

Los equipos deben colocarse a una distancia de 45 cm del RN y aumentar la superficie expuesta por lo que aconsejamos la utilización de más de una fuente de luz, la colocación de tela blanca a los costados del neonato a fin de reflejar la luz también aumenta la eficacia de la fototerapia. (4), proteger los ojos debido a las complicaciones oculares que reflejan la exposición prolongada a este tipo de terapia. (Fig.1)

Cuando la BST es < 13 - 14 mg. / dl., suspender fototerapia si este es el segundo valor en descenso.

Para el análisis de los datos se empleo el programa estadístico SPSS 18.0

EN TODO RN QUE REQUIERA FOTOTERAPIA (FT) DEBE SOLICITARSE: (4)

Niveles de bilirrubinas controlados de forma sérica BT, BD, BI utilizando el nomograma de riesgo de Sarici para sistematizar el control y manejo de la hiperbilirrubinemia en recién nacidos para desarrollar ictericia grave

BilliCheck si la ictericia es leve.

Indice reticulocitario.

Grupo, factor Rh y Prueba de Coombs directa al RN.

Resultados

Se incluyeron en este estudio a 66 neonatos ingresados en el área de Pediatría del Hospital Naval Guayaquil en el periodo 2007-2009 que requirieron hospitalización por hiperbilirrubinemia. Se excluyeron 2 pacientes por presentar niveles de bilirrubina demasiado elevados y requirieron exanguinotransfusión inmediata a su ingreso, 5 pacientes fueron excluidos por presentar bacteriemia razón por la que prolongaron la internación, 4 por ser pre-termino y 2 por falta de datos en registro de historia clínica. El número total de la muestra se redujo a 52 pacientes.

Eficacia de la fototerapia continua con doble lámpara en hiperbilirrubinemia neonatal Hospital Naval Guayaquil
Características de la población. Variables Cualitativas

VARIABLES	N°	%
Edad		
48-72h	39	75
>72h-7días	3	5,7
>7días	10	19,2
Días de Hospitalización		
1-2	20	38,4
3-4	28	53,8
5-6	4	7,6
Días de Fototerapia		
1-2	27	51,9
3-4	23	44,2
5-6	2	3,8
Mejoría	52	100%
Grado de ictericia		
II-III	36	69,2
III-IV	16	30,7

Fuente: Departamento de Estadística del HOSNAG

Los parámetros basales de la muestra son los siguientes: 30 pacientes (57,7%) fueron de sexo femenino y 22 (42,30%) de sexo masculino, el peso promedio fue de $3,164 \pm 110$ g, mientras que la edad gestacional media se encontró en $38,48 \pm 1,52$. El 38,5% de los pacientes fueron hospitalizados de 1 a 2 días, el 53,8% de 3 a 4 días, mientras que el 7,7% restante fue hospitalizado entre 5 y 6 días (Tabla. 1). Dando como resultado un promedio general de 2,96 días de hospitalización y una moda de 3 días.

Sexo	Días de hospitalización			Total
	1 - 2 días	3 - 4 días	5 - 6 días	
Masculino	6	14	2	22
	11,50%	26,90%	3,80%	42,30%
Femenino	14	14	2	30
	26,90%	26,90%	3,80%	57,70%
Total	20	28	4	52
	38,50%	53,80%	7,70%	100,00%

Tabla 1. El área resaltada indica el total en porcentaje del promedio de días de hospitalización y el porcentaje de pacientes según el sexo.

Fuente: Departamento de estadística del HOSNAG

Los valores de BT al ingreso tuvieron un promedio de 16,14mg/dl, el promedio de BI se encontró en 15,34mg/dl después de haber expuesto a los pacientes a Fototerapia continua se pudo observar una reducción porcentual de la BT 27,6% y la BI de 28,6% (Tabla 2) en nuestros con un promedio de 3 días de hospitalización y con un promedio de 2,69 días de exposición a las lámparas de fototerapia independientemente del grado de ictericia existente, siendo evaluados mediante la escala de Kramer modificada y encontrándose un 69.2% de nuestros pacientes con un grado III. (Fig.2)

Dentro de nuestro estudio es importante resaltar que el 75% de los pacientes de la muestra en estudio ingresaron entre las 48-72H, el 5,77% ingresa >72h-7días y el 19,24% ingresaron después de 7 días de nacido, con una moda de 48h de vida al momento de su diagnóstico.

	BT INGRESO	BT EGRESO	BI INGRESO	BI EGRESO	Reducción porcentual del BT
Promedio	16,14	11,68	15,34	10,96	-27,6%
Mediana	16,34	12,06	15,63	11,42	
Desviación Estandar	4,41	3,41	4,24	3,29	Reducción porcentual del BI -28,6%

Fuente: Departamento de estadística del HOSNAG

Con relación a las causas de hiperbilirrubinemia nos hemos enfocado solo en las principales obteniendo así que dentro de los ingresos el 51,9% fue por causa multifactorial, y el 48,1% por incompatibilidad ya sea de grupo o Rh, los que nos lleva a pensar que independientemente de la causa la evolución fue favorable para todos los pacientes.(Tabla 3)

CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
MULTIFACTORIAL	27	51,9	51,9
INCOM. ABO	23	44,2	44,2
INCOM.RH	2	3,8	3,8
Total	52	100,0	100,0

Tabla 3. Porcentaje de acuerdo a las causas de hiperbilirrubinemia

De los 52 pacientes, 8 de ellos ingresaron con %IR entre 8 y 10, de los cuales 2 salieron con el mismo % de IR, 2 redujeron su porcentaje entre 4 y 6% y 4 de ellos redujeron el IR entre 2 y 4%.

El %IR sí depende de los días de hospitalización y de los días de fototerapia.

Discusión

El 75 % de los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron ingresados alrededor de las 48h de vida tiempo en el cual aún permanecen hospitalizados, 25% se admitieron a los 7 o más días, al igual que como en estudios ya realizados, un tamizaje oportuno de los niveles de bilirrubinas a tempranas horas posterior al nacimiento evita en más de un 90% de nuestros pacientes algún tipo de

complicación, la unidad hospitalaria que hemos usado de referencia realiza exámenes de laboratorio inmediatamente posterior al nacimiento y 24-48H después con el objeto de determinar cualquier eventualidad, un estudio de laboratorio inicial posterior a las 48 horas no beneficia a los neonatos ya que en la mayoría de centros hospitalarios el alta de los pacientes se realiza a las 48h y no es hasta los 7 días ,(2-3-4) consulta posterior que generalmente se realiza por los padres en el cual el médico detectan algún tipo de alteración en el examen físico y de laboratorio, esta acción es correcta sin embargo ya habrá pasado mucho tiempo trayendo consigo posibles complicaciones para los pacientes convirtiéndose así en una alternativa ineficaz tanto para el médico como para el paciente con hiperbilirrubinemia.

El seguimiento de neonato posterior al nacimiento con controles de laboratorio es lo que se acostumbra a realizar en nuestro hospital consiguiendo así un gran beneficio para el neonato con la intención de reconocer si existe algún grado de ictericia.

Para la fototerapia continua con doble lámpara, colocar una fuente lumínica auxiliar resulto un método exitoso ya que aumenta la superficie de piel expuesta (Fig. 1) y al mismo tiempo la intensidad de la luz, lo que nos permitió conseguir en nuestra experiencia resultados favorables logrando así un beneficio para el neonato con pocos días de hospitalización, corto tiempo de exposición y ningún reingreso posterior.

Si bien se ha demostrado en estudios controlados que mientras mayor es la superficie del área expuesta mayor es la reducción en el nivel de bilirrubina sérica total, (15-16-19) generalmente no hay necesidad de quitarle los pañales al recién nacido para observar una reducción clínicamente significativa.

La colocación de tela blanca a los costados del neonato a fin de reflejar la luz también aumenta la eficacia de la fototerapia. (11-12) Como la luz puede resultar tóxica para la retina inmadura, siempre deben protegerse los ojos del neonato. (13)

La eficacia del tratamiento depende no sólo de la dosis de luz, sino también de la causa y la gravedad de la hiperbilirrubinemia. Durante la hemólisis activa, el nivel de bilirrubina sérica total no disminuye con la misma velocidad que si no hay presencia de hemólisis. Por otro lado, como la fototerapia funciona sobre la bilirrubina presente en la piel y en el tejido subcutáneo superficial, mientras más bilirrubina haya en esos sitios (es decir, mientras mayor sea el nivel de bilirrubina sérica total), mayor será la eficacia de la fototerapia (14-20).

Es más probable que la hemólisis sea la causa de hiperbilirrubinemia en los neonatos tratados con fototerapia durante la hospitalización al nacimiento que en los que fueron ingresados posteriormente para este tratamiento. (2-9-10-22) Además, la fototerapia en los neonatos tratados durante la hospitalización al nacimiento se inicia con un nivel de bilirrubina sérica total menor (Figura 4). Por estas dos razones, el nivel de bilirrubina sérica total tiende a descender relativamente despacio en estos casos.

Si bien no hay estándares fijos para discontinuar el tratamiento, es posible detener con seguridad la fototerapia en los neonatos cuando la bilirrubina sérica total desciende hasta un nivel inferior al nivel en el cual se inició la fototerapia.

En cambio, en los pacientes reingresados para la fototerapia, la hemólisis es con menor frecuencia la causa de hiperbilirrubinemia (9-10) y el tratamiento se comienza con un nivel inicial superior de bilirrubina sérica total (Figura 4). En estos pacientes, la fototerapia puede provocar un descenso del 30 al 40% en las primeras 24 horas (9) con el descenso más pronunciado dentro de las primeras 4 a 6 horas.

Es posible discontinuar la fototerapia cuando el nivel de bilirrubina sérica total se encuentra por debajo de 13 a 14 mg por decilitro. (8)

Los neonatos con mayor riesgo de una recuperación clínicamente significativa son los nacidos antes de las 37 semanas de gestación, razón por la cual fueron excluidos.

Conclusión

La eficacia de la fototerapia en la regulación de las concentraciones de bilirrubina en plasma se confirma en base a nuestra experiencia con una total recuperación de los pacientes y el bajo índice de exanguinotransfusiones realizados durante este periodo. La valoración temprana nos permitió detectar que los niveles de bilirrubina sérica total no hubieran alcanzado el umbral para realizar exanguinotransfusión y en los casos descartados la detección oportuna no fue posible por cuanto eran pacientes que no pertenecían a este hospital. La fototerapia cumple esta función con eficacia, aunque en algunos casos con bastante lentitud.

Bibliografía

1. M. Jeffrey Maisels, MB, BCh y Antony F., McDonagh, Ph.D. Fototerapia para la ictericia neonatal. N Engl J Med 2008; 358:920-8.
2. Adriana Jonguitud-Aguilar, Beatriz Martínez-Pérez, Antonio Bravo. Admisión de neonatos con ictericia al servicio de pediatría de un hospital general. Rev. Mexicana de Pediatría, Vol. 70, Núm. 4 Jul.-Ago. 2003 pp 171-175.
3. Dra. María del C. Covas, Dra. María S. Medina, Dra. Silvia Ventura, Lic. Dora Gamero, Dr. Antonio Giuliano, Dra. María E. Esandi, Dr. Ernesto Alda. Enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO y desarrollo de ictericia grave en recién nacidos de término: factores predictivos precoces. Arch Argent Pediatr 2009;107(1):16-25 / 16.

4. Ceresetto M., Albarracín M. I., Fedullo T. M. Pautas para el manejo de hiperbilirrubinemia indirecta neonatal en los recién nacidos de 35 o más semanas de edad gestacional que requieren internación. Sociedad Bonaerense de Neonatología, Ludovica Pediátrica, diciembre de 2007.
5. Ac. Dr. Eduardo Mazzi Gonzales de Prada, Hiperbilirrubinemia neonatal. Rev Soc Bol Ped 2005; 44 (1): 26 – 35.
6. Olagaray Juan Lucas, Daruic Laura, Corredera Laura, Cuestas Eduardo, Análisis de utilidad de un programa de screening neonatal de hiperbilirrubinemia. Experiencia Médica - Vol 27 - Nº 1 – 2009.
7. Medical Devices Agency. Infant Radiant Warmer & Resuscitation Unit Fisher & Paykel CosyCot™ IW 930. MDA evaluation 01044, September 2001.
8. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114:297-316. [Errata: Pediatrics 2004; 114:1138.]
9. Maisels MJ, Kring E. Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156:669-72.
10. Kaplan M, Kaplan E, Hammerman C, y col. Postphototherapy neonatal bilirubin rebound: a potential cause of significant hyperbilirubinaemia. Arch Dis Child 2006; 91:31-4.
11. Eggert P, Stick C, Schröder H. On the distribution of irradiation intensity in phototherapy: measurements of effective irradiance in an incubator. Eur J Pediatr 1984; 142:58-61.
12. Djokomuljanto S, Quah BS, Surini Y, y col. Efficacy of phototherapy for neonatal jaundice is increased by the use of low-cost white reflecting curtains. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91:F439-F442.
13. Messner KH, Maisels MJ, Leure-DuPree AE. Phototoxicity to the newborn primate retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 1978; 17:178-82.

14. Jährig K, Jährig D, Meisel P. Dependence of the efficiency of phototherapy on plasma bilirubin concentration *Acta Paediatr Scand* 1982; 71:293-9.
15. Holtrop PC, Ruedisueli K, Maisels MJ. Double versus single phototherapy in low birth weight newborns. *Pediatrics* 1992; 90:674-7.
16. Garg AK, Prasad RS, Hifzi IA. A controlled trial of high-intensity double-surface phototherapy on a fluid bed versus conventional phototherapy in neonatal jaundice. *Pediatrics* 1995; 95:914-6.
17. Maisels MJ. Why use homeopathic doses of phototherapy? *Pediatrics* 1996; 98:283-7.
18. Maisels MJ, Newman TB. Jaundice in full-term and near-term babies who leave the hospital within 36 hours. The pediatrician's nemesis. *Clin Perinatol* 1998; 25: 295-302.
19. H. William Taeusch, Schaffer Avery, Frank A. Oski, Roberta A. Ballard. Trastornos del metabolismo de la bilirrubina. *Enfermedades del recién nacido*. Editorial medica Panamericana SA, 1993; 77: 784-787.
20. Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson. Trastornos del aparato digestivo. *Nelson tratado de pediatría*, 17ava edición; 91: 592-596.
21. Robert A. Hoekelman, Henry M. Adam, Nicholas M. Nelson, Michael L. Weitzman, Modena Hoover Wilson. *Enfermedades Neonatales Comunes. Atención primaria en pediatría*, cuarta edición, vol 2; 48: 643-647.
22. Gordon B. Avery, Mary Ann Fletcher, Mhairi G. MacDonlad. Jaundice. *Pathophysiology and Management of the Newborn*, fourth edition; 38: 630-701.