

11237

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

División de Estudios Superiores

Hospital General del Centro Médico "La Raza"

Instituto Mexicano del Seguro Social

Curso de Especialización en Pediatría Médica

107  
2º ej.

**"CORRELACION ENTRE EL NIVEL SERICO DE  
BILIRRUBINA INDIRECTA Y LA LESION AUDITIVA  
EN RECIEN NACIDOS DE TERMINO"**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA  
PRESENTA EL DOCTOR  
FRANCISCO LEONCIO MANRIQUE RINCON**

Asesor de Tesis: Dr. Eduardo Alvarez Vázquez

Dr. E. Alvarez Vázquez

MEXICO, D.F.



1992



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

Título del proyecto.....	4
Objetivos del proyecto.....	6
Antecedentes Científicos.....	8
Planteamiento del problema.....	14
Razonamiento del problema.....	16
Hipótesis.....	19
Material y Métodos.....	21
Análisis estadístico.....	25
Implicaciones éticas.....	26
Resultados.....	27
Discusión.....	36
Conclusiones.....	41
Bibliografía.....	43

**TITULO DEL PROYECTO**

**CORRELACION ENTRE EL NIVEL SERICO  
DE BILIRRUBINA INDIRECTA Y LA LE-  
SION AUDITIVA EN RECIEN NACIDOS -  
DE TERMINO.**

### OBJETIVOS DEL PROYECTO

**OBJETIVO GENERAL:**

Correlacionar el nivel sérico de bilirrubina indirecta con las lesiones auditivas detectadas mediante potenciales evocados auditivos.

**OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

Determinar la frecuencia de lesión auditiva en recién nacidos con hiperbilirrubinemia a través de potenciales evocados auditivos.

Determinar la gravedad de la lesión auditiva en recién nacidos con hiperbilirrubinemia a través de potenciales evocados auditivos.

**ANTECEDENTES CIENTIFICOS**

La hiperbilirrubinemia es una de las patologías mas frecuentes del recién nacido. Los reportes en la literatura mencionan una incidencia que varía del 15 al 20% en recién nacidos pretérmino en tanto que en los de término es discretamente menor (1).

La concentración sérica de bilirrubina indirecta para definir la hiperbilirrubinemia varía de acuerdo a la edad del recién nacido y para ello se toman en cuenta los siguientes parámetros:

- + 4 mg % en sangre de cordón
- + 6 mg % en las primeras 12 hrs
- +10 mg % en las primeras 24 hrs
- +13 mg % en las primeras 48 hrs
- +15 mg % en cualquier momento. (2-4).

Las causas mas comunes son: isoimmunización materno-fetal por incompatibilidad al Sistema ABO o Rh, infecciones, hipoxia, hipotermia, hipogluce mia, acidosis, administración de fármacos como cloramfenicol, salicilatos, sulfas, ademas de soluciones hiperosmolares e hipoalbuminemia (5-8).

La bilirrubina no conjugada se forma principalmente por catabolismo de la hemoglobina de los eritrocitos; otras fuentes incluyen compuestos que poseen hem como la mioglobina y los citocromos (9). La solubilidad de la bilirrubina no conjugada es limitada en medios acuosos y pH fisiológico (10).

Este tipo de bilirrubina se transporta en el plasma unida firme y reversiblemente a la albúmina; la albúmina -- presenta sitios de diversa afinidad por la bilirrubina y en algunos de ellos puede ser desplazada por sustancias como ácidos grasos; también circulan pequeñas cantidades de bilirrubina unida a eritrocitos (11-13). Existen en el plasma pequeñas fracciones de bilirrubina libre no -- unida a proteínas a las que se atribuye un papel patológico importante por su alta capacidad de pasar membranas. La fracción liposoluble de la bilirrubina puede penetrar al cerebro aun cuando haya integridad de la microvasculatura de la barrera hematoencefálica(14,15).

Durante la hipoxia o infusión de soluciones hipertónicas puede penetrar al cerebro bilirrubina hidrosoluble, bilirrubina libre y bilirrubina unida a albúmina (14-17).

El mecanismo exacto de la lesión debido a toxicidad por bilirrubina no se conoce pero se ha demostrado que desacopla la fosforilación oxidativa y disminuye la transmisión sináptica (18).

Se aplica el término de Kernicterus al depósito de bilirrubina no conjugada en el cerebro y puede presentarse en prematuros con cifras de bilirrubina indirecta -- desde 8 mg% (19-20).

La distribución topográfica de las lesiones incluye alteraciones del globus pallidus, tálamo, subtálamo, astas de Ammon, núcleos intersticiales del mesencéfalo, núcleos de VI y VII par y núcleos del techo del IV ventrículo (18).

El sitio del daño auditivo que se produce por hiperbilirrubinemia no es claro. La presencia de daño neurológico grave sin afección de las células ciliadas del órgano de Corti ha reforzado el concepto de que el daño involucra la vía auditiva más que la cóclea (21,22).

La neurotoxicidad puede ser asintomática durante el período neonatal para mostrarse posteriormente como deficiencias neurológicas o intelectuales leves. Dichos efectos se han presentado en recién nacidos cuya bilirrubina indirecta nunca alcanzó los 20 mg %. Cuando la neurotoxicidad es sintomática puede presentarse dificultad para la succión, hipotonía, letargia, trastornos de la atención, déficit de la percepción visual y motora y sordera (20,23).

La sordera puede ser conductiva o sensorineural, ésta última es la que tiene relación en el recién nacido con hiperbilirrubinemia. La sordera se clasifica en 4 grados: leve cuando el nivel de audición está entre 30 y 35 dB; moderada cuando el nivel de audición oscila entre 36 y 55 dB; grave cuando se encuentra entre 56 y 70 dB y profunda cuando no hay respuesta a 103 dB (24).

Para evaluar la función auditiva de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia se han empleado los potenciales evocados auditivos con los que es posible conocer el tipo y grado de sordera.

Los potenciales evocados auditivos son el registro de los eventos eléctricos generados en la vía auditiva en su curso a través del cerebro. Consisten en 7 deflexiones que se presentan después de aplicar un estímulo auditivo y son las siguientes:

Onda I representa actividad del VIII par  
Onda II actividad del núcleo coclear  
Onda III oliva superior  
Complejo IV-V colículo inferior  
Complejo VI-VII probable actividad del colículo inferior

Las respuestas auditivas del tallo cerebral proporcionan estimaciones de la velocidad de conducción en la vía auditiva presentando variaciones en los valores de latencia y amplitud durante el desarrollo.

Los potenciales evocados auditivos aparecen a las 28 semanas de edad gestacional al aplicar estímulos de 65 dB y la intensidad de los estímulos que se necesita para producirlos disminuye paulatinamente hasta encontrar en recién nacidos de término sin patología respuesta al aplicar estímulos entre 10 y 30 dB (25).

Se han reportado estudios de los efectos de la bilirrubina en la función auditiva. Perlman y colaboradores efectuaron potenciales evocados auditivos en 24 recién nacidos de término sanos con cifras de bilirrubina indirecta entre 15 y 25 mg% y encontraron que la tercera parte de ellos presentó anomalías auditivas que desaparecieron al remitir la ictericia (26).

Vries encontró que en los recién nacidos prematuros de alto riesgo con peso de 1 500 g o menos y con cifras de bilirrubina indirecta de 14 mg% o menos (240 mmol) el riesgo de sordera es de aproximadamente 30% (27). Existen reportes de mejoría en la respuesta evocada auditiva después de realizar la exanguineotransfusión y se considera que ésta mejoría se debe a la extracción de bilirrubina del organismo y del tallo cerebral (28,29).

Es importante mencionar que un examen normal de los potenciales evocados auditivos no excluye la posibilidad de efectos tóxicos de bilirrubina en otras partes del cerebro (30).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los servicios de Neonatología y de Urgencias de Pediatría del Hospital General Centro Médico La Raza, uno de los diagnósticos que se establece con mas frecuencia es la ictericia. La toxicidad por bilirrubina indirecta es bien conocida sin que hasta el momento se haya establecido una cifra predictiva para que ésta se presente.

A través de la realización de potenciales evocados auditivos se puede valorar la gravedad y frecuencia de hipocusía en recién nacidos con hiperbilirrubinemia, siendo actualmente el único medio objetivo para la detección temprana del daño auditivo.

Es importante mencionar que para el desarrollo normal de la comunicación en los niños es necesario que la audición sea adecuada. La causa mas comun de retraso en el habla es la pérdida o disminución de la audición y si no se detecta en forma oportuna puede condicionar retraso en el desarrollo integral del paciente.

En nuestro medio se desconoce la frecuencia de dicho problema es por ello que se cree justificada la realización de este estudio e incluso a través de la información obtenida se podrían revalorar los criterios de fototerapia y exanguineotransfusión.

### RAZONAMIENTO DEL PROBLEMA

- Los niveles séricos de bilirrubina indirecta pueden estar correlacionados con la frecuencia y gravedad del daño auditivo.

- La lesión auditiva puede manifestarse por alteraciones de los potenciales evocados auditivos.

**VARIABLES:**

- Nivel sérico de bilirrubina indirecta. Es la cantidad de bilirrubina sérica - no conjugada que se encuentra en el recién nacido. Variable independiente, - nominal, ordinal.
  
- Daño auditivo. Es la lesión de la vía auditiva del recién nacido detectada - mediante potenciales evocados auditivos. Variable dependiente nominal, ordinal.

## HIPOTESIS

**HIPOTESIS DE NULIDAD (H<sub>0</sub>):**

- No existe correlación entre el nivel sérico de bilirrubina indirecta y la gravedad del daño auditivo.
- No existe correlación entre el nivel sérico de bilirrubina indirecta y la frecuencia del daño auditivo.

**HIPOTESIS ALTERNA (H<sub>1</sub>):**

- Existe correlación entre el nivel sérico de bilirrubina indirecta y la gravedad del daño auditivo.
- Existe correlación entre el nivel sérico de bilirrubina indirecta y la frecuencia del daño auditivo.

## MATERIAL Y METODOS

#### UNIVERSO DE TRABAJO:

En el servicio de Neonatología del Hospital General Centro Médico La Raza, se estudiaron un total de 25 recién nacidos de término con y sin diagnóstico de hiperbilirrubinemia. A todos se les realizó determinación de bilirrubinas por el método fotocolorimétrico de Malloy -- Evelyn modificado. También se les realizaron potenciales evocados auditivos con promediadora CA 1 000 de Nicolet estimulando con clicks de 100 msec de duración -- con 2 000 promediaciones a una frecuencia de 31.7 estímulos/seg y un tiempo de análisis de 15 milisegundos. Los electrodos utilizados fueron copa de plata clorada colocados en Fz y ambas mastoides.

#### CRITERIOS DE INCLUSION:

Se estudiaron los expedientes de 25 recién nacidos de término cuya edad gestacional promedio fué de  $39 \pm 1.18$  semanas y el peso al nacimiento de  $2\ 973 \pm 294$  g (Cuadro 1). El 60% de los pacientes fué del sexo masculino y el 40% correspondió al sexo femenino (Gráfica 1).

**CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- A) Expedientes de recién nacidos a quienes no se les realizaron potenciales evocados auditivos en el primer mes de vida o a los que no se les hizo valoración otológica previa.
- B) Expedientes de neonatos sépticos con antecedente de administración de aminoglucósidos y/o soluciones hiperosmolares.

**CRITERIOS DE NO INCLUSION:**

- A) Expedientes de pacientes recién nacidos con malformaciones congénitas de cráneo o cara, pabellones auriculares malformados, bajos o inexistentes, labio y paladar hendidos.
- B) Expedientes de neonatos con antecedente familiar de sordera o infecciones fetales intrauterinas.

**METODO DE ESTUDIO:**

Se obtuvo de la cédula 4306 la relación de los pacientes que ingresaron al servicio de Neonatología del Hospital General Centro Médico La Raza con diagnóstico de hiperbilirrubinemia.

Se localizaron los expedientes en el archivo clínico del hospital y de cada uno de ellos se obtuvieron los siguientes datos:

- A) Nombre, sexo, número de afiliación
- B) Antecedentes perinatales de importancia
- C) Valoración de la edad gestacional
- D) Peso al nacimiento
- E) Cifra máxima de bilirrubina indirecta sérica
- F) Etiología de la hiperbilirrubinemia
- G) Severidad del daño auditivo
- H) Tratamiento utilizado para la hiperbilirrubinemia: fototerapia o exanguineotransfusión
- I) Tiempo transcurrido entre la cifra máxima de bilirrubina y la realización de los potenciales evocados auditivos.

**TIPO DE ESTUDIO:**

**Observacional, descriptivo  
retrospectivo, transversal,  
de correlación.**

**METODO ESTADISTICO:**

- A) Nivel de medida: ordinal**
- B) Estadística empleada: paramétrica y no paramétrica**
- C) Se utilizara la R de Sperman y Regresión Logística**

**IMPLICACIONES ETICAS:**

Los potenciales evocados auditivos representan un estudio no invasivo y para su realización no se requiere la administración de medicamentos por lo que no fué necesaria la autorización por escrito por parte del familiar. Además su información fué de gran utilidad para la estimulación y tratamiento oportuno del paciente.

## RESULTADOS

El valor de bilirrubina promedio se encontró en 22.7 mg/dl con una distribución bimodal en 13 y 23 (Gráfica 2). La media para la edad en que se alcanzó la determinación sérica mas elevada de bilirrubinas fué de 4.64 días con desviación estandar de 2.05 (Gráfica 3). El promedio de edad en la que se tomaron los potenciales evocados auditivos fué de 2.24 días con una desviación estandar de 6.5, mediana de 6 y moda de 5 (Gráfica 4).

El 64% de los pacientes presentó audición normal; en el 12% se encontró hipoacusia moderada; en el 8% se detectó hipoacusia grave y en el 16% hipoacusia profunda (Gráfica 5).

El periodo de tiempo que existió entre la determinación de las cifras máximas de bilirrubina y la edad a la que se realizaron los potenciales evocados auditivos tuvo una media de 3.64 días con una desviación estandar de 6.

Se correlacionaron las cifras máximas de bilirrubina con los resultados de los potenciales evocados auditivos mediante la prueba no paramétrica  $r$  de Sperman y se encontró un coeficiente de correlación  $r_s = 0.99$  que mostró ser altamente significativo con una  $p < 0.005$  (Gráfica 6).

Los 25 pacientes fueron sometidos a un análisis de regre  
sión logística y se tomaron en cuenta las siguientes va-  
riables:  $V_1$  sexo;  $V_2$  edad a la que se alcanzaron las ci-  
fras máximas de bilirrubinas;  $V_3$  cifra máxima de bilirru  
binas;  $V_4$  edad a la que se tomaron los potenciales evoca-  
dos auditivos;  $V_5$  diferencia en días entre la determina-  
ción de cifras máximas de bilirrubinas y la realización  
de los potenciales evocados auditivos;  $V_6$  peso en gramos  
 $V_7$  edad gestacional,  $V_8$  resultados de los potenciales --  
evocados auditivos.

Se encontró un riesgo relativo de 1.36 (\*) para la varia-  
ble  $V_3$  ( cifra de bilirrubina) con un intervalo de con-  
fianza del 95% de 1.055 a 1.757.

Si ajustamos el efecto que tienen los días de diferencia  
entre la cifra máxima de bilirrubinas y la toma de poten-  
ciales evocados auditivos sobre el riesgo relativo antea-  
rior, encontramos que dicho riesgo aumento a 1.41 con --  
una  $p < 0.02$  y un intervalo de confianza de 1.045 a ---  
1.903.

Si ajustamos el efecto que tiene la edad a la que se al-  
canzó la cifra máxima de bilirrubina sobre el riesgo re-  
lativo (\*) encontramos que la edad a la que se alcanzó  
la cifra máxima de bilirrubinas no influye en el daño au-  
ditivo.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO N° 1

n	SEXO		EDAD SEMANAS	PESO GRAMOS
	M	F		
25			$39 \pm 1.18$	$2973 \pm 294$
	15	10		

**CUADRO 2**

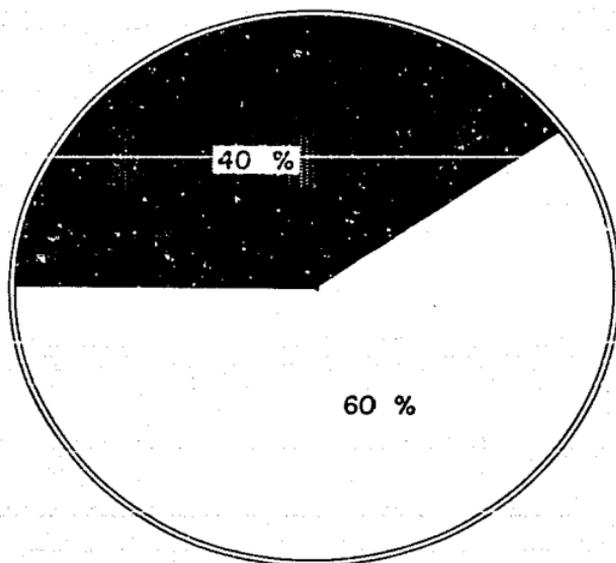
**CUADRO DE RECOLECCION DE DATOS**

<b>NUMERO DE PACIENTE</b>	<b>CIFRA DE BILIRUBINA INDIRECTA</b>	<b>POTENCIALES EVOCADOS (dB)</b>	<b>GRADO DE LESION AUDITIVA</b>
1	10.5	3 0	NORMAL
2	11.0	3 0	NORMAL
3	12.0	3 0	NORMAL
4	13.0	3 0	NORMAL
5	13.0	3 0	NORMAL
6	13.5	3 0	NORMAL
7	17.5	3 0	NORMAL
8	19.4	3 0	NORMAL
9	19.6	3 0	NORMAL
10	19.7	3 0	NORMAL
11	20.1	4 8	MODERADA
12	21.8	3 0	NORMAL
13	22.0	5 5	GRAVE
14	23.0	3 0	NORMAL
15	23.0	3 0	NORMAL
16	24.4	3 0	NORMAL
17	25.0	3 0	NORMAL
18	25.6	4 5	MODERADA
19	26.0	6 0	GRAVE
20	29.0	3 0	NORMAL
21	31.1	10 3	PROFUNDA
22	34.0	5 0	MODERADA
23	34.8	10 3	PROFUNDA
24	38.1	10 3	PROFUNDA
25	41.5	10 3	PROFUNDA

- 32-

GRAFICA Nº 1

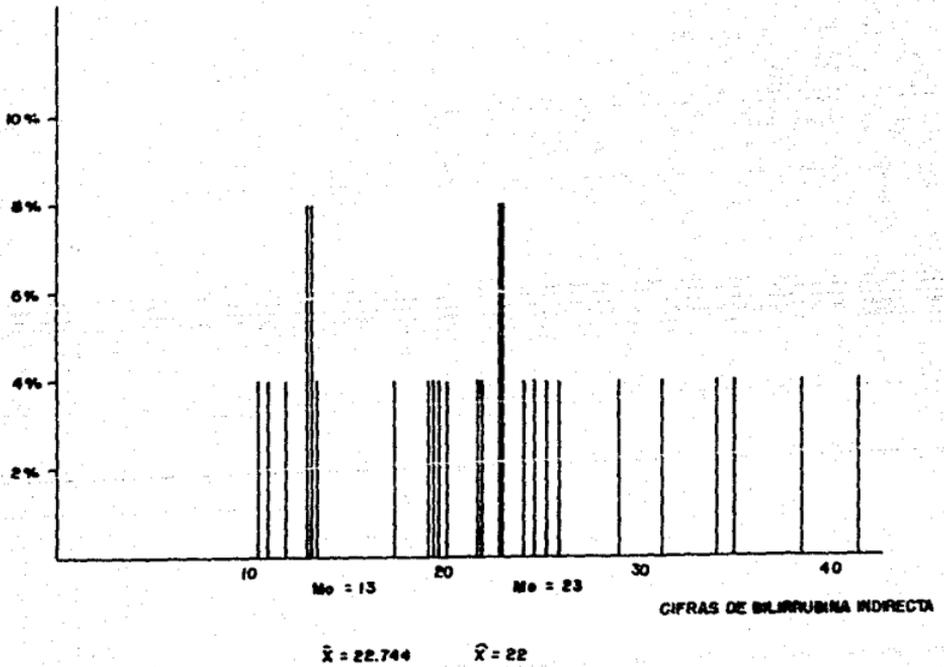
DISTRIBUCION POR SEXO



■ FEMENINO  
□ MASCULINO

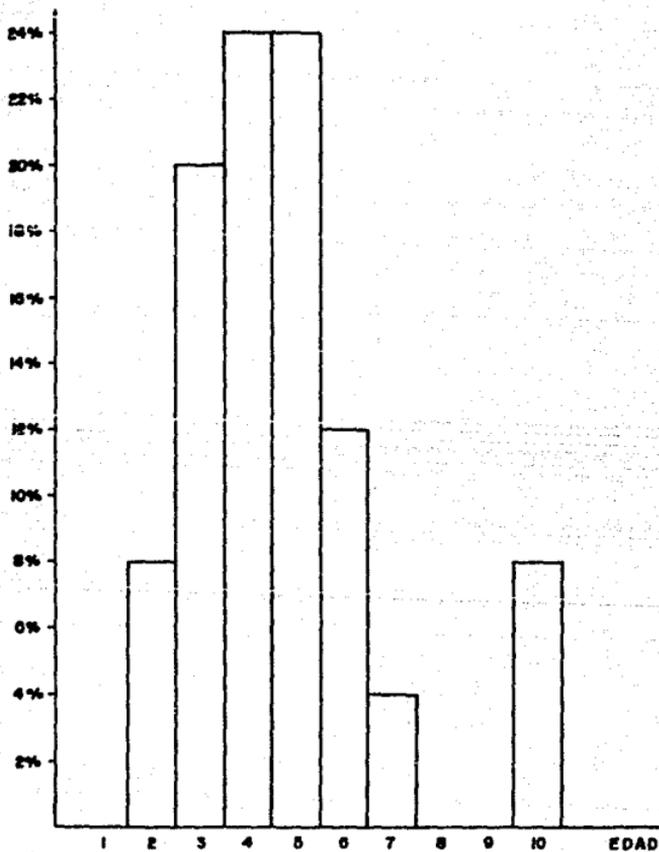
GRAFICA Nº 2

CIFRAS DE BILIRRUBINA INDIRECTA MAXIMA .



GRAFICA Nº3

EDAD DE CIFRAS MAXIMAS DE BILIRRUBINA

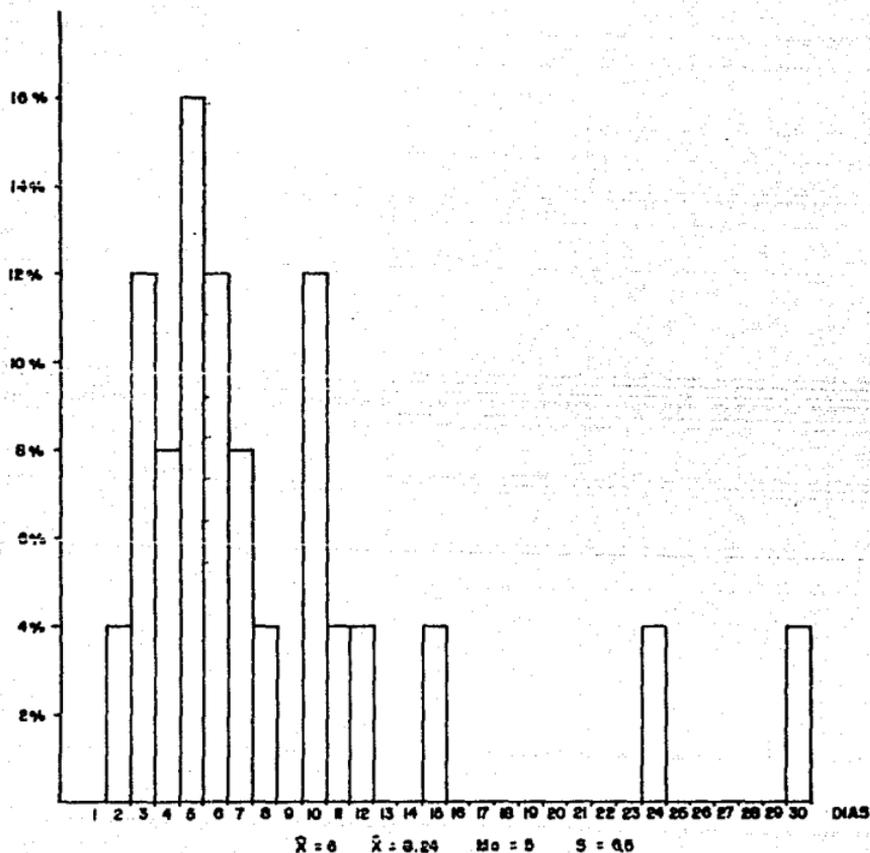


S=2.05

$\bar{X}$  = 4.64

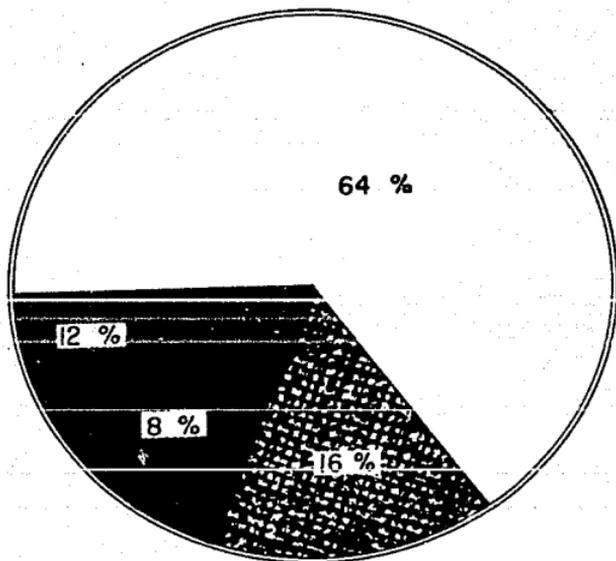
GRAFICA Nº 4

EDAD DE TOMA DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS



GRAFICA N° 5

FRECUENCIA DE LA LESION AUDITIVA

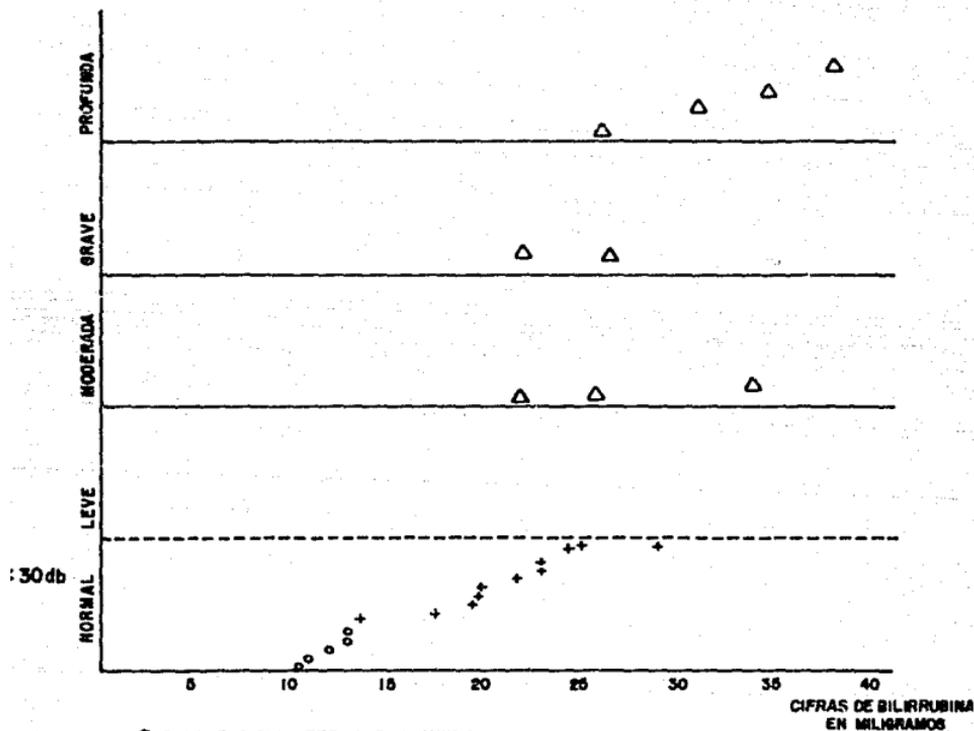


□ NORMAL 64%    ▨ LEVE 0%    ■ MODERADA 12 %  
■ GRAVE 8%    ▩ PROFUNDA 16 %

## GRAFICA Nº 6

## CORRELACION ENTRE CIFRAS DE BILIRRUBINA INDIRECTA Y GRADO DE LESION AUDITIVA

GRAVEDAD DE HIPOACUSIA



○ PACIENTES SIN HIPERBILIRRUBINEMIA

+ PACIENTES CON HIPERBILIRRUBINEMIA SIN LESION AUDITIVA

△ PACIENTES CON HIPERBILIRRUBINEMIA CON DEFICIT AUDITIVO

 $r_s = 0.99$   $p < 0.005$   
 N = 25

**D I S C U S I O N**

La pérdida de la audición consecutiva a la hiperbilirrubinemia ha sido fundamentada en hallazgos audiométricos y clínico-patológicos (22).

Se han reportado alteraciones de los potenciales evocados auditivos después de la infusión intravenosa de bilirrubina no conjugada en monos rhesus (31).

Estudios en recién nacidos ictericos han demostrado cam cambios transitorios en los potenciales evocados auditi vos del tallo cerebral, sin haberse podido demostrar es ta observación en los recién nacidos que no presentaron dicha patología o cuyas cifras de bilirrubina indirecta fueron menores a 12 mg/dl (26), hallazgo que se repite en el presente estudio.

En el trabajo actual se estableció una correlación estadísticamente significativa entre el nivel sérico de bilirrubina indirecta y la lesión auditiva con un riesgo relativo de 1.36 lo que demuestra una relación estrecha entre bilirrubina indirecta y daño auditivo; sin em bargo para establecer este riesgo relativo de una manera mas categórica es necesaria la implementación de un grupo control constituido por recién nacidos que no pre senten ictericia.

El 36% de los pacientes presentaron lesión auditiva, da to similar al reportado por Perlman (26) con rango de - niveles de bilirrubina indirecta mas amplios que los in cluídos por éste autor.

Será necesario ampliar la determinación de potenciales - evocados auditivos en recién nacidos ictericos ya que el hecho de demostrar alteraciones audiométricas en éstos - pacientes infiere neurotoxicidad pudiendose valorar desde esta etapa la necesidad de exanguineotransfusión con mejoría de la respuesta evocada auditiva despues de la - realización de dicho procedimiento (29).

Nueve de los 15 pacientes (60%) con cifras de bilirrubina indirecta mayor de 20 mg/dl presentaron déficit auditivo lo que recuerda que esta cifra ya referida ampliamente en la literatura es uno de los importantes criterios de exanguineotransfusión.

## CONCLUSIONES

- 1.- Existe una correlación estadísticamente significativa entre la cifra máxima de bilirrubina indirecta y la gravedad de la lesión auditiva.
- 2.- La cifra de bilirrubina indirecta influye significativamente en la lesión auditiva ya que algunos de los pacientes con hiperbilirrubinemia presentaron diferentes grados de hipoacusia, situación que no se observó en los pacientes que no reunieron los -- criterios de hiperbilirrubinemia.
- 3.- Todos los pacientes que presentaron lesión auditiva tuvieron cifras de bilirrubina indirecta mayores de 20 mg% por lo que la indicación de exanguineotransfusión es de vital importancia.
- 4.- Deberán efectuarse estudios posteriores para determinar si la lesión auditiva por bilirrubina es permanente o transitoria.
- 5.- En base a lo anterior se sugiere realizar en forma rutinaria los potenciales evocados auditivos en recién nacidos que cursen con hiperbilirrubinemia con la finalidad de detectar en forma oportuna la lesión auditiva.

**BIBLIOGRAFIA:**

- 1.- Hardy JB, Drage JS, Jackson EC. The first year of life. The Collaborative Perinatal Project of the National and Communicative Disorders and Stroke. Baltimore: The John Hopkins University Press, 1979: 104-28.
- 2.- Jasso L. Neonatología Práctica. 2a ed. México: Manual Moderno, 1984: 143-56.
- 3.- Avery GB. Neonatology. Physiopathology and management of the newborn. 2a ed. Buenos Aires: Intermédica, 1983: 484-96.
- 4.- Cloherty J. Manual de Cuidados Neonatales. 1a ed. Barcelona: Salvat, 1985: 191-211.
- 5.- Wood B, Culley P, Roginski C. Factors affecting neonatal jaundice. Arch Dis Child 1979; 54: 111-15.
- 6.- Osborn LM, Ruff MI, Balus R. Jaundice in the full-term neonate. Pediatrics 1984; 73: 520-25.
- 7.- Linn S, Schoenbawn JS, Monson RR. Epidemiology of neonatal hyperbilirrubinemia. Pediatrics 1985; 75: 770-74.
- 8.- Avery M, Taeusch HW. Diseases of the newborn. 5a ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1984: 622-35.
- 9.- Marshall HK, Fanaroff A. Asistencia del recién nacido de alto riesgo. 2a ed. Buenos Aires: Panamericana, 1985: 252-74.

- 10.- Jacobsen J. Binding of bilirubin to human serum albumin. Determination of the dissociation constants. FEBS Lett 1969; 5: 112-14.
- 11.- Kirshenbarn G, Shamas DM, Schmid R. An expanded model of bilirubin kinetics. J Pharmacokinetic Biopharm 1976; 4: 115-55.
- 12.- Weiss JS, Gautman A, Lauff JJ. The clinical importance of a protein bound fraction of serum bilirubin in patients with hyperbilirubinemia. N Eng J Med 1983; 309: 147-50.
- 13.- Lighter DA. Structure photochemistry and organic chemistry of bilirubin. J Pharmacokinetic Biopharm 1976; 4: 170-75.
- 14.- Ritter DA, Kenny LA, Norton J. A prospective study of free bilirubin and other risk factors in -- the development of kernicterus in premature infants Pediatrics 1982; 69: 260-72.
- 15.- Golstein G, Robertson P, Betz L. Update on the role of the blood brain barrier in damage to immature brain. Pediatrics 1988; 81: 732-34.
- 16.- Hansen T, Bratliel D. Bilirubin and brain toxicity. Acta Paediatr Scand 1986; 75: 513-22.

- 17.- Levin R. Neonatal jaundice. Acta Paediatr Scand 1966; 77: 177-82.
- 18.- Beckwith S, Miller C, Guttenberg M, Radovich D, Hodman J. A clinical pathologic reappraisal of kernicterus. Pediatrics 1982; 69: 267-72.
- 19.- Gartner IM, Snyder N, Chabon RN. Kernicterus high incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. Pediatrics 1970; 45: 906-10.
- 20.- Lucey JF. Bilirubin and brain damage. A real mess. Pediatrics 1982; 69: 267-72.
- 21.- Lenhardt M, Arthur R. Effects of neonatal hyperbilirubinemia in the brainstem electric response. J Pediatr 1984; 104: 281-84.
- 22.- Chisin R, Perlman M, Shomer H. Cochlear and brainstem responses in hearing loss following neonatal hyperbilirubinemia. Ann Otol Rhinol Laryngol 1979; 88: 352-57.
- 23.- Praagh V. Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. Pediatrics 1961; 28: 870-76.
- 24.- Eviator L. Valoración de la audición en el lactante de alto riesgo. Clinic de Perinatol 1984; 1: 157-77.

- 25.- Starr A, Amlie R, Sanders S. Development of auditory function in newborn infants revealed by auditory brainstem potentials. *Pediatrics* 1977; 60: 831-39.
- 26.- Perlman M, Fainmesser P, Shomer H. Auditory nerve-brainstem evoked responses in hyperbilirubinemic neonates. *Pediatrics* 1983; 72: 658-64.
- 27.- Vries L, Lary S, Dobowitz L. Relationship of serum bilirubin levels to ototoxicity and deafness in high low-birth weight infants. *Pediatrics* 1985; 76: 351-54.
- 28.- Chin K, Taylor M, Perlman M. Improvement in auditory and visual evoked potentials in jaundiced preterm infants after exchangetransfusion. *Arch Dis Child* 1985; 60: 714-17.
- 29.- Chukwuma G, Nwaesei J, Aerde JV. Cambios en las respuestas evocadas auditivas del tallo cerebral en niños con hiperbilirrubinemia antes y después de la exangineotransfusión. *Pediatrics (ed esp)*-1984; 18: 297-300.
- 30.- Perlman M, Franck J. Bilirubin beyond the blood-brain barrier. *Pediatrics* 1988; 81: 304-14.
- 31.- Ahlfors Ch, Bennett SH, Craig T, Ellis W. Changes in the auditory brainstem response associated with intravenous infusion of unconjugated bilirubin in to infant Rhesus monkeys. *Pediatr Res* 1986; 20: 511-5.