

11237

172
24



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

DIRECCION GENERAL DE ENSEÑANZA EN SALUD S. S.

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRIA MEDICA

HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA,

CORRELACION CLINICA DE LAS ZONAS DE KRAMER CON
NIVELES SERICOS DE BILIRRUBINA EN NEONATOS.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

JOSE LUIS SILVA CAMPOS



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

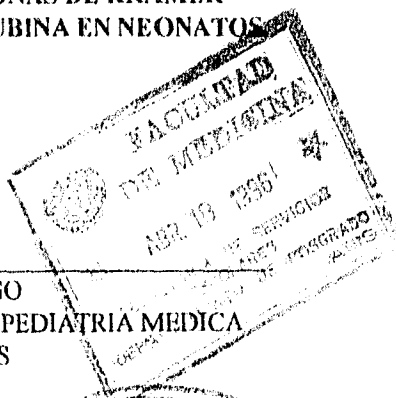
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


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.

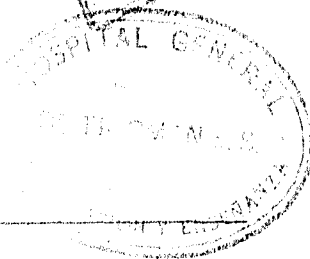
**CORRELACION CLINICA DE LAS ZONAS DE KRAMER
CON NIVELES SERICOS DE BILIRRUBINA EN NEONATOS**

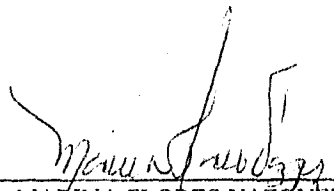
ASESOR DE TESIS:


DR. ALEJANDRO CARRANZA HIDALGO
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PEDIATRIA MEDICA
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S




DR. JOSE JUAN LOZANO NUEVO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S




DRA. MARINA FLORES VAZQUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE PADIATRIA MEDICA
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S

DEDICATORIA.

A DIOS:

PORQUE ES LA VERDAD, EL BIEN Y LA VIDA; QUE HA HECHO POSIBLE MI FORMACION PROFESIONAL Y ME HA DESARROLLADO COMO SER HUMANO.

A MIS PADRES: ANTONIO SILVA MARTINEZ Y GRACIELA CAMPOS DE SILVA.

QUE GRACIAS A SU AMOR, SU DESEO, SU AFAN Y COMPRESION; ME GUIARON POR EL CAMINO DEL SABER E HICIERON POSIBLE ESTE SUEÑO ANHELADO, AHORA UNA REALIDAD.

A MIS HERMANOS: SAUL, ENRIQUE, EUSEBIO Y MIRIAM. PORQUE HAN SIDO UN APOYO INTEGRAL EN LA CONTINUIDAD DE MI SUPERACION.

A GABRIELA:

GRACIAS POR DARME TU CARIÑO, COMPRESION Y MOTIVACION ESPIRITUAL PARA ALCANZAR LOS OBJETIVOS PROPUESTOS EN NUESTRA VIDA.

A MI FAMILIA:

LE REITERO MI AGRADECIMIENTO POR TODAS LAS AYUDAS PRESTADAS.

A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

POR BRINDARME LA LUZ DE LOS CONOCIMIENTOS DE UNA ESPECIALIDAD QUE ES LA PEDIATRIA, CUYO OBJETIVO PRINCIPAL ES LA SALUD DE LOS NIÑOS.

A LA SECRETARIA DE SALUD, POR DARMEN ABRIGO EN LOS HOSPITALES DE MANZANILLO, HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO, HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN. Y HOSPITAL GENERAL DE IXTLAHUACAN.

*A LA UNAM.
POR EJERCER SU SOBERANIA, EQUIDAD Y DEMOCRACIA,
RESPETANDOSE ANTE EL CONSEJO TECNICO DE POSTGRADO LA
LEGALIDAD DE LA LEY UNIVERSITARIA.*

A TODOS LOS NIÑOS DEL MUNDO.

INDICE

Carátula

Hoja de firmas

Dedicatorias

Índice

Resumen en Idioma Español	1
Resumen en Idioma Inglés.....	2
Introducción	3
Antecedentes	5
Mecanismos de ictericia	9
Factores maternos	10
Factores del producto	12
Toxicidad de la bilirrubina	14
Métodos para valoración de bilirrubina en suero	16
Interpretación clínica de las concentraciones séricas	16
Tratamiento de la ictericia	19
Justificación	32
Hipótesis e hipótesis alterna	33

Objetivos.....	34
Material y método.....	36
a) Criterios de inclusión.....	36
b) Criterios de exclusión.....	36
c) Criterios de no inclusión.....	36
d) Tipo de investigación.....	37
e) Métodos estadísticos.....	37
Análisis de resultados.....	47
Discusiones.....	49
Bibliografía.....	53

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIONES

CORRELACION CLINICA DE LAS ZONAS DE KRAMER, CON NIVELES SERICOS DE BILIRRUBINA EN NEONATOS. Silva Campos JL, Carranza Hidalgo A, Hospital General de Ticomán. Secretaria de Salud. Pediatría. Médica.

La hiperbilirrubinemia es una de las causas de morbilidad en cuneros hospitalarios, se manifiesta como coloración amarillenta de piel y mucosas, inicia con 5mg/dl en suero. Se clasifica en fisiológica y no fisiológica, la última con riesgo de Kernicterus. Ha sido evaluada en zonas de Kramer (K): I cabeza y cuello II Tórax, III abdomen y musculos, IV extremidades superiores y piernas, V plantas y palmas. "A mayor nivel de bilirrubina total sérica (BTS), mayor el área corporal icterica", esta relación se pierde cuando se ha aplicado un tratamiento (fototerapia, helioterapia, exagüineotransfusión)

OBJETIVO: Demostrar la relación de las zonas de ictericia de K con niveles BTS en neonatos sin tratamiento, MATERIAL Y METODOS: Fué un estudio prospectivo, observacional, transversal y abierto en cunero del hospital, de julio a septiembre de 1995. Se estudiaron 50 neonatos ictericos con muestra sanguínea determinando BTS, procesadas con espectrofotómetro. RESULTADOS: 30 hombres (60%) y 20 mujeres (40%), $R = 1-8$ y $X = 2.48$, para zona I[3(6%)m XBT = 6.79 mg/dl, $R = 4.59-8.0$ DE=1.56] zona II[25 (50%) XBT = 10.84 mg/dl, $R = 5.49-21.9$, DE =3.54] zona III[16 (32%) XBT = 10.74 mg/dl, $R = 6.0-18.17$ DE = 2.99] zona IV[6 (12%) XBT = 18.21 mg/dl, $R = 9.28-26.76$ DE = 5.53] zona V sin pacientes.

CONCLUSIONES: La mayoría corresponde a zonas II, III (50%y32%); La correlación clínica y de laboratorio para zonas I y IV son confiables por lo que nos orienta al manejo de estos pacientes en consultorio y hospital. Respecto a las zonas II y III los resultados son contradictorios y se sugiere confirmar BTS para normar conducta.

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SUBDIVISION DE ESTUDIOS DE ESPECIALIZACIONES

CLINICAL CORRELACION OF KRAMER'S WITH BILIRUBIN SERUM, LEVELS IN NEWBORNS. Silva Campos JL, Carranza Hidalgo A, Hospital General of Ticoman. Secretary's of Salud Health Pediatric's Medical.

Hyperbilirubinemia is one the main morbidity causes of newborns at hospitals, it manifests as a skin and mucous yellow coloration which starts from concentrations of 5 mg/dl in serum; it's classified in physiological and non-physiological (this last one with higher risk to develop Kernicterus). Evaluated by mean of kramer's zones: I Head and neck, II Thorax, III Abdomen and muscles IV Upper limbs and Legs, V Sole and palms. There is a relationship "To a higher serum bilirubin level, the greater icteric corporal area". This is lost when a specific treatment is applied, (phototherapy, heliotherapy, transfusions, etc.). Objective: To show relationship of Kramer's icteric zones with bilirubin serum levels in non-treated newborns. Materials and Methods: A prospective, observational, transversal and open study has carried out in the newborns section at the General Hospital of Ticoman; from July to September 1995. 50 jaundice newborns were studied, obtaining peripheral blood sample to determine total bilirubin using a "Selectra" Sptrophotometer. Results: 30 males (60%) 20 females 40%), R= 1-8 days and X = 2.48; for zone I [3 patients (6%) XBT = 6.79 mg/dl, R= 4.59-8.0, DE= 1.56] Zone II [25 patients (50%) XBT= 10.84 mg/dl, R= 5.49-21.9, DE= 3.54]. Zone III [16 patients (32%) XBT= 10.74 mg/dl R = 6.0-18.17 DE= 2.99] Zone IV [6 patients (12%) XBT= 18.21mg/dl R- 9.28 - 26.76 DE= 5.53] Zone V no patients. Conclusions: The highest number of icteric newborns corresponded to zones II and III, (50% and 32% respectively); we observed that the clinic laboratory correlation for zones I and IV were dependable; referring to zones II and III results were contradictories. Therefore we conclude that correlation for zones II and IV are oriented to handle New borns in hospitals we suggest to confirm bilirubin serum level to norm procedure.

INTRODUCCION

Entre los objetivos principales del presente trabajo, se encuentra inicialmente la dificultad que existe para detectar el síndrome icterico en el neonato, dado que son múltiples las entidades nosológicas, las cuales de acuerdo a la gama clínica y signológica pueden semejar diferentes entidades.

Aunque en ocasiones la mayor parte de pacientes pasa desapercibido por falta de criterio médico bien establecido. Cuantas veces vemos regresar a nuestros neonatos con un síndrome icterico, ya con cifras tan altas de bilirrubina indirecta, que pueden dejar daño neurológico en los recién nacidos (kernicterus).

A mi parecer, el hecho de establecer una correlación clínica de las zonas de ictericia de Kramer con niveles séricos de bilirrubina, en neonatos; sin ningún tratamiento. Además de verificar si es una forma práctica, la cual nos ayudaría a brindar un pronóstico más factible y estudiar los factores de riesgo en forma integral.

Es de necesaria importancia conocer la etiología del síndrome icterico, ya que de su conocimiento dependerá el tratamiento que se les brinda al paciente en forma oportuna y efectiva.

Es vital establecer la frecuencia de los padecimientos que engloban el síndrome icterico, ya que con ello tendríamos estadísticas más confiables en nuestro país; los antecedentes paternos y maternos son necesarios, los perinatales son de valor predictivo y terapéutico, la forma de evolución y los hallazgos de laboratorio y gabinete

nos ayudaría a brindar al paciente un tratamiento integral; ya sea médico o quirúrgico, según la etiología establecida.

Con éste estudio, la norma de conducta para el tratamiento; de acuerdo a las zonas de ictericia de Kramer nos orientan al manejo en consultorio y Hospital respectivamente.

Ya en base a confirmar zonas de ictericia y niveles séricos de bilirubina, nos daríamos cuenta de si es confiable o no la valoración clínica establecida.

ANTECEDENTES.

La ictericia, es el problema más común durante el periodo neonatal, la mayoría de los niños ictericos no están afectados. La bilirrubina es un tóxico el cual puede alterar a diferentes niveles. Hay ictericia cuando el hígado no puede eliminar la bilirrubina del plasma, el problema es producción excesiva, captación o conjugación limitada. Cuando se altera la excreción de glucurónido de bilirrubina produce colestasis.

La bilirrubina delta reacciona en forma directa con el diazoreactivo y se une en forma covalente a la albúmina para formar una biliproteína.

En los recién nacidos con ictericia la bilirrubina delta normalmente representa el 2% de la bilirrubina total. No obstante en neonatos con ictericia colestásica más del 50% de la bilirrubina total puede ser bilirrubina delta. La importancia diagnóstica no está bien definida.

En pacientes con enfermedad hepática colestásica, se encuentran otros pigmentos biliares. La migración de los ácidos, con la redistribución de glucurónidos, la bilirrubina se desplaza con rapidez, dando compuestos nuevos.

En la ictericia severa pueden formarse cristales y precipitados de bilirrubina que contribuyen a la toxicidad del pigmento; además de que grandes cantidad de bilirrubina son secuestradas en los tejidos extravasculares, aunque la concentración sérica de bilirrubina en ocasiones no refleja las cifras. (1, 64, 65)

La bilirrubina es el producto final del catabolismo del hem, cuya fuente principal es la hemoglobina (Hb) circulante, aproximadamente el 80 a 85% se origina de la descomposición de la hemoglobina de los eritrocitos envejecidos, por acción de las células reticuloendoteliales en el hígado, bazo ó médula ósea; el 15 a 20% restante se deriva de la destrucción de precursores del eritrocito en médula ósea, de enzimas hem microsómicas del hígado que tienen un recambio rápido y de otras proteínas con contenido de hem como mioglobina y algunos citocromos (1, 2, 3).

La hemoglobina es catabolizada y convertida a bilirrubina (1 gr de hemoglobina produce 35 mgrs. de bilirrubina), (1, 2).

Una vez que la hemoglobina es catabolizada y convertida a bilirrubina, combinándose con una proteína del plasma, la haptoglobulina la cual tiene afinidad por la hemoglobina. Cuando la capacidad de unión a la haptoglobulina excede, la hemoglobina libre puede ser filtrada por el glomérulo renal y ser captada parcialmente por las células epiteliales de los túbulos proximales del riñón. (2).

La formación de la bilirrubina a partir de la hemoglobina implica la remoción del hierro y de las fracciones proteicas seguidas de un proceso oxidativo, en el cual se abre el puente alfa-meteno del anillo porfirínico del hem y se forma monóxido de carbono y biliverdina, esta acción es catalizada por la enzima microsomal, hem oxigenasa. La biliverdina es luego reducida a bilirrubina por la reductasa de biliverdina dependiente del NADPH, A causa que deriva de la ruptura a nivel de la posición alfa del anillo de la

ferroporfirina IX, el producto así formado se conoce como bilirrubina IX alfa, aunque se encuentran otros isómeros: IX beta, IX gamma, IX delta. (1, 3, 4, 64, 65).

La bilirrubina es un anión orgánico con peso molecular de 570 d. Los estudios de difracción de rayos X, han demostrado que las uniones de los anillo pirrólicos le otorgan una configuración molecular designada como Z. La presencia de 4 grupos ácidos unidos por puentes de hidrógeno a los sitios N2 y O2 de los anillos pirrólicos, permiten que estos puentes sean polares y puedan interactuar con solventes polares; a pesar de esto, la bilirrubina IX alfa es virtualmente insoluble en agua; la explicación de este fenómeno quizá sea la formación de puentes internos de hidrógenos (1, 2).

La bilirrubina es extremadamente sensible a la luz, la fotooxidación produce degradación, propiedad que es utilizada en el tratamiento de las hiperbilirrubinemias mediante la fototerapia. (1, 4, 5, 6).

La solubilidad de la bilirrubina en medios acuosos, pH fisiológicos y aún en solventes es también baja. Esta es transportada en el plasma unida firme pero reversiblemente a la albúmina plasmática; también pequeñas cantidades de bilirrubina se encuentra unida a eritrocitos, beta-lipoproteínas, alfa-globulinas y hemopexinas, y una fracción aún menor permanece tiene sitios de diversas afinidad por la captación de la bilirrubina, pero sólo una de alta afinidad relativamente hidrofóbico y de donde la bilirrubina puede ser desplazada por sustancias como ácidos grasos no esterificados, los salicilatos, las sulfamidas compiten por los sitios de fijación de la albúmina, conduciendo a un incremento de las concentraciones de bilirrubina libre, no conjugada.

A concentraciones plasmáticas por arriba de sus equivalencia con la albúmina, la bilirrubina se une a ésta cuando menos en 2 sitios de baja afinidad de los cuales puede ser fácilmente desplazada por otros aniones orgánicos, o alteración en el pH. Existen en el plasma pequeñas fracciones de bilirrubina libre, no unida a proteínas; estas fracciones juegan un papel por su alta capacidad de transferirse a través de membranas incluyendo a la barrera hematoencefálica, finalmente existe una pequeña fracción de bilirrubina unida covalentemente con la albúmina que explica la persistencia de suero icterico en los pacientes que la enfermedad de fondo se ha resuelto. (1, 3, 2, 64, 65).

Las células parenquimatosas hepáticas tienen una capacidad selectiva y muy eficiente de extraer la bilirrubina del plasma, pero se desconoce el mecanismo exacto. Cuando el complejo bilirrubina-albúmina alcanza la membrana plasmática del hepatocito, un porcentaje de la bilirrubina, pero no de la albúmina, es transferido a través de la membrana celular al hepatocito, en donde se une a proteínas solubles. La transferencia de bilirrubina desde el plasma hacia el hepatocito está medida, tal vez, por transportadores, en el interior de la célula, la bilirrubina se une primero a la ligandina (proteína Y, glutatión S, transferasa B) y en menor medida, a otras glutatión S transferasa y proteínas Z (1, 2, 3,).

Debido a su conformación la bilirrubina indirecta debe ser convertida a su conjugado hidrosoluble, bilirrubina directa, antes de ser excretada. Esto se logra cuando se combina enzimáticamente con azúcar, el ácido glucurónico conduce a uno de los isómeros de monoglucurónico de bilirrubina o diglucurónico. La formación del

monoglucurónido está catalizada por la enzima hepática UDP-glucuroniltransferasa (UDPG-T), localizada primariamente en el retículo endoplásmico rugoso y liso. La conversión de ambos isómeros de monoglucurónidos, diglucurónidos, mediada por a UDPG-T. (1, 2, 3).

Después de la conjugación la bilirrubina es excretada con rapidez hacia los canalículos biliares por el hepatocito, un proceso que requiere de trabajo metabólico para el transporte activo de bilirrubina a través de un gradiente de concentración. Al igual que la captación de bilirrubina, la excreción canalicular sería un proceso mediado por transportadores, saturable y con límites de velocidad en el transporte global de bilirrubina desde la sangre hacia la bilis. Una vez que se encuentra en el intestino delgado la bilirrubina conjugada no es reabsorbible, la mayor parte es reducida a estercobilina por las bacterias y un porcentaje insignificante es hidrolizado a bilirrubina no conjugada y reabsorbido a través de la circulación enterohepática, en el recién nacido la circulación enterohepática se encuentra incrementada en condiciones normales. (1, 2, 3). (66).

MECANISMO DE ICTERICIA.

Las causas que producen ictericia se pueden definir de la siguiente forma: Aumento en la producción, captación, conjugación y excreción. Los factores que los condicionan son muchos y muy variados, desde factores maternos y del mismo recién nacido. (1, 2).

Los niveles séricos de bilirubinas se obtienen a diario, aunque decisiones diagnósticas y terapéuticas se basan en estas mediciones, son pocos los estudios controlados en forma adecuada que demuestran la distribución normal de los niveles de bilirubinas séricas en poblaciones de recién nacidos sanos. Los niveles medios de bilirubinas en sangre de cordón aceptados como normales son de 1.7 a 1.8 mg/dl. (1, 7.).

FACTORES MATERNOS.

Tabaquismo: Los hijos de madres fumadoras, se encuentran con niveles séricos de bilirubina significativamente más bajas que los hijos de madres no fumadoras, no se conoce exactamente el mecanismo, aunque esto disminuye el flujo sanguíneo uteroplacentario y aumenta los niveles de carboxihemoglobina fetal, sometiendo al feto a un estrés repetido y crónico, que podría conducir a un aumento de la glucuroniltransferasa durante la depuración más efectiva de la bilirubina después del nacimiento. Otra explicación posible es la relación que existe entre el amamantamiento y el tabaquismo, se ha visto que las madres fumadoras amamantan menos frecuentemente a sus productos y la incidencia de amamantamiento está relacionada en forma inversa con el número de cigarrillos consumidos por día. Los niños amamantados tienen niveles séricos de bilirubina más elevados que los alimentados con biberón. (1, 8).

1 Diabetes: En hijos de madres diabéticas, es más frecuente la presencia de hiperbilirrubina, tal vez por el aumento en la producción de bilirrubina, existe una relación directa entre los niveles de CO_2 excretado y el grado de macrosomía. En estos niños se sugiere que la hemólisis contribuye a la hiperbilirrubinemia, no se conoce la causa exacta, se han encontrado niveles altos de eritropoyetina y evidencias de eritropoyesis, por lo tanto es probable que el aumento de la producción de bilirrubina sea consecuencia de la eritropoyesis inefectiva, aunque no es posible descartar un mayor recambio en el hepatocito. (1, 8, 9).

Oligoelementos: Se observó que los niveles séricos de cinc eran significativamente bajos en sangre materna y los niveles de cinc y magnesio en sangre de cordón de neonatos cuyos niveles séricos de bilirrubina eran superiores a 8 mg/dl a las 48 hrs. Es posible que los niveles bajos de cinc ocasionen defectos estructurales en la membrana eritrocitaria y conduzcan a hemólisis. El magnesio es esencial para el mantenimiento de los ribosomas responsables de la síntesis enzimática, por lo cual la deficiencia de este material mineral que podía reducir la producción de glucuroniltransferasa y posiblemente la ligandina. (1,).

Drogas administradas a la madre: Oxitocina. La asociación potencial entre la hiperbilirrubinemia y el empleo de oxitocina para inducir o estimular el trabajo de parto ha interesado a muchos, es posible que en muchos casos los niños recién nacidos después de la administración de esta droga sean menos maduros que los que nacen en forma espontánea. Otros sugieren que es secundaria a la hemólisis producida por

tumefacción eritrocitaria y pérdida de la deformabilidad, se administra en soluciones con dextrosa y se ha visto que en los niños produce hiponatremia significativa, hiposmolaridad y aumento de la fragilidad osmótica de los eritrocitos. También tiene hematocritos más bajos y disminución, de la haptoglobulina plasmática y aumento de la actividad plasmática de deshidrogenasa láctica (DHL), en comparación con los nacidos en forma espontánea. En contraste de esto, los niños de madres que se les administró oxitocina, pero con menos cantidad de soluciones, no se observó hiperbilirubinemia. Muchas drogas han demostrado que son factores etiológicos de ictericia, causado hemólisis de los eritrocitos, interfiriendo en la función de las células hepáticas, causando daño celular y colestasis, éstos incluyen análogos de la vitamina K, es probable que durante la vida fetal produzca la alteración siendo manifiesta después del nacimiento, éstas pueden ser fenitoína, reserpina, diazepam, aspirina, clorpromazina, bloqueo epidural, etc. (1, 8, 10, 11, 12).

FACTORES DEL PRODUCTO.

Ligadura del cordón: Después de 5 minutos se asocia con hiperbilirubinemia, ya que se origina un aumento en el volumen eritrocitario y de la volemia del 50% y elevación de la bilirubina a las 72 hrs. (1, 13).

Deprivación calórica: Induce un aumento notable de la concentración plasmática de bilirubina, pero no se conocen por completo los mecanismos de hiperbilirubinemia inducida por el ayuno. (1, 8).

Relación de la ictericia con la ingesta de calorías: Los recién nacidos que recibieron 90 kcal/kg/día o menos tuvieron significativamente concentraciones mayores de bilirrubina que los que recibieron más de 90 kcal y la fototerapia fue más efectiva cuando las ingestas de calorías y líquidos fueron bajas. (1, 8, 14).

La disminución del tránsito intestinal: Produce ictericia al provocar un aumento en la absorción (por incremento en la absorción enterohepática) un ejemplo lo constituye la eliminación tardía de meconio. (1,8).

Deficiencia de vitamina: La deficiencia de vitamina E produce aceleración de la peroxidación lipídica de la membrana eritrocitaria y abrevia la vida del eritrocito (1).

Ictericia fisiológica del recién nacido: Alrededor del 90% de los recién nacidos de término desarrolla una concentración sérica de bilirrubina no conjugada superior a 2 mg/dl durante la primer semana de vida, que aparece al tercer día y que dura aproximadamente 11 ó 12 días y se cree que puede ser debido a muchos factores entre ellos a la sobrecarga de bilirrubina a nivel hepático y la inmadurez del hígado (1, 4, 7, 8).

Ictericia por amamantamiento: Se presenta en algunos de los niños que reciben lactancia materna, como posibles causas se han señalado 2 componentes de la leche materna que compiten en la conjugación hepática de la bilirrubina: los ácidos grasos insaturados y el 3 alfa, 20 beta pregnandiol. (1, 4, 8).

Efectos por la concentración de albúmina: La albúmina es la encargada de transportar la bilirrubina unida firmemente como se ha mencionado previamente, los

niveles bajos de albúmina condicionan aumento de la bilirrubina libre, por ende, aumento de la toxicidad de ésta, algunas drogas compiten con los sitios de unión de las bilirrubinas, produciendo una disminución en la reserva de albúmina y por lo tanto disminuyendo la eliminación de las bilirrubinas del plasma. (6, 15, 16,).

También se ha sugerido la presencia de aumento en las bilirrubinas relacionadas con la edad, ya que se refiere la presencia de la disminución en la cantidad de albúmina, en los prematuros, con lo que disminuye la captación de albúmina-bilirrubina (17).

Efectos del pH sobre las bilirrubinas: Un pH bajo produce una desviación de la bilirrubina del plasma hacia los tejidos en tanto que un pH favorece el proceso de extracción (6,).

Otras causas son: Enfermedad hemolítica por incompatibilidad a grupo (ABO) y Rh, son las primeras causas de hiperbilirrubinemia significativa en el recién nacido (1, 4, 7, 8).

Sangre Extravasada: Como en el caso del cefalohematoma; hemorragia cerebral, pulmonar o cualquier sangrado oculto que puede producir incremento de la bilirrubina sérica (1,).

Policitemia: La transfusión intergemelar, materno fetal o cualquier otro factor que origine niveles altos en el hematócrito. (1, 13,).

Alteraciones en la depuración de bilirrubinas: Como es el caso de enfermedades congénitas como Crigler Najjar I y II, Rotor, Dubin Johnson, etc. (1, 4, 7, 18,).

Otras como hipotiroidismo, sepsis, Torch, etc. (1, 4, 18).

TOXICIDAD DE LA BILIRRUBINA.

En 1875, Orth observó pigmento de bilirrubina en el cerebro de niños fallecidos con ictericia severa la cual estaba circunscrita a región nuclear del cerebro, las regiones afectadas con mayor frecuencia eran los ganglios basales, en particular el núcleo subtalámico, el globo pálido, el hipocampo, los cuerpos geniculados, diversos núcleos del tronco encefálico incluyendo el colliculus inferior, oculomotor, vestibular y coclear, núcleos olivares inferiores y el cerebelo en especial el núcleo dentado y el vermis. (19).

La necrosis neuronal es característica histopatológicamente dominante después de los 7 a 10 días, los recién nacidos que presentan esta alteración, por lo regular se les encuentran bilirrubinas por arriba de 20 mg/dl, no obstante, la tinción amarilla del encéfalo se ha observado, en neonatos prematuros a concentraciones bajas de bilirrubinas séricas, y las elevaciones por arriba de 6 mg/dl, también se ha asociado con deterioro del desarrollo del lactante con peso de menos de 1500 grs al nacer. Es probable que varios factores que predispongan al encéfalo del recién nacido a lesión por bilirrubina, y es claro que las concentraciones de bilirrubina en el suero, por sí solas, son factores predictores de kernicterus, sobre todo en prematuros. También se desconoce si la tinción amarillenta representa siempre encefalopatía tóxica por bilirrubina, o si se está tan sólo observando células encefálicas previamente lesionadas que han sido teñidas bilirrubina. (20, 21, 22).

Las características clínicas del kernicterus han sido bien estudiadas desde 1961 por Van Praagh, quien las clasificó en agudas y crónicas. En la forma aguda se han dividido en 3 fases que son las siguientes: fase I, hipotonía y deficiencia en la succión fase II, hipertonia, fiebre, opistótonos, retrocolia. fase III, disminución y desaparición de la hipertonia. (23, 24,).

En la forma crónica en extrapiramidales que se manifiestan principalmente la atetosis, disartria, muecas faciales, babeo y dificultad en la masticación, anomalías auditivas y de la mirada, deficiencias intelectuales. (23, 24, 25, 26, 27, 28,).

MÉTODOS PARA VALORACION DE BILIRRUBINA EN SUERO.

Métodos basados en diazoreacción: En 1883, Ehrlich describió la reacción del ácido sulfanílico diazoado con la bilirubina y esta reacción continúa siendo la base de las valoraciones de bilirubina en muchos laboratorios en la actualidad. En 1916, Van Der Bergh y Müller notaron que el diazoreactivo reaccionaba directamente con el suero de sujetos con ictericia obstructiva, pero que el suero de individuos con ictericia hemolítica requería la adición de alcohol para obtener el cambio usual del color. Se aplicaron entonces los términos de reacciones directas e indirectas, más adelante algunos investigadores reportaron que las bilirubinas que reaccionaban directamente e indirectamente representaban bilirubinas conjugadas y no conjugadas, respectivamente. Se han desarrollado múltiples variaciones de las reacciones iniciales para la valoración de la bilirubina total y directa. (29,).

La medición de la bilirrubina directa y el cálculo de bilirrubina indirecta, tiene ciertas limitaciones, entre ellas, la carencia de estándares, para la calibración de la valoración de bilirrubina directa, hasta recientemente, los únicos estándares disponibles para la calibración, eran constituidos por bilirrubina no conjugada, compuesto particularmente inestable. (3, 29, 30).

Espectrofotometría directa: Es un método usado frecuentemente y se realiza por un bilirrubinómetro de lectura directa o un espectrofotómetro regular de laboratorio, los cuales miden bilirrubina total. sólo son útiles en suero de recién nacidos ya que otras sustancias que producen pigmentos como los carotenos interfieren con esto. La valoración se basa en el hecho de que la bilirrubina absorbe luz a unos 454 nm, y se pueden eliminar otras sustancias que se absorben a otros niveles como la hemoglobina que se observe a 540 nm, existen otros métodos menos utilizados como son: Cromatografía de fase invertida, espectrofotometría por refractancia, el método de la oxidasa de bilirrubina y medición de la fijación de bilirrubina a la albúmina. (3, 29).

Existen valoraciones no penetrantes de bilirrubina en el neonato, esta práctica de valoración no es nueva, los dispositivos de medición son comúnmente los ojos humanos, casi todos los pediatras practicantes realizan estimados visuales simples de la presencia o ausencia de ictericia, en la mayor parte de los casos, la presencia de ictericia visible sirve como punto de base para decidir si se justifica realizar cuantificación sérica o no, se han hecho varios refinamientos al estimado visual de la ictericia. (3).

El primero explora el fenómeno de la progresión cefalocaudal de la ictericia, dividiendo el cuerpo del lactante en zonas dérmicas de ictericia y evaluando después la propagación de la ictericia del lactante, en cada una de las zonas, esto fue realizado inicialmente por Rolleston y Mc Nee en 1929; hizo correlación de estas zonas con niveles de bilirrubinas séricas, realizándolo de la siguiente forma: zona 1, cabeza y cuello; zona 2 tórax hasta cicatriz umbilical; zona 3 desde cicatriz umbilical hasta rodillas; zona 4 brazos y piernas; y zona 5, hasta palmas de las manos y plantas de los pies, y lo correlacionó con las cifras de bilirrubinas séricas. (3, 31).

INTERPRETACION CLINICA DE LAS CONCENTRACIONES SERICAS.

Los clínicos que atienden neonatos ictericos se basan casi indudablemente en las concentraciones de bilirrubina sérica para vigilar y tomar decisiones sobre el tratamiento apropiado. Sin embargo, muchos clínicos pueden asumir que todas las pruebas de laboratorio, entre ellas las pruebas de bilirrubina, son en extremo precisas (es decir, que tienen un coeficiente de variabilidad baja). Como los métodos para la bilirrubina no son tan precisos, es posible que cambios similares pequeños en la cuantificación de la bilirrubina sérica sólo refleja la imprecisión del método y no la mejoría o el deterioro del estado del paciente. Cuando se mide una muestra de la que se sabe tiene bilirrubina de 13 mg/dl por un método, cuyo coeficiente de variabilidad es del 5% los valores repetidos pueden caer en cualquier sitio entre 11.7% mg/dl a 14.3 mg/dl. Por lo tanto, en un día la concentración de bilirrubina de un lactante puede

medirse a 13 mg/dl y al siguiente día de 14 mg/dl, pero el cambio puede deberse a imprecisión del método y no al deterioro del paciente. (3, 23,).

La variabilidad existente de un laboratorio a otro es muy alta, se encontró una variabilidad de 10 a 12% para bilirrubina total y hasta 24% para valoraciones de bilirrubina directa, esto es que, en una muestra de 18.1 mg/dl se encontró que puede variar de 10.9 mg/dl hasta 24 mg/dl. (3, 30, 32).

Con base a lo antes mencionado, se puede concluir que todos los métodos tienen sus limitaciones, particularmente en la bilirrubina directa o conjugada, se sugiere que los clínicos se familiaricen con los métodos usados en las diferentes instituciones. (3, 23,).

TRATAMIENTO DE LA ICTERICIA.

En 1958, Kramer y colaboradores reportaron el uso de la fototerapia en el tratamiento de hiperbilirrubinemia y posteriormente fue usado por Lucey y cols, demostrando la efectividad de ésta en su estudio. (5,).

La fototerapia pareció ser la solución en al tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal. Desde su advenimiento fue aceptada en todas las unidades neonatales, a nivel mundial. Su carácter extracorporal denota que con ella no surgen complicaciones que son propias de una técnica con penetración corporal. Además de un procedimiento sencillo y cómodo. (3, 4,).

Para que la fototerapia fuera aceptada, necesitó ser eficaz en la práctica clínica, varios factores influyen para ser efectiva como: La edad postnatal, peso neonatal, causa de la ictericia, valor de la bilirrubina al comenzar el tratamiento, dosis lumínica y emisión espectral. (34, 35, 36).

Un estudio que comparó luz blanca, con luz verde y con luz azul, se demostró que la luz azul es la más efectiva para disminuir los niveles de bilirrubinas. (3, 37, 38,).

El mecanismo de acción de la fototerapia se basa en 2 mecanismos: 1) Fotooxidación, 2) Fotoisomerización. (34, 35).

Existen indicaciones para la aplicación de fototerapia y éstas son: Estado general del lactante, edad postnatal, causas de la hiperbilirrubinemia, concentración de la bilirrubina no conjugada, capacidad de unión de la bilirrubina residual a la albúmina. (34, 40,).

Estudios recientes mostraron que la exposición a la luz producían efectos adversos a los niños, que eran sometidos a estos tratamientos, encontrándose: Cambios en la temperatura, pérdidas insensibles de líquidos, aumento en la motilidad gastrointestinal, alteraciones electrolíticas, retinianas, cutáneas. (1, 5, 41, 42,).

La exanguineotransfusión: En el pasado era el único método eficaz para tratar la ictericia neonatal intensa; con el cateterismo por vena umbilical; sin embargo el rebote puede acompañarse, obligando a emprender por segunda y tercera vez, en especial en casos de hemólisis grave. La exanguineotransfusión conlleva morbilidad y mortalidad propias. Especialmente en lactantes enfermos o prematuros y cada repetición es más

peligrosa. Constituyendo un tratamiento de urgencia y tiene como meta extraer anticuerpos circulantes, eritrocitos sensibilizados y proporcionar eritrocitos normales, además de extraer bilirrubina, en caso de septicemia, toxinas. Las indicaciones en esta medida son en base a la edad gestacional y cantidad de bilirrubinas séricas y del tipo de etiológica de la ictericia. (43, 44).

El hígalo poliquistico, es poco frecuente, se asocia a riñón poliquistico, es autosómico dominante y puede provocar obstrucción venosa hepática e hipertensión portal. (Nelson Vaughan). (1, 3)

En el síndrome de Dubin-Johnson el hígado tiene una coloración negra porque los hepatocitos están impregnados en forma difusa a nivel de sus lisosomas de un pigmento como la lipofusina o la melanina, según Arias y cols.

La estrechez intensa o la obstrucción de la salida venosa del hígado, por trombosis o por tumores produce un complejo sintomático denominado Síndrome de Budd-Chiari. Puede haber o no ictericia, red venosa colateral. Sea cual sea la causa de la obstrucción de la salida venosa del hígado produce congestión de sinusoides, como en el Síndrome de Budd-Chiari. (1, 3).

Los Citomegalovirus, fueron conocidos como virus de las glándulas salivales. In vivo e in vitro inducen una respuesta, células con citomegalia y cuerpos de inclusión intranucleares o intracitoplásmicos prominentes. La forma más severa es la neonatal, adquiere el producto su infección in utero, las manifestaciones clínicas pueden ser:

Neumonitis, microcefalia, coriorretinitis, calcificaciones cerebrales, diarrea, hepatoesplenomegalia, anemia, hemorragia, etc. En niños mayores, el padecimiento presenta una neumonitis intersticial, gastroenteritis crónica o evidencia de disfunción renal o hepática. Los citomegalovirus son sensibles al éter, se desarrollan en cultivos de tejidos, contienen ADN el cual es inhibido por la 5 fluorodeoxiuridina. Son lábiles a los cambios de temperatura y se inactivan rápidamente, la citomegalia e inclusiones varía de acuerdo al número de fases y al número de partículas infectivas. Las inclusiones intranucleares teñidas con hematoxilina, eosina se ven con un halo claro birrefringente. Se han identificado 4 cepas humanas: AD-169. Davis, Kerr y Esfallat. Afecta al hígado pulmones, riñones, corazón y otras vísceras. Hay hepatoesplenomegalia, microscópicamente los tejidos presentan diversos grados de degeneración inflamatoria y necrosis. En hígado las lesiones inflamatorias producen colangitis, hepatitis y cirrosis. (1, 3).

La Toxoplasmosis es un padecimientos mundial causado por un protozoario intracelular obligado, el *Toxoplasma Gondii*, cuya predilección es el reticuloendotelio y sistema nervioso central. El cuadro clínico se caracteriza por ictericia marcada, esplenomegalia, hepatomegalia, lesiones dérmicas purpúricas o petequial, anemia, linfopenopatía, coriorretinitis, neumonitis y alteración del líquido cefalorraquídeo. Las células parasitadas son distendidas por la proliferación de trofozoítos, hay macrófagos, neutrófilos, hiperplasia reticuloendotelial y linfadenopatías, el diagnóstico se hace con la prueba de Sabin y Feldman positiva, fijación de complemento y prueba de

hemoaglutinación, inmunofluorescencia indirecta, presencia de IgM, antitoxoplasma pruebas cutáneas. El dx definitivo es aislar el toxoplasma. (1,3).

También es de mencionarse la etiología de la Sífilis, en la literatura se mencionan varios casos con daño hepático.

Davis y cols., administraron carbón activado a ratas Gunn ictericas y observaron que era efectivo para reducir hasta el 40% de los niveles plasmáticos de bilirrubina, además las ratas fueron apareadas y produjeron una camada viva, esto sugiere el efecto adverso de la bilirrubina sobre la reproducción en la hembra de la rata Gunn.

La hepatitis neonatal es causa frecuente de ictericia obstructiva neonatal. La laparotomía exploradora en estos pacientes tiene una alta morbilidad y mortalidad, especialmente cuando el paciente es sometido a una exploración prolongada de conductos. La intervención quirúrgica temprana de 4 a 8 semanas, puede ser de mayor utilidad.

Desde 1916 en que Holmes definió por primera vez los signos y síntomas de la atresia congénita de los conductos biliares y planteó las posibilidades quirúrgicas del tratamiento, han sido reportadas en la literatura hasta hace pocos años únicamente 20 casos de atresia biliar congénita tratados quirúrgicamente con resultados satisfactorios. Posteriormente Ladd, introdujo el concepto de ictericia obstructiva debida a "Bilis espesa" con estenosis del colédoco produciendo una obstrucción parcial del flujo biliar, pero sin evidencia franca de atresia.

La posibilidad de hepatitis viral en el recién nacido ha sido demostrada por Stoken, Bennett, Yi Yung Hsia, Paterson y Allen, nos presentan estadísticas satisfactorias de evolución postquirúrgica de 156 casos tratados.

De los defectos congénitos, se menciona el quiste de colédoco, el cual, puede dar ictericia, con sintomatología variable, más frecuente en el sexo femenino, la lesión histológica varía desde una ausencia de la arquitectura, hasta una cirrosis biliar grave o xantomatosis asociada a hiperlipemia según R. E. Cooke.

La convencional determinación de la concentración de bilirrubina en plasma, en recién nacidos sanos, puede frecuentemente ser reemplazados por evaluación transcutánea, dependiendo de la decisión exacta y la prevalencia consistente en la determinación de bilirrubina en plasma; esto es posible con la mitad del número de pruebas de sangre. Sin embargo el color amarillo de la piel es influenciado por diferentes factores, por lo que la medida transcutánea de la concentración de bilirrubinas en el plasma es inexacta. La coloración amarillenta de la piel será considerado como un parámetro importante. Además de el riesgo de bilirrubinencefalopatía es mínimo en relación a la concentración de bilirrubina en el plasma. El método es una prueba de hiperbilirrubinemia requiriendo tomar un sitio en las prácticas severas. La determinación de una curva o patrón con el riesgo de selección al nacer en atención a el establecimiento de niveles de cohorte. (45).

El tecnecio 99m, mebrofenin; excretor hepatobiliar, cuya muestra fue evaluada en 36 niños con hiperbilirrubinemia. Fue administrado fenobarbital en 22 pacientes

después de tomar imagen. El diagnóstico final incluía colestasis intrahepática en 14 pacientes, hepatitis neonatal en 9 pacientes, atresia biliar en 8 pacientes, deficiencia de alfa - antitripsina en 2 pacientes, Síndrome de Alagille 2 pacientes y fibrosis cística en 1 paciente. Los pacientes con atresia biliar no mostraron actividad intestinal por 24 hrs. De los 28 sin atresia biliar 23 (82%) tenían actividad intestinal visualizada por 6-8 hrs., 26 (90%) tenían actividad intestinal por 24 hrs. 2 no tenían actividad intestinal en 24 hrs. 1 tenía fibrosis cística y 1 hepatitis neonatal. De los 26 pacientes con visualización intestinal el tiempo no difería entre los grupos de pacientes con y sin inducción de fenobarbital.

Todos los pacientes con hepatitis incluían aquellos con disfunción marcada, mostraban buena fijación hepática. La centigrafía con mebrofenin, es una importante técnica en el diagnóstico y evaluación de niños con hiperbilirrubinemia. Los pacientes con atresia biliar intrahepática colestásica; 2 de fibrosis cística y hepatitis neonatal severa pueden causar no visualización intestinal en 24 hrs. El resultado de este estudio sugiere que la inducción de fenobarbital puede no ser necesaria y que la centigrafía con tecnecio 99m mebrofenin es usada para la evaluación de ictericia en el niño. (46).

La colelitiasis es causa de ictericia en recién nacidos raramente. Usualmente es asociada con el conocimiento de factores predisponentes como hemólisis, anomalías congénitas de atresia biliar, nutrición parenteral total, rapidez prolongada. Sin embargo hay recientes signos de colelitiasis que parecen ser comunes. Se describió un caso de

coledocolitiasis neonatal idiopática, con resolución espontánea en pocos días de la ictericia. La importancia de la investigación ultrasonográfica para el diagnóstico y seguimiento es confirmatorio. Sin embargo en veces puede ser fenómeno limitante por sí mismo. Un acercamiento agresivo no es garantizado en el niño asintomático. (47).

En un estudio designado a determinar si la asfixia contribuía a la inducción de deterioro de la audición durante una ictericia neonatal. El método se desarrolló induciendo asfixia en las ratas Gunn presentando ictericia un día después del nacimiento. El nervio auditivo del tallo cerebral evoca respuesta al umbral, que fue evaluado en 21, 28 y 90 días. Resultando, que la asfixia por sí misma da ictericia y no guían a cualquier tipo de deterioro de la audición. Sin embargo la combinación de ambos, dan niveles de bilirrubina altos en plasma y con una progresiva disminución de la audición en ratas. (48).

El sn-mesoporphyrin (SnMP), es un potente inhibidor de la producción de bilirrubina, la aplicación de una sola dosis de 6 $\mu\text{mol/kg}$. de peso al nacer en paciente de pretérmino con hiperbilirrubinemia, mejoraron, pues el No. de hrs. fototerapia' promedio fue de 33-48 hrs. Aunque 9 de los recién nacidos requirió de exanguineotransfusión. Además algunos neonatos se les suspendió el seno materno. El estudio se realizó en 44 recién nacidos. (49).

La enfermedad infantil de Refsum, presenta ictericia colestática neonatal, además de que es un desorden peroxisomal. (50).

Se describió una mutación necesaria en la esferocitosis, con deficiencia selectiva de ankyrin isoform 2.1 y una deficiencia de spectrin, detectando niveles séricos, reticulocitos, teniendo la alternativa de la regulación dominante, encontrándose el gen 1669 glu --- Ter disminuyendo su estabilidad y propiciando disminución de la síntesis de ankyrin 2.1 y una deficiencia secundaria de spectrin. (51).

El uso de benzodiazepinas, en el embarazo humano conciernen datos de teratogenicidad y efectos en el desarrollo postnatal. La exposición en el primer trimestre a las benzodiazepinas ha resultado el nacimiento de niños con labio leporino y paladar hendido, malformaciones cardíacas y otras malformaciones pero sin presentar un síndrome específico. El diazepam y el clordiazepóxido son de las drogas que más frecuentemente están implicadas en el estudio temprano. Se unen otros factores de riesgo en la madre, como: Enfermedades psiquiátricas, epilepsia, diabetes, terapia multidroga, antecedentes familiares de malformaciones congénitas, entre ellas el síndrome del niño hipotónico o laxo, síndrome de Floppy. El ataque súbito al estrés es un dato importante que se le atribuyen las manifestaciones clínicas, la incidencia en el incremento de la ictericia neonatal y el kernicterus en niños de término, no fue muy bien establecida, el estudio se realizó en 550 niños, seguidos por tiempos hasta los 4 años de edad. Los problemas sociales y familiares fueron más frecuentes en estas familias; hay evidencia que el clonazepam, clordiazepóxido, diazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, etc. son excretados a través de la leche materna, siendo detectados los niveles séricos de los medicamentos. (52).

La eficacia de la fototerapia en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia hemolítica, en pacientes con cefalohematoma fue comparada con un grupo testigo, en el grupo con cefalohematoma se demostraron niveles bajos de Hb y Hct. Las concentraciones de bilirrubina alcanzaron niveles séricos de 6-16 mg/dl. La fototerapia fue efectiva en el cefalohematoma, concluyéndose que el secuestro de sangre del cefalohematoma no interfiere con la eficacia de la fototerapia. (53).

En un estudio comparativo de 596 recién nacidos con hiperbilirrubinemia tratados con fototerapia, fue efectiva. Resultando que 300 recién nacidos se irradiaron en forma continua, 178 en forma intermitente y 118 recién nacidos tratados con exanguineotransfusión y fototerapia. Descubriéndose la efectividad de la fototerapia dependiendo del inicio de la bilirrubinemia, siendo similar la respuesta de la fototerapia continua y la intermitente. (54).

La evaluación de la eficacia de la fototerapia fibroóptica ohmeda, además de fototerapia convencional (luz del día) y una combinación de ambas, fue realizada en 165 recién nacidos de término y 105 de pretérmino, con hiperbilirrubinemia, se verificó que la luz del día es más efectiva, y disminuyen las hrs. de exposición. La combinación de las 2 fototerapias es recomendada en ictericia severa rápidamente progresiva en pretérminos y de término. (55).

La asociación de deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa con ictericia neonatal severa y kernicterus se describió en reportes de 30 años en varios países, como: Singapur, Grecia y Cerdeña. (56).

Hay reportes de niños con colestasis neonatal severa, relatando un defecto primario en la síntesis de ácidos biliares. Es de importancia esta deficiencia en niños con colestasis intrahepática progresiva, enfermedad de Byler. Se efectuaron estudios de ionización de ácidos biliares, espectrometría de orina y pruebas de función hepática anormales. Concluyéndose que la deficiencia de 3-beta-hidroxi-C27 esteroide deshidrogenasa isomerasa, siendo considerada como enfermedad hepática colestática idiopática con rasgos clínicos de cualidades uniformes a la enfermedad de Byler. Caracterizada por asociación de actividad sérica normal de gamma-glutamyl-transferrasa; concentraciones normales de ácidos biliares, ausencia de prurito y un retorno a la función normal del hígado con terapia con ácido ursodeoxicólico. La identificación temprana en estos niños es esencial porque hay beneficios con la terapia de ácidos biliares y pudiera así evitar la necesidad de trasplante de hígado. (57).

La tasa de sucesos después de una portoenterostomía es inversamente relativa a la edad de operación primaria y el resultado después de trasplante de hígado son mejor en niños, en quienes se reserva el trasplante después de la edad de 1 año. La ultrasonografía es importante para descubrir la atresia biliar. (58).

Una forma específica de hepatitis crónica es descrita en 21 perros. La enfermedad aparece desarrollándose en el neonato y en el período juvenil. Predominantemente signos clínicos incluían peso bajo, ascitis e ictericia. El hígado es pequeño, con una superficie lisa, con límite numérico de nódulos hiperplásicos. Una característica factible de la hepatitis es disrupción de la arquitectura hepática por

disección fibrótica completa en el lóbulo dentro del parénquima individual y pequeños grupos de hepatocitos con subsecuente hipertensión portal.

Esta lesión puede representar una muestra, y producir reacción hepática en el animal inmaduro y asemejando una hepatitis neonatal humana. (59).

La lactancia materna ha mostrado la reducción del desarrollo de otitis media durante el primer año de vida. Aunque el desarrollo de hiperbilirubinemia es incrementada con la lactancia materna, esto siendo fácilmente controlable con la suspensión de la lactancia materna. Aunque esto es aparente con niños que son amamantados por períodos de 6 meses, peso bajo, alimentado con fórmula alimentada. (60).

La bilirubina es un producto potencialmente tóxico, un reciente descubrimiento propio de bilirubina in vitro, condicionando habilidad a combinar con radicales de oxígeno libre como el proceso metabólico oxidativo en el neonato. (61).

La ictericia es un problema neonatal común, con una alta incidencia en prematuros. La fototerapia es un tratamiento establecido y modalidad efectiva posterior a la exangineotransfusión. Aunque el presente método tiene desventaja, limitada disponibilidad, alto costo de equipamiento y dificultades con enfermeras pediatras por su manejo. (62).

La cuenta de reticulocitos y sangre periférica se recomienda para la evaluación de ictericia en recién nacidos, en estudio realizado, la isoimmunización fue diagnosticado en 54 neonatos, detectando 1 con deficiencia de G6PD, 2 sin etiología y 1 con piropoiquilocitosis. (63).

JUSTIFICACIÓN

Debido a la dificultad que existe para detectar el síndrome icterico en todos los recién nacidos y debido a las múltiples entidades nosológicas pueden confundir al clínico para la realización de un diagnóstico certero.

Pues desde una ictericia fisiológica, hasta un kernicterus podemos tener, con cuadros clínicos incipientes o muy floridos.

Por lo que el hecho de correlacionar niveles séricos de bilirrubina con zonas de ictericia de Kramer en neonatos sin tratamiento alguno, es factible para conocer el pronóstico y estudiar los factores de riesgo y su etiología; pues de ello depende el tratamiento integral del recién nacido.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS VERDADERA

"SI HAY CORRELACIÓN CLÍNICA DE LAS ZONAS DE KRAMER CON NIVELES SÉRICOS DE BILIRRUBINA EN NEONATOS, SIN TRATAMIENTO".

HIPÓTESIS ALTERNA

"NO HAY CORRELACIÓN CLÍNICA DE LAS ZONAS DE KRAMER CON NIVELES SÉRICOS DE BILIRRUBINA EN NEONATOS, SIN TRATAMIENTO".

CORRELACIÓN CLÍNICA DE LAS ZONAS

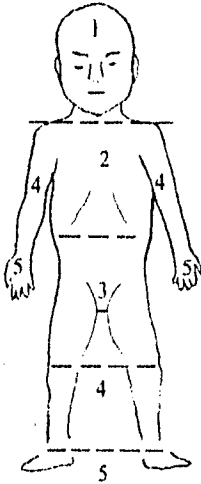
OBJETIVO:

DEMOSTRAR LA RELACIÓN DE LAS ZONAS DE ICTERICIA DE KRAMER CON NIVELES SÉRICOS DE BILIRRUBINA, EN NEONATOS, SIN TRATAMIENTO.

HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN, S.S.

CORRELACIÓN CLINICA DE LAS ZONAS...

MATERIAL Y METODOS:



SIMBOLOGIA:

ZONA I

ZONA II

ZONA III

ZONA IV

ZONA V

(Amer J. Dis. Child Vol. Vol. 118 Sep. 1969 p 455)

HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S.

MATERIAL Y MÉTODOS:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- RECIÉN NACIDOS CON TINTE ICTERICO.
- SIN TRATAMIENTO PREVIO.
- HOMBRES Y MUJERES.
- CUALQUIER ETIOLOGÍA.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- RECIÉN NACIDOS QUE HAYAN RECIBIDO TRATAMIENTO (FOTOTERAPIA, HELIOTERAPIA, EXANGUINEOTRANSFUSIÓN.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- LOS PACIENTES ATENDIDOS EN SU DOMICILIO U OTRO HOSPITAL, QUE INGRESARON POR URGENCIAS.

TIPO DE INVESTIGACIÓN

ES UN ESTUDIO PROSPECTIVO, OBSERVACIONAL, TRANSVERSAL Y ABIERTO, REALIZADO EN EL CUNERO DEL HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN, DE JULIO A SEPTIEMBRE DE 1995.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

MEDIA, MEDIANA, MODA Y DESVIACIÓN ESTANDAR.

CORRELACIÓN CLÍNICA DE LAS ZONAS

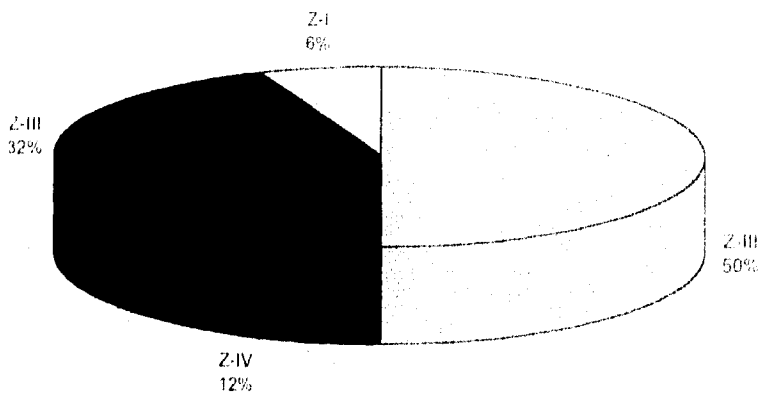
TABLA DE RESULTADOS:

	ZONA I	ZONA II	ZONA III	ZONA IV	ZONA V
RANGO mg/100 ml.	4.59 - 8.0	5.49 - 21.9	6.0 - 18.17	9.28 - 26.76	NO
X	6.79	10.84	10.74	18.21	NO
	1.56	3.54	2.99	5.53	NO

HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S.

CORRELACION CLINICA DE LAS ZONAS.

% ZONAS DE KRAMER

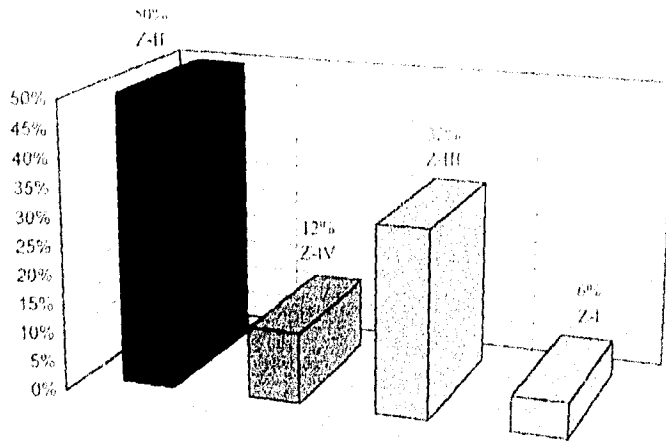


TOTAL 50 PACIENTES

HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S.

CORRELACIÓN CLÍNICA DE LAS ZONAS

% ZONAS DE KRAMER

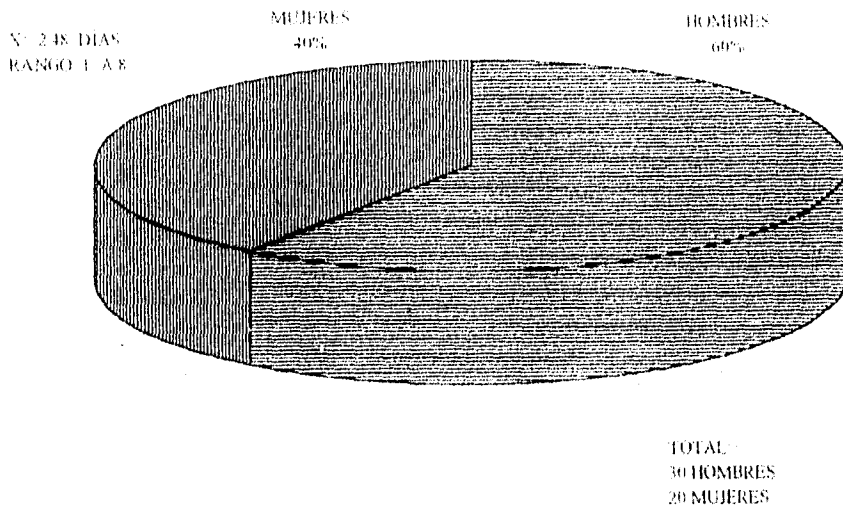


TOTAL 50 PACIENTES

HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S.

CORRELACION CLINICA DE LAS ZONAS.

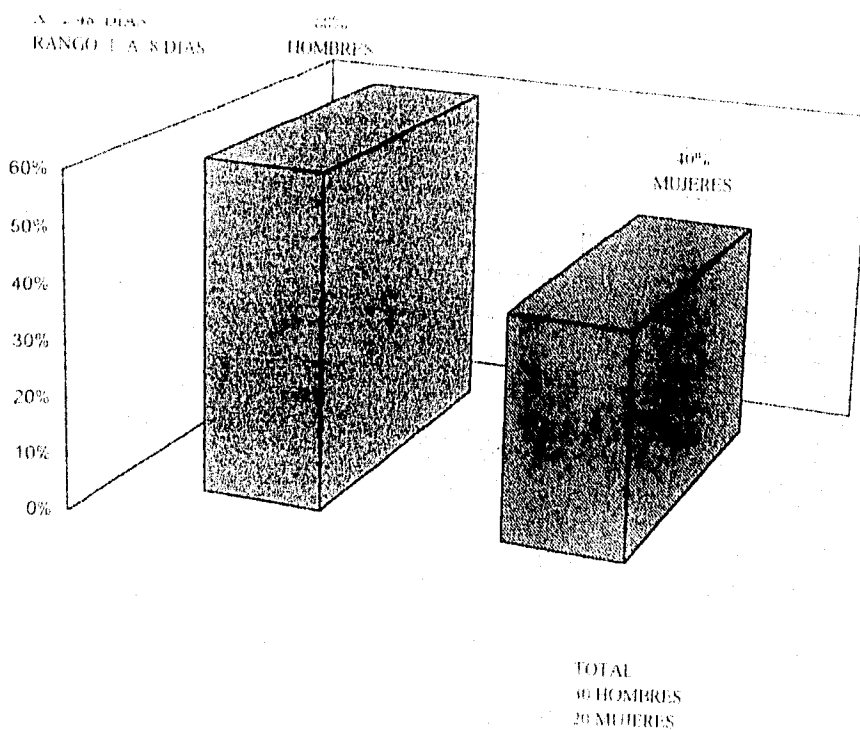
(SEXO)



HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S.

CORRELACIÓN CLÍNICA DE LAS ZONAS...

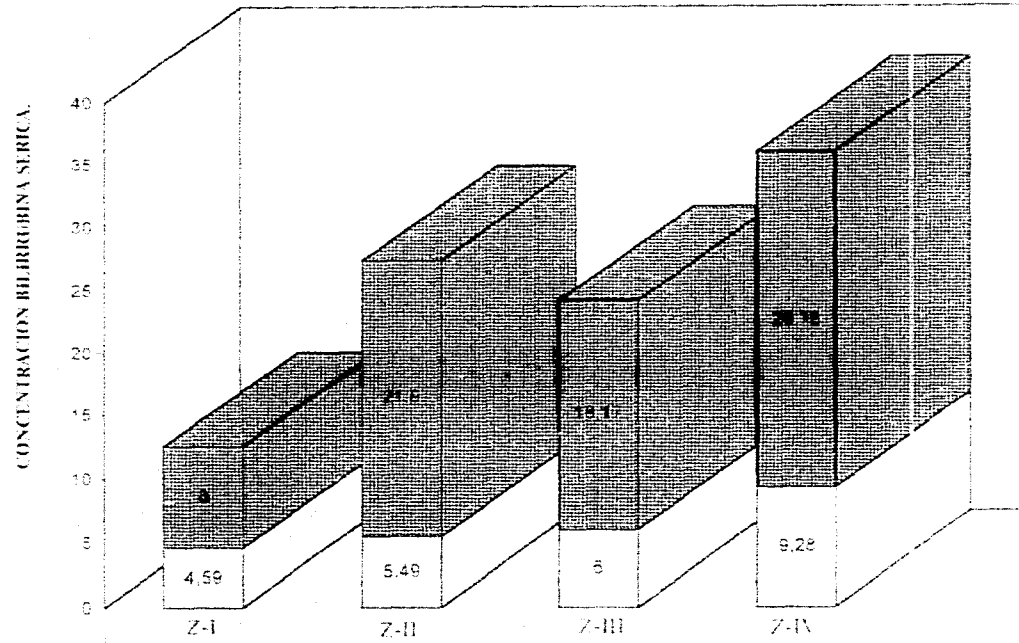
(SEXO)



HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S.

CORRELACION CLINICA DE LAS ZONAS...

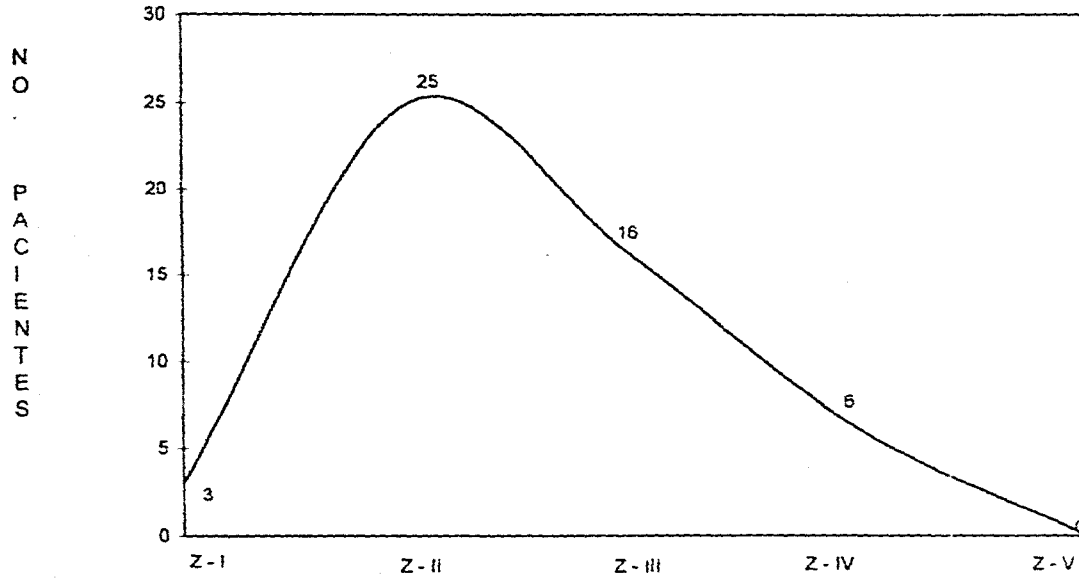
RESULTADOS.



HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S.

CORRELACIÓN CLÍNICA DE LAS ZONAS...

PACIENTES 50



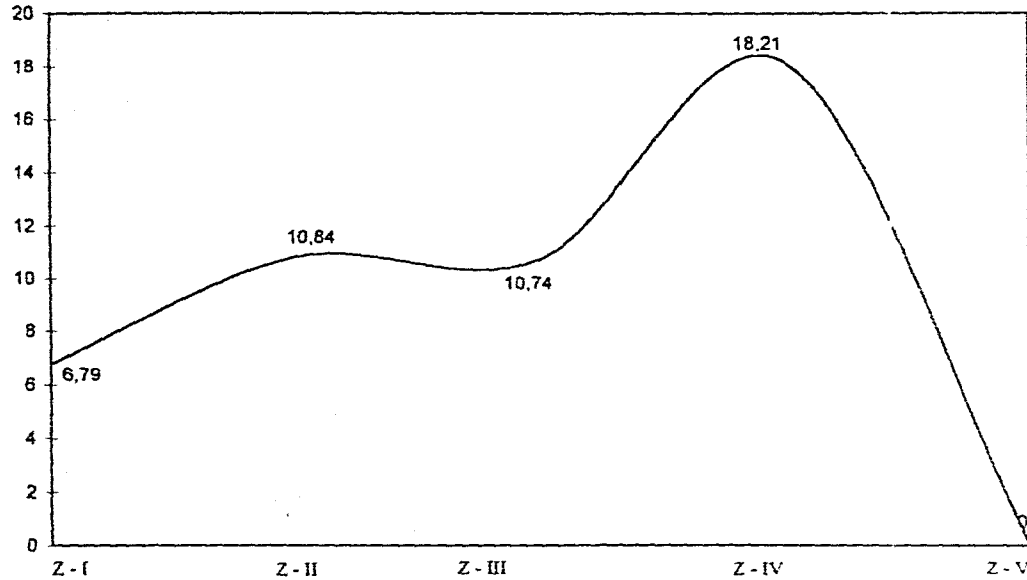
ZONAS DE KRAMER

HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S.

CORRELACIÓN CLÍNICA DE LAS ZONAS...

CONCENTRACIÓN X DE LA BILIRRUBINA SERICA

mg/100ml.



ZONAS DE KRAMER

HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S.

ANALISIS DE LOS RESULTADOS

La demostración de la correlación de las zonas de ictericia de Kramer con los niveles séricos de bilirrubinas, en neonatos, que no han recibido tratamiento, es de vital importancia que la variabilidad clínica, con la variabilidad laboratorial sean importantes dentro de la significancia estadística, realizándose los siguientes métodos estadísticos: media, mediana, moda, rangos de concentración de bilirrubinas (tasas), desviación estándar.

Se estudiaron 50 recién nacidos, en el período comprendido de julio a septiembre de 1995, en el Hospital General de Ticomán de la Secretaría de Salud. De acuerdo al total de recién nacidos estudiados, por sexo, se encontró que fueron 30 hombres y 20 mujeres, siendo los porcentajes respectivos 60% y 40%. Los pacientes estudiados tenían de 1 a 8 días de vida. Con una X de 2,48 días. Por zonas de Kramer, la distribución de los resultados fue la siguiente: zona I: 3 pacientes, que comprenden el 6% del total de pacientes estudiados. Con una concentración media de bilirrubinas totales séricas de 6.79 mg/dl los niveles de bilirrubinas séricas totales fueron 4.59 - 8.0 con mediana de 7.8 mg, media de 6.79, media sin presentarse. Desviación estándar de 1,5624.

La zona II con 25 pacientes, que comprenden el 50% del total de pacientes estudiados. Con niveles de concentración media de BTS de 10.84 mg/dl, con rango de

las mismas de 5.49 - 21.9; con media de 10.96 con moda de 5.56, 9.5, desviación estándar de 3.541.

La zona III con 16 pacientes, correspondiente al 32%. Con niveles de concentración media de BTS de 10.74 mg/dl, con rangos de las mismas de 6.0 - 18.17, con media de 10.87. Sin moda. desviación estándar de 2.998.

La zona IV, con 6 pacientes, que comprenden el 12% del total de pacientes estudiados. Con niveles de concentración media de BTS de 18.21 mg/dl, con rangos de las mismas de 9.28 - 29.76, con media de 18.24. No se presentó moda. La desviación estándar de 5.531.

La zona V, sin pacientes.

El mayor número de neonatos ictericos correspondieron a las zonas II y III.

La correlación clínica para las zonas I y IV son confiables y orientadora para el manejo en consultorio y en hospitales respectivamente.

Para los neonatos con zonas II y III sugerimos confirmar niveles séricos de bilirrubina para nomar conducta.

DISCUSION

La hiperbilirubinemia, debido a las diferentes entidades nosológicas en el recién nacido merece atención especial, debido a que las concentraciones totales de bilirrubina sérica traen diferentes consecuencias, entre ellas el kernicterus, lo cual significa que puede haber daño neuronal el cual puede influir en la vida del paciente, que aunado a otros factores incrementen el daño en el neonato.

En el caso que se expone se encontraron un mayor número de neonatos ictericos, correspondiendo a las zonas de Kramer II y III el mayor número, en cuanto a la correlación clínica para las zonas I y IV son confiables para orientarnos en el manejo de estos pacientes en consultorio y en hospital respectivamente. Y en cuanto a los neonatos de las zonas II y III se sugiere confirmar los niveles séricos de bilirrubinas, aunque se tenga el protocolo de que a todo paciente icterico se le deben tomar bilirrubinas de control cada 8 hrs. por lo que se debe de justificar el tratamiento inicial, a menos que existan otros factores que sugieran el manejo preventivo y valoración en cuanto se tengan resultados de BTS. Como lo sugiere Rolleston y Mc Nee en 1929, Knudsen A, Ebbesen F, en su valoración plasmática de la hiperbilirubinemia.

Hay otros factores predisponentes como la hemólisis, anomalías congénitas, ejm: atresia biliar, nutrición parenteral total, con rapidez prolongada, que pueden causar hiperbilirubinemia, como la menciona Roman B y otros, en su artículo donde se describe un caso de coledocolitiasis neonatal. La hiperbilirubinemia aunada a factores

como la asfisia se menciona por Silver S, Kapitulnik J, Sohmer H, pueden inducir deterioro de la audición, estudio realizado en ratas Gunn.

Demirkio, M, Bohles H, que sugieren alimentación con leche no materna, debido a ictericia neonatal y realizando alimentación con leche maternizada, por el período icterico. Hay sustancias que aumentan la hiperbilirrubinemia en pacientes amamantados con leche materna, como el cloutazepan, clordiazepoxido, diazepan, lorazepan, midazolam, nitrozepan y oxazepan, aumentando los niveles de bilirrubinas totales séricas.

En pacientes con cefalohematoma los niveles séricos aumentan rápidamente en forma significativa, ya que se absorbe el secuestro de sangre, aunque la fototerapia ayuda para su absorción, según Tan KL, Lim GC. y Komar Saymborska y otros. Hay otras entidades que producen hiperbilirrubinemia como la deficiencia de enzimas como la glucosa-6fosfato-deshidrogenasa, que producen ictericia severa, llegando hasta el kernicterus.

La ictericia neonatal es un problema común, con una alta incidencia en prematuros y que se puede tratar con fototerapia como lo refiere Garg AK, Ward OC., aunque el personal calificado para aplicarla debe tener un cuidado especial para la aplicación de la misma fototerapia, con adiestramiento especializado.

Por lo que el presente estudio, nos ayuda a diferenciar las zonas de Kramer, valorando los niveles séricos de bilirrubinas totales séricas, para adecuar el tratamiento inicial y en su defecto el estudio programado de los niveles BTS para normar conducta

terapéutica, ya que cuantos niños recién nacidos regresan porque se les da de alta, sin tomar niveles BTS y sin saber etiología de la ictericia que presentan.

Por lo que es recomendable el estudio inicial por clínica y laboratorio, en forma integral.

CORRELACIÓN CLÍNICA DE LAS ZONAS...

CONCLUSIONES

- 1) EL MAYOR NÚMERO DE NEONATOS ICTÉRICOS CORRESPONDIERON A LAS ZONAS II Y III.

- 2) LA CORRELACIÓN CLÍNICA PARA LAS ZONAS I Y IV SON CONFIABLES Y ORIENTADORA PARA EL MANEJO EN CONSULTORIO Y HOSPITAL RESPECTIVAMENTE.

- 3) PARA LOS NEONATOS CON ZONAS II Y III SUGERIMOS CONFIRMAR NIVELES SÉRICOS DE BILIRRUBINA PARA NORMAR CONDUCTA.

HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN S.S.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Maisels J.: Ictericia Neonatal, en Avery Gordon, Neonatología, Fisiopatología y manejo del Recién Nacido, 3ra. ed. Panamericana, Argentina, Buenos Aires; 1991, 544-673.
- 2.- Palafox A, Valencia P, y Kumate J; Metabolismo de la bilirrubina; Metabolismo Normal. Bol Med Hosp Infant Mex, 1988; 45; 183-90.
- 3.- Sykes E, Epstein E; Valoraciones de bilirrubina en el laboratorio; Clin Perinatol; 1990; 2; 411-30.
- 4.- Palafox A, Valencia P, Kumate J; Metabolismo de la bilirrubina; II Alteraciones primarias del metabolismo de la bilirubina. Bol Med Hosp Infant Mex; 1988; 45; 263-70.
- 5.- Oh W, Karecki H, Phototherapy and Insensible Water Loss in the Newborn Infant. Am J Dis Child, 1972; 124; 230-2.
- 6.- Brodersen R; Medical Progress; Bilirubin Transport in the Newborn infant, reviewed with relation to kernicterus; J Pediatr; 1980; 96; 349-56.
- 7.- Díaz C: Neonatología Básica; Trastornos del metabolismo de la bilirrubina Neonatal 3a. ed, Méx., D.F. Ed. Interamericana; 1992: 273-359.
- 8.- Jeffrey M, Gifford K; Normal Serum Bilirubin levels in the Newborn and the Effect of Breast-feeding; Pediatrics; 1985; 78; 837-43.

- 9.- Peevy K, Landaw S, Gross S; Hiperbilirubinemia in Infants of Diabetics Mothers; Pediatrics; 1980; 66; 417-19.
- 10.- Drew J, Kitchen W; The effect of maternally administered drugs on bilirubin concentrations in the newborn infant; J Pediatr 1976; 89; 657-61.
- 11.- Wood B, Culley P, Roginski C, Powell J, Watherhouse J; Factors Affecting Neonatal Jaundice; Arch Dis Child; 1979; 54; 111-15.
- 12.- Linn S, Schoenbaum S, Monson R, Rosner B, Stubblefield P, Ryan K; Epidemiology of Neonatal Hyperbilirubinemia; Pediatrics; 1985; 75; 770-4.
- 13.- Saigal S, O'Neill A, Surinder Y, Chua L, Usher R; Placental Transfusion and Hyperbilirubinemia in the Premature; Pediatrics; 1972; 49; 406-19.
- 14.- Wu Py, Hodgman J, Kirkpatrick B, White N, Philip JM, Bryla D; Metabolic Aspects of Phototherapy; Pediatrics; suppl; 1985; 427-33.
- 15.- Esbjorn E; Albumin Binding Properties in the relation to bilirubin and Albumin Concentrations During the first Week of life; Act Paediatr Scand; 1991; 80, 400-5.
- 16.- Knudsen A; Prediction of the Development of Neonatal Jaundice by Increased Umbilical Cord Blood Bilirubin; Act Paediatr Scand; 1989; 78; 217-21.
- 17.- Cashore W, Horwich A, Karotkin E, Oh W; Influence of Gestational Age and Clinical Status on Bilirubin-Binding Capacity in the Newborn Infants; Am J Dis Child; 1977; 131; 898-901.

- 18.- Haber B, Lake A; Ictericia Colectásica en el recién nacido; *Clin Perinatol*; 1990: 2; 495-518.
- 19.- Beckwith S; hallazgos en la necropsia relacionados con la hiperbilirrubinemia neonatal; *Clin Perinatol*; 1985: 2; 395-409.
- 20.- Palmer C, Smith M; Valoración del riesgo de Kernicterus con el uso de resonancia magnética nuclear; *Clin Perinatol*; 1991: 2; 319-41.
- 21.- Ritter D, Kenny J, Norton J; A Prospective Study of Free Bilirubin and Other Risk Factors in the Development of Kernicterus in Premature Infants; *Pediatric*; 1982: 69, 260-6.
- 22.- Cashore, W, Oh W; Unbound Bilirubin and Kernicterus in low -Birth-Weight infants; *Pediatrics*; 1982: 69; 260-6.
- 23.- Wan Praagh R; Diagnosis of Kernicterus in the Neonatal Period; *Pediatrics*; 1961: 28; 870-6.
- 24.- Conolly A, Volpe J; Características clínicas de la encefalopatía por bilirrubina; *Clin Perinatol*; 1990: 2; 385-9.
- 25.- Vries LS, Lary S, Dubowitz LM; Relationship of Serum Bilirubin Levels To Ototoxicity an Deafness in High-Risk Low-Birth-Weigh Infants; *Pediatrics*; 1985; 76; 351-4.
- 26.- Odell G, Story B, Rosenberg L; Studies in Kernicterus; *J. Pediatrics*; 1970: 76; 12-21.

- 27.- Scheidt P, Mellits D, Hardy J, Drage J, Boggs T; Toxicity to bilirubin in neonates: Infant development during first year in relation to maximum neonatal serum bilirubin concentration; *J Pediatrics*; 1977; 91; 292-7.
- 28.- Bergman I; Hirsch R, Fria T, Shapiro S, Holzman I, Painter M; Cause of hearing loss in the high-risk premature infant; *J Pediatrics* 1985; 106; 95-100.
- 29.- Rosenthal P; The Laboratory Method as a Variable in the Diagnosis of Hyperbilirubinemia; *Am J Dis Child*; 1987; 141; 1066-8.
- 30.- Newman T, Easterling J, Goldman E, Stevenson D; Laboratory Evaluation of Jaundice in Newborns; Frequency, Cost and Yield; *Am J Dis Child*; 1990; 144; 364-8.
- 31.- Kramer L; Advancement of Dermal Icterus in the Jaundiced Newborns; *Am J Dis Child*; 1969; 118; 454-8.
- 32.- Schreiner R, Glick M; Interlaboratory Bilirubin Variability; *Pediatrics*; 1982; 69; 277-80.
- 33.- Valaes T, Harvey K, Tratamientos Farmacológicos en la prevención y tratamiento de la hiperbilirrubinemia; *Clin Perinatol*; 1990; 2; 257-85.
- 34.- Tan KL; Fototerapia en la ictericia neonatal; *Clin Perinatol*; 1991; 3; 421-35.
- 35.- Brown A, Kim M, Wu P, Bryla D; Efficacy of Phototherapy in prevention and management of Neonatal Hyperbilirubinemia; *Pediatrics: Suppl*; 1985; 393-400.

- 36.- Hodgman J, Wu P, Brayla D, Whitw N; Comparison of Phototherapy Results in Small-for-Gestational-Age and Appropriate-for-Gestational-Age Infants Weighing Less Than 2,000 grams; *Pediatrics*; 1985: suppl; 413-6.
- 37.- Krauss A, Post P, Waldman S, Auld P; Skin Reflectance in the Newborn Infant; *Pediatr Res*; 1976: 10; 776-78.
- 38.- Ennever J; Luz Azul, Luz Verde, Luz Blanca, más Luz: Tratamiento de Ictericia Neonatal; *Clin Perinatol*; 1991: 2; 481-94.
- 39.- Cohen A, Ostrow D; New Concepts in Phototherapy: Photoisomerization of bilirubin IX alfa and Potencial Toxic Effects of Light; *Pediatrics*; 1980: 65; 740-7.
- 40.- Garther L, Lee K, Keenan W, et al; Effect of Phototherapy on Albumin Binding of Bilirubin; *Pediatrics* suppl; 1985: 401-5.
- 41.- Lipstiz P, Gartner L, Brayla D; Neonatal and Infant Mortality in Relation to Phototherapy; *Pediatrics*; suppl: 1985: 422-6.
- 42.- Maurer H, Kurkpatrick B, Me Williams N, Draper D, Phototherapy for Hyperbilirubinemia of Hemolytic Disease of the Newborn; *Pediatrics*; suppl; 1985: 407-12.
- 43.- Keenan W, Kazmaier NK, Sutherland J, Bryla D, Fetterly K; Morbidity and Mortality Associated with Exchange Transfusion; *Pediatrics*; Suppl; 1985: 417-21.

- 44.- Arkns H, Cassady G, Estimation of Unbound serum bilirubin by the peroxidase assay method; Effect of Exchange transfusion on unbound bilirubin and serum bindings; *J Pediatr*, 1978; 92; 1001-5.
- 45.- Knudsen-A, Ebbesen F, Transcutaneous evaluation of icterus in healthy mature newborn infants. A substitution for blood tests; *J Article*; 1995; 157; 1509-13.
- 46.- Ben-Haim S; Seabold JE; Kao SC; Johnson-J; Tran-D; Brown-BP; Utility of Tc-99m mebrofenin scintigraphy in the assessment of infantile jaundice; 1995; 20; 153-63.
- 47.- Roman B; Chiappa ML; Formantici F; Pani C; Garavaglia GM; Neonatal choledocholithiasis: a case report; *Pediatr Med' Chir*; 1994; 16; 595-7.
- 48.- Silver S; Kapitulnik J; Sohmer H; Contribution of asphyxia to the induction of hearing impairment in jaundiced Gunn' rats; *Pediatrics*; 1995; 95; 579-83.
- 49.- Kappas A, Drummond GS, Heuschke C; Valaes T; Direct comparison of Sn mesoporphyrin, an inhibitor of bilirubin production, and phototherapy in controlling hyperbilirubinemia in term and near term newborns. *Pediatrics*; 1995; 95; 468-74.
- 50.- Goetz H, Meiron D, Horowitz J; Schutgens RH, Wanders RJ, Berant M, Mandel H, Infantile Refsum disease: neonatal cholestatic jaundice presentation of a peroxisomal disorder; *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*; 1995; 20; 98-101.

- 51.- Jarolim P, Rubin HL, Brabec V, Palek J; A nonsense mutation 1669 Glu--- Ter within the regulatory domain of human erythroid ankyrin leads to a selective deficiency of the mayor ankyrin isoform (band 2.1) and a phenotype of autosomal dominant hereditary spherocytosis; *J Clin Invest* 1995; 95; 941-7.
- 52.- Mc Elhatton PR; The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation; *Reprod Toxicol*; 1994; 8; 461-75.
- 53.- Tan KL, Lim GC; Phototherapy for neonatal jaundice in infants with cephalhematomas. *Clin Pediatr Phila*; 1995; 34; 7-11.
- 54.- Komar Szyborska M; Szyborski J; Madela K; Bajkacz M; Use of phototherapy for in newborns with pathologic jaundice; *Wiad Lek*; 1994; 47; 284-7.
- 55.- Tan KL; Comparison of the efficacy of fiberoptic and conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia; *J Pediatr*; 1994; 125; 607-12.
- 56.- Valses T; Severe neonatal jaundice associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: pathogenesis and global epidemiology; *Acta Paediatr Suppl*; 1994; 394; 58-76.
- 57.- Jacquemin E, Setchell KD, O'Connell NC, Estrada A, Maggiore G, Schmitz J, Hadchouel M, Bernard O; *J Pediatr*; 1994; 125; 379-84.
- 58.- Emblem R, Bentsen B, Stake G, Monclair T; Better results with early surgical intervention in biliary atresia. Icterus in infants older than 14 days should be investigated; *Tidsskr Nor Laegeforen*; 1994; 114; 1946-7.

- 59.- Van Den Ingh TS, Rothuizen J; Lobular dissecting hepatitis in juvenile and young adult dogs; J Vet Intern Med; 1994; 8; 217-20.
- 60.- Oski FA; Infant nutrition, physical growth, breastfeeding, and general nutrition; Curr Opin Pediatr; 1994; 6; 361-4.
- 61.- Bervoets K, Schlenzing JS, Bohles H; Bilirubin in the early neonatal period. Is there a positive aspect of hyperbilirubinemia - A medical hypothesis; Fortschr Med; 1994; 112; 192-4.
- 62.- Garg AK, Wurd OC; Double surface phototherapy on a fluid bed; Ann Trop Paediatr; 1994; 14; 81-4.
- 63.- Newman TB, Easterling MJ; Yield of reticulocyte counts and blood smears in term infants; Clin Pediatr Phila.; 1994; 33; 71-6.
- 64.- García C, Valor pronóstico de la Albumina en relación a la Ictericia Neonatal. Tesis de Postgrado UNAM. 1994.
- 65.- Morales D; Ictericia Neonatal; Tesis de Postgrado UNAM, 1976.
- 66.- Committee for Quality Improvement on Hyperbilirubinemia; American Academy of Pediatrics; Pediatrics; 1994; 94; 4-558-65.