

# Hiperbilirrubinemia Neonatal

*Dra. Mirta N. Mesquita Ramírez\**

## INTRODUCCION

La ictericia neonatal es un fenómeno biológico que ocurre comunmente en los recién nacidos, como resultado de un desbalance entre la producción y la eliminación de la bilirrubina. Alrededor del 50% de los recién nacidos de término y algo más del 60% de los pretérminos se pondrán ictericos dentro de la semana de vida.<sup>(1,2)</sup>

Desde el punto de vista bioquímico el 70 al 80% de la bilirrubina, se forma a partir de la degradación del hem en el sistema retículoendotelial, por medio de reacciones que envuelven al sistema microsomal hem oxigenasa y al sistema citosólico biliverdina reductasa. El 20 al 30% se origina a partir de otras hemoproteínas, como la mioglobina, citocromos, catalasa, oxido nítrico sintetasa etc. En esta reacción lo importante por su trascendencia clínica en la monitorización de la ictericia, es que por cada molécula de bilirrubina formada a partir del hem, se forma una de monóxido de carbono(CO)<sup>(3-4)</sup>

El catabolismo de 1 gr de hemoglobina (Hb) produce 35 mg de bilirrubina, la cual se une a la albúmina, para ser conjugada en el hígado y luego ser excretada por el intestino principalmente.

El riesgo principal de la hiperbilirrubinemia neonatal, es su potencial neurotoxicidad (Kernicterus), no solo en recién nacidos prematuros y en estado crítico, sino también en recién nacidos (RN) de término aparentemente sanos alimentados al pecho materno.<sup>(5-11)</sup>

La bilirrubina también funciona como un antioxidante natural. Se ha demostrado que la bilirrubina no conjugada reacciona con los aniones superóxido y radical peroxílico, como sustrato para las peroxidadasas. También la bilirrubina unida a la albúmina y la conjugada, de manera diferente cada una de ellas, protegen al organismo de sustancias oxidantes.

Recientemente en un estudio realizado en Turquía, la concentración del malondialdehído, un metabolito activo de los radicales libres, se encuentra aumentado en pacientes con hiperbilirrubinemia debida a hemólisis. El meca-

nismo de acción sería el estrés oxidativo producido por la enfermedad hemolítica, que aumenta la actividad de la hem oxigenasa incrementando así la producción de bilirrubina.<sup>(12)</sup>

## CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA

### 1. Aumento en la producción de bilirrubina

- A. Enfermedad hemolítica del recién nacido
- B. Anemias hemolíticas hereditarias
  - 1. Defectos de la membrana
  - 2. Hemoglobinopatías
  - 3. Defectos enzimáticos
- C. Policitemia
- D. Extravasación de sangre
  - 1. Deglutida
  - 2. Cefalohematomas etc.
- E. Aumento de la circulación enterohepática
- F. Inducción del trabajo de parto con oxitocina

### 2. Disminución de la secreción de la bilirrubina

- A. Disminución de la captación hepática
  - 1. Inadecuada perfusión de los sinusoides hepáticos
  - 2. Deficiencia de las proteínas Y Z
- B. Disminución de la conjugación hepática
  - 1. Deficiencia enzimática
  - 2. Inhibición enzimática y el Síndrome de Lucey - Driscoll
- C. Inadecuado transporte fuera del hepatocito
- D. Obstrucción biliar

### 3. Combinación de producción aumentada y disminución de la secreción

- A. Infección bacteriana
- B. Infección congénita

### 4. Asociada con la leche materna

### 5. Ictericia fisiológica o del desarrollo

### 6. Misceláneas

- A. Hipotiroidismo
- B. Galactosemia
- C. Hijo de madre diabética<sup>(2)</sup>

\* Jefa del Servicio de Neonatología.  
Hospital Materno Infantil "Reina Sofía",  
Cruz Roja Paraguaya. Asunción.

## CRITERIOS QUE DESCARTAN EL DIAGNOSTICO DE ICTERICIA FISIOLÓGICA<sup>(9)</sup>

1. Ictericia clínica en las primeras 24 horas
2. Incremento de la bilirrubina mayor a 0,5 mg/kg/día
3. Bilirrubina total mayor de 12,9 mg/dl en el RN de término y mayor de 15 mg/dl en el RN de pretérmino
4. Concentración de la bilirrubina directa mayor a 1,5 a 2 mg/dl
5. Ictericia clínica que persiste por más de 1 semana en el de término y de 2 semanas en el de pretérmino

<sup>(9)</sup> La ausencia de estos criterios no implica que la ictericia es fisiológica. Ante la presencia de algunos de estos criterios la ictericia debe ser investigada.<sup>(13)</sup>

## EVALUACION DE LA ICTERICIA NEONATAL

La evaluación de la ictericia neonatal se debe hacer con los siguientes datos:

**A. HISTORIA:** Es el inicio de la evaluación de la ictericia. Se deben recoger los datos familiares de ictericia en otros miembros de la familia, especialmente hermanos. Los datos perinatales y obstétricos pueden proveer indicios sobre la presencia de riesgos de aparición de hiperbilirrubinemia

**B. SIGNOS Y SÍNTOMAS:** La presencia de la coloración icterica de la piel puede ser el único signo clínico. Si hay hemólisis, se puede acompañar de otros signos como palidez de piel y mucosas, hepatoesplenomegalia, edema generalizado (Hidrops Fetalis) etc. Otro síntoma frecuentemente asociado a la hemólisis es la hipoglicemia, como resultado de la hiperplasia pancreática. Se debe buscar la presencia de cefalohematomas y otras hemorragias internas, como causa de hiperbilirrubinemia. La presencia de petequias y púrpuras sugieren la posibilidad de infección congénita.

**C. DATOS DE LABORATORIO:** Tradicionalmente el tratamiento de la ictericia neonatal se basó en los niveles en sangre de bilirrubina, que sigue vigente hasta la fecha, a pesar de los nuevos métodos para monitorizarlo. Estos nuevos métodos se basan en mediciones de la producción de bilirrubina, ya que la cifra sérica por sí sola, no puede medir la concentración del pigmento en otros tejidos, por tanto no refleja la producción total del mismo. Los más trascendentes son los siguientes:

**1. BILIRRUBINOMETRIA TRANSCUTANEA:** Mide la concentración de bilirrubina en la piel. Este método no fue utilizado por mucho tiempo, por su baja sen-

sibilidad y especificidad, debido a que factores metabólicos podían alterar los resultados.<sup>(14)</sup>

**2. MEDICION DEL CO EN SANGRE:** El CO liberado a partir del catabolismo del hem, (por cada molécula de bilirrubina se forma una de CO), se une a la Hb formando la carboxihemoglobina (HbCO) y así es transportado en la sangre hasta los pulmones, donde es excretado por la respiración. Por lo tanto en condiciones apropiadas, la medición del CO en sangre puede ser utilizada como un índice de producción de bilirrubina. Existen varios trabajos que demostraron la relación entre concentración de HbCO e hiperbilirrubinemia, entre ellos los de Uetani y Nakamura, quienes encontraron que los recién nacidos con enfermedad hemolítica que tenían concentraciones elevadas de HbCO en sangre de cordón, desarrollaron hiperbilirrubinemia más severas.<sup>(15)</sup>

La medición de la HbCO se realiza por cromatografía de gas o por carboximetría (técnica similar a la oximetría de pulso). Estos métodos tienen varios inconvenientes, como la interferencia de la Hb fetal (HbF) en la interpretación de los resultados en recién nacidos y son poco prácticos para su uso corriente en la clínica.<sup>(3)</sup>

**3. MEDICION DEL CO EN LA RESPIRACION:** Otro método utilizado para medir la producción de bilirrubina es la medición de la tasa de excreción pulmonar de CO. El más utilizado es la medición del CO en el aire espirado al final del volumen tidal (ETCO). Para realizar esta medición se creó un dispositivo, automático y portátil para tomar la muestra de aire espirado, que se conecta con un analizador electroquímico de gas.<sup>(16)</sup>

Los dispositivos más nuevos cuentan con un sensor de hidrógeno, ya que éste gas puede interferir con la medición del CO, por lo tanto tiene mayor sensibilidad, y se lo llama ETCOc (monóxido de carbono en aire espirado al final del volumen tidal corregido). Actualmente existen analizadores más modernos con medición simultánea del CO<sub>2</sub> (dióxido de carbono) en el aire espirado.<sup>(3,15,17)</sup>

**4. ESPECTROSCOPIA BASADA EN LA LUZ:** Es la utilización de dispositivos de medición basados en la luz, sin penetración corporal, para medir sustancias químicas como la bilirrubina entre otras. La que se encuentra en experimentación es el sistema óptico de resonancia de dispersión y absorbencia de picosegundo (TOFA).

Este sistema se ha utilizado también para obtener imágenes de los diferentes tejidos del organismo en ratas y es muy prometedor porque es capaz de monitorizar la oxigenación regional por lo que podría aplicarse para investigar cambios bioquímicos a nivel del cerebro, producidos por la bilirrubina.<sup>(3,11,18)</sup>

## CRITERIOS DE TRATAMIENTO

Desde la introducción de la luminoterapia (LMT) en el tratamiento de la ictericia neonatal, en la década del 60, ésta modalidad terapéutica sigue siendo utilizada, aunque con nuevos criterios.<sup>(19)</sup>

La exanguinotransfusión sigue siendo el tratamiento de la hiperbilirrubinemia severa cuando falla la LMT.<sup>(20)</sup>

Las nuevas modalidades terapéuticas tienden a prevenir ictericia grave a través de la regulación de la producción de bilirrubina, con la administración de compuestos con estructuras similares al hem, como las metaloporfirinas que por competencia con aquel por las enzimas, son capaces de disminuir la producción del pigmento.<sup>(21)</sup>

## LUMINOTERAPIA

La LMT disminuye las concentraciones séricas de la bilirrubina por medio de una reacción de fotooxidación y fotoisomerización. Los productos resultantes de estas reacciones, se excretan en la orina o en la bilis. Esta terapéutica ha logrado disminuir la necesidad de exanguinotransfusión aún en presencia de enfermedad hemolítica.<sup>(22)</sup>

La efectividad de la LMT depende del área de superficie expuesta del recién nacido, las características de la piel y los tejidos del mismo, la dosis de la luz y de su curva de emisión espectral entre otros.

La fototerapia puede ser convencional (luz blanca a 4,5 a 5 uW/cm<sup>2</sup> desde arriba) o intensiva (luz azul 9,5 uW/cm<sup>2</sup> arriba y 11 uW/cm<sup>2</sup> desde abajo). Esta última ha demostrado ser más eficaz. También se ha utilizado la fototerapia fiberoptica con buenos resultados, sola o combinada con la estándar.<sup>(23-25)</sup>

Después del tratamiento de la ictericia neonatal con los criterios impuestos por la «vigintifobia», se intentaron criterios más liberales en cuanto a las cifras de bilirrubina para iniciar tratamiento con LMT.<sup>(26)</sup>

La controversia desatada con las dos modalidades terapéuticas (liberal vs. conservador), llevó a la Academia Americana de Pediatría (AAP) en 1994 a publicar las recomendaciones para tratamiento, surgidas luego de la reunión de un subcomité de trabajo, compuesto por neonatólogos, epidemiólogos y pediatras. Las guías de tratamiento se refieren al grupo que presenta mayores controversias en el tratamiento, como los recién nacidos de término sanos con ictericia (constituyen el grupo de pacientes en los que se diagnosticaron Kernicterus en los últimos años). **Tabla 1.**<sup>(27)</sup>

Recomendamos la utilización de esta tabla como GUIA del tratamiento de la ictericia en este grupo de pacientes, ya que este esquema ha sido evaluado por más de 4 años y con su aplicación no se ha reportado casos de

Kernicterus.<sup>(28)</sup>

En cuanto a las GUIAS de tratamiento con LMT en RN de pretérmino y/o bajo peso, consideramos apropiadas las **Tablas 2 y 3.**<sup>(29, 30)</sup>

Es importante recordar que la mayoría de los esquemas y guías de tratamiento de la hiperbilirrubinemia tienen el objetivo de mantener los niveles de bilirrubina <12 mg/dl en menores de 1500gm, <15 mg/dl en <2500 y menor de 18 mg/dl en Rn de término durante los primeros 5 días de vida.<sup>(21)</sup>

Todos estos criterios están basados en la medición de la bilirrubina total, se la utiliza en todo el mundo y es muy segura para todos los pacientes. Sin embargo existen otros criterios basados en determinaciones específicas que están siendo evaluadas, entre ellas se encuentran las mediciones de la bilirrubina libre (fracción no unida a la albúmina), la medición del ritmo de producción del pigmento, criterios basados en las condiciones clínicas del paciente, los basados en la capacidad de unión de la albúmina, las mediciones neurofisiológicas (potenciales evocados de tronco, potenciales evocados etc.).<sup>(21)</sup>

## EXANGUINOTRANSFUSION

En 1963 se publica el primer estudio donde se demuestra la disminución de la mortalidad e incidencia de Kernicterus en recién nacidos con enfermedad hemolítica, tratados con exanguinotransfusión<sup>(31)</sup>. Esta modalidad terapéutica persiste hasta la fecha como estándar de tratamiento en recién nacidos con hemólisis, en quienes la fototerapia ha fracasado, o en cualquier situación en la que las concentraciones séricas de la bilirrubina, se consideran de riesgo para la aparición de Kernicterus.

**Indicaciones:** No existen criterios muy definidos, pero en general, en un recién nacido con hemólisis, cuya sangre de cordón tiene una Hb <12g/dl con una bilirrubina >4 mg/dl y con aumento de la misma >0,5 mg/dl/h dentro de las 12 hs de vida, estaría indicada una exanguinotransfusión, según algunos autores<sup>(32)</sup>. Se pueden considerar también las gráficas de valores de bilirrubina según edad. **Tabla 4.**<sup>(30)</sup> En recién nacidos de término sanos las cifras recomendadas por la AAP, se pueden utilizar como guía para indicar exanguinotransfusión, mientras las cifras de la **Tabla 2** o la **Tabla 4** para los pretérminos.<sup>(30)</sup>

En general se puede decir que las indicaciones de tratamiento de la hiperbilirrubinemia, tanto LMT como exanguinotransfusión, no sólo dependen de los niveles en el suero de la bilirrubina, sino también de la edad gestacional, edad post natal, condiciones clínicas (presencia de infecciones, asfixia etc.) que hacen al recién nacido más o menos susceptible al daño neurológico por bilirrubina.

**TABLA 1****Tratamiento de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido de término, sano**

EDAD(h)	Nivel de BT*, mg/dl (mcmol/l)			
	Considerar Luminoterapia+	Luminoterapia	Exsanguino Transfusión si fracasa la Luminoterapia Intensiva ++	Exsanguinotransfusión y Luminoterapia Intensiva
<24•	***	***	***	***
25-48	>12(205)	>15(260)	>20(340)	>25(430)
49-72	>15(260)	>18(310)	>25(430)	>30(510)
>72	>17(290)	>20(340)	>25(430)	>30(510)

\* BT indica bilirrubinemia total

+ La luminoterapia con este nivel de BT es una opción clínica, lo que significa que la intervención es posible y que puede ser practicada de acuerdo con el juicio clínico individual.

++ La luminoterapia intensiva debería producir una disminución del BT de 1 a 2 mg/dl en 4-6 horas, y el nivel de BT debería continuar disminuyendo y permanecer por debajo del umbral para exsanguinotransfusión. Si esto no ocurre, se considera una falla de la luminoterapia.

• Los lactantes de término que están clínicamente ictericos a las <24 horas no son considerados sanos y deben ser evaluados con mayor profundidad.

Adaptado de Pediatrics 1994;94:560.

**TABLA 2**

Peso nac.	LMT	EXSANGUINOTRANSFUSION
<1000	profiláctica	10 mg./ dl.
1000-1249	6	12
1250-1499	8	14
1500-1749	11	16
1750-1999	12	17
2000-2249	13	18
2250-2499	14	19
>2500	15	>20

Estos valores se reducen 2 mg/dl si hay hemólisis y 1 mg en las siguientes situaciones.

1. Sepsis, Meningitis

2. Asfisia o Hipoxia

3. Hipoalbuminemia (<2,59%)

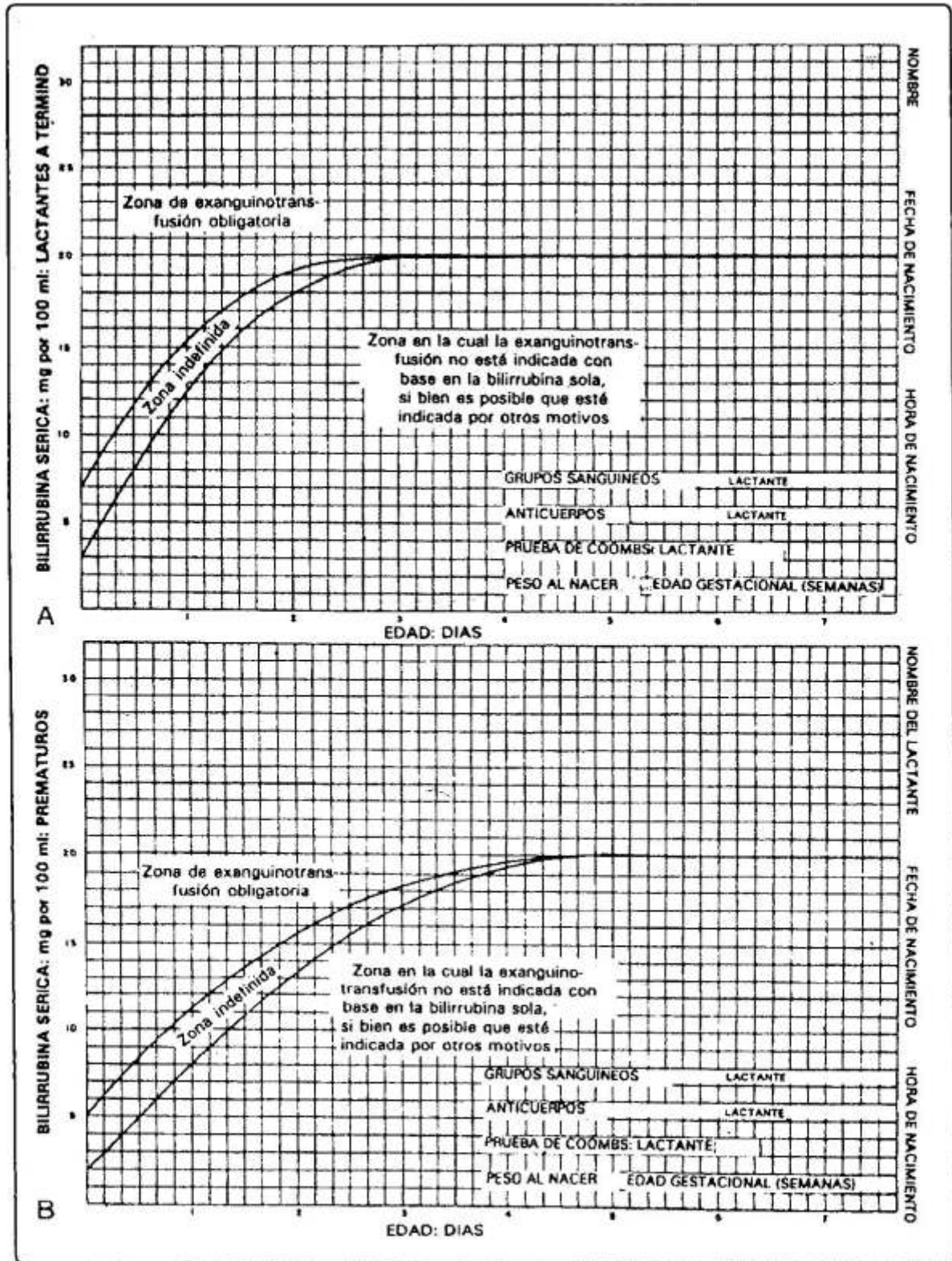
4. Hipotermia (<35° Rectal)

5. Hipoglicemia Persistente

**TABLA 3**

Peso al nacer(g)	Días						
	1	2	3	4	5	6	7
<1.000	>3	>3	>3	>5	>7	>7	>10
1.000-1.249	>5	>5	>5	>8	>8	>10	>12
1250-1499	>8	>8	>8	>10	>12	>12	>12
1500-1749	>10	>10	>10	>12	>12	>13	>13
1750-1999	>10	>10	>12	>13	>13	>13	>13
2000-2499	>10	>12	>12	>15	>15	>15	>15
>2500	>10	>12	>13	>15	>18	>18	>18

TABLA 4



## INHIBIDORES DE LA HEM OXIGENASA

Existen compuestos análogos a la enzima hem oxigenase (enzima limitadora del ritmo en la vía catabólica que convierte al hem en bilirrubina), que por medio de una inhibición competitiva de la misma es capaz de disminuir la producción de bilirrubina a partir del hem.<sup>(33)</sup> Estos compuestos llamados metaloporfirinas se han utilizado tanto como tratamiento como profilaxis de la hiperbilirrubinemia, y se están utilizando en investigaciones clínicas los últimos años.

La de mayor utilidad en clínica parece ser la Estaño-mesoporfirina (SnMP) por su potencia, biodisponibilidad y menos efectos colaterales. Se la ha estudiado como tratamiento en recién nacidos de pretérmino<sup>(34)</sup> y en recién nacidos de término, sanos alimentados solo con leche materna, con buenos resultados, pues ha demostrado ser efectivo para controlar la hiperbilirrubinemia sin necesidad de LMT.<sup>(35, 36)</sup>

Existen otras metaloporfirinas como la cromo metaloporfirina (CrMP), la Zinc metaloporfirina (ZnMP) cuya aplicación clínica aún no está determinada.<sup>(37, 38)</sup>

## PROFILAXIS DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA

Se ha sugerido que la duración de la hiperbilirrubinemia y el nivel máximo de bilirrubina, podría tener un valor significativo en la toxicidad neurológica; por consiguiente se ha recomendado la profilaxis para algunos grupos de recién nacidos<sup>(39)</sup>. Dentro de este grupo se encuentran los recién nacidos con enfermedad hemolítica severa diagnosticada antes del parto y los recién nacidos con peso inferior a 1000 gm.

La profilaxis de la hiperbilirrubinemia puede consistir en:

1. LMT profiláctica en RN menores de 1000gm
2. Administración a la madre de fenobarbital antes del parto<sup>(40)</sup>. Algunos trabajos han demostrado la disminución de los requerimientos de exanguinotransfusión. EL mecanismo de acción sería la inducción de la actividad de la glucoroniltransferasa en el hígado.
3. La administración de SnMP en forma profiláctica.<sup>(34)</sup>
4. La utilización de inmunoglobulina intravenosa en el período prenatal y en los neonatos con enfermedad hemolítica severa.<sup>(41, 42)</sup>

## DETECCION DE NEONATOS CON RIESGO DE DESARROLLAR HIPERBILIRRUBINEMIA

La hiperbilirrubinemia neonatal por la frecuencia con que se presenta (50% de los recién nacidos de término y 60% de los pretérminos se ponen ictericos en la primera semana de vida) y por su potencialidad de producir daño cerebral (Kernicterus), continua siendo un problema de salud pública.

Se ha avanzado bastante en el tratamiento y la profilaxis de los pacientes de riesgo, sin embargo el desafío actual, frente a la emergencia del Kernicterus en recién nacidos de término sanos, es poder predecir quienes tiene riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa en la primera semana de vida, atendiendo a las políticas de alta precoz implementadas en muchas maternidades en los últimos años.<sup>(43-45)</sup>

Ante este problema se han evaluado sistemas de detección de pacientes con riesgo. Recientemente en Noruega se ha testado la toma de muestra de sangre para dosaje de bilirrubina en el momento del alta, aprovechando la muestra del screening para fenilketonuria e hipotiroidismo congénito. Los resultados demostraron que con este programa se puede detectar hiperbilirrubinemia no esperada y lo suficientemente elevada como para requerir tratamiento. Sin embargo aún no se ha evaluado la superioridad de este método sobre otros como la vigilancia clínica por auxiliares de salud dentro de las 72 hs del alta. El screening de bilirrubina tuvo una sensibilidad de solo 65% frente al 59 % del examen clínico dentro de las 72 hs del alta.<sup>(46)</sup>

Un estudio similar se llevó a cabo en la Universidad de Pennsylvania. Las muestras se tomaron también en ocasión del screening de enfermedades metabólicas y con mediciones de bilirrubina entre las 24 a 72 hs después del alta. Con los resultados de esta serie de determinaciones realizaron un nomograma, de acuerdo al cual dividieron a los pacientes según la bilirrubina inicial como de alto, medio y mínimo riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa. Los autores recomiendan utilizar estos delineamientos, junto con las recomendaciones de la AAP.<sup>(47)</sup>

La hiperbilirrubinemia sigue siendo un importante problema de salud en el neonato, por varias razones:

- a. Es el diagnóstico mas frecuente en Neonatología<sup>(47)</sup>
- b. Es la primera causa de reingreso al hospital en el período neonatal<sup>(47)</sup>
- c. Tiene la capacidad de producir daño neurológico no solo Kernicterus, sino también otras disfunciones neurológicas conocidas hoy día como Disfunción Neurológica inducida por bilirrubina (BIND).<sup>(48-50)</sup>

En Neonatología el enfoque actual de la hiperbilirrubinemia, se orienta hacia la prevención por medio de sistemas de screening, para detectar a los neonatos con riesgo, y hacia la profilaxis en los pacientes que por sus antecedentes perinatales pueden desarrollar hiperbilirrubinemia severa (prematuros extremos, enfermedad hemolítica, entre otras.)

La controversia sigue con los recién nacidos de término sanos icterica, a pesar de las recomendaciones de la AAP.

## BIBLIOGRAFIA

1. Yao TC, Stevenson DK. Avances en el diagnóstico y la terapéutica de la hiperbilirrubinemia neonatal. *Clin Perinatol* 1995; 3:697-713.
2. Frank CG, Turner BS, Merenstein GB. Jaundice in Merenstein GB, Gardner SL. *Hand book of neonatal intensive care*. St. Louis 1985 Mosby Co.
3. Rodgers PA, Stevenson DK. Developmental biology of heme oxygenase. *Clin Perinatol* 1990; 17:275 - 291.
4. Stevenson DK, Vreman HJ, Benaron DA. Evaluation of neonatal jaundice: Monitoring the transition in bilirubin metabolism. *J Perinatol* 1996; 16:562 - 567.
5. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy breast-fed infants. *Pediatrics* 1995; 96: 730 - 733.
6. Penn AA, Enzmann DR, Hahn JS et al. Kernicterus in full-term infant. *Pediatrics* 1993; 93:1003-1006.
7. Brown AK, Johnson L. Loss of concern about jaundice and the reemergence of Kernicterus in full-term infants in the era of managed care. *Year book of Neonatal and Perinatal Medicine* 1996.
8. Newman TB, Maisels MJ. Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full-term infants. *Clin Perinatol* . 1990; 17:1331-1335.
9. Brown AK, Seidman DS, Stevenson DK. Jaundice in healthy term neonates: Do we need NE. action levels or NE. approaches ? *Pediatrics* 1992;89:827 - 829.
10. Cashore WJ. Hyperbilirubinemia. Should we adopt a NE. standard of care? *Pediatrics* 1992;89:824 - 826.
11. Gartner CM. Management of jaundice in the well baby. *Pediatrics* 1992;89:826 - 828.
12. Yigis S, Yurdakok M, Kiling K et al. Serum malondialdehyde concentration in babies with hyperbilirubinemia. *Arch Dis Fetal Neonatal* edx 1999; 80: F235 - F237.
13. Maisels MJ. Neonatal jaundice. In Avery GB. Editor: *Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn*, ed 2, Philadelphia, 1981. JB Lippincott Co.
14. Maisels MJ, Conrad S. Transcutaneous bilirubin measurements in full-term infants. *Pediatrics* 1982;70:464 - 467.
15. Uetani Y, Nakamura H, Matsuo T et al. Carboxyhemoglobin measurements for diagnosis of ABO haemolytic disease. *Acta Paediatr Jpn* 1989;31:171 - 176.
16. Stevenson DK, Vreman HJ, William OH et al. Bilirubin production in healthy term infants as measured by carbon monoxide in breath. *Clin Chem* 1994;40:193- 196.
17. Maisels MJ, King E. End tidal carbon monoxide concentration (ETCO) in the normal isoimmunized newborn. *Pediatr Res* 1994;35:239- 250.
18. Benaron DA, Stevenson DK. Optical time of flight and adsorption imaging of biological media. *Science* 1993;259:1463 - 1466.
19. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet* 1958;1:1094 - 1097.
20. Peterec S. Tratamiento de la enfermedad neonatal por Rh. *Clin Perinatol* 1995;3:525 - 555.
21. Bratlid D. Criteria for treatment of neonatal jaundice. *J perinatol* 1996;16:583 - 588.
22. Brown AK, Kim MH, Wu PYK et al. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75(supl):393 - 396.
23. Holtrop PC, Ruedisueli K, Maisels MJ. Double vs single phototherapy in low birth weight newborns. *Pediatrics* 1992;90:674 - 678.
24. Tan KL. Comparison of the efficacy of fiberoptic and conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J pediatr* 1994;125:607 - 610.
25. Ebbesen F. Superiority of intensive phototherapy- blue double light - in rhesus haemolytic disease. *Eur J Pediatr* 1979;130:279 - 283.
26. Watchko JF, Oski FA. Bilirubin 29 mg/dl = vigintiphobia. *Pediatrics* 1983;71:660 - 663.
27. Provisional Committee for Quality Improvement and subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter. Management of Hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994;94:558 - 565.
28. Robertson WO. Reflexiones personales sobre parámetros de práctica de la AAP para el manejo de la hiperbilirubinemia en neonatos de término y sanos. *Pediatrics in Review* 1998;19:123 - 125.
29. Urman EJ. Hematología en Sola A, Urman EJ. *Cuidados intensivos neonatales* 1987 ed 1 Científica Interamericana.
30. Gomella TL, Cunningham D. *Manual de Neonatología*. 1998 ed. 3 Panamericana
31. Dunn PM. Rh haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child* 1963;38:596 - 599.
32. Ebbesen F. Evaluation of the indications for early exchange transfusion in rhesus haemolytic disease during phototherapy. *Eur J Pediatr* 1980;133:37 - 40.
33. Kappas A, Drummond GS. Control of the heme metabolism with synthetic metalloporphyrins. *J Clin Invest* 1986;77:335 - 339.
34. Valaes T, Petmezaki S, Henschke C et al. Control of jaundice in preterm newborns by an inhibitor of bilirubin production: Studies with Zn - Mesoporphyrin. *Pediatrics* 1994;93:1 - 11.
35. Martinez JC, Garcia HO, Otheguy LE et al. Control of severe hyperbilirubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirubin production Sn - Mesoporphyrin. *Pediatrics* 1999;103:1 - 5.
36. Kappas A, Drummond GS, Manola T et al. Sn - protoporphyrin use in Coombs positive ABO incompatibility. *Pediatrics* 1988;81:485 - 497.
37. Drummond GS, Kappas A. Suppression of hyperbilirubinemia in the rat neonate by Chromium - protoporphyrin: Interaction of metalloporphyrin with microsomal heme oxygenase of human spleen. *J Exp Med* 1982;156 :1878 - 1883.

