UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIO DE POSTGRADO HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

TITULO
FACTORES ASOCIADOS A ICTERICIA
FISIOLOGICA EXACERBADA
EN RECIEN NACIDOS
DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD

T E S I S
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A
DR. AURELIANO CONTRERAS PEREZ

TESIS CON. FALLA DE ORIGEN





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.

- 1.- INTRODUCCION.
- 2.- ANTECEDENTES.
- 3.- DEFINICION DEL PROBLEMA.
- 4 JUSTIFICACION
- 5.- OBJETIVOS:
 - 5.1.- GENERALES.
 - 5.2.- ESPECIFICOS.
- 6.- METODOLOGIA
 - 6.1: DISEÑO DE LA INVESTIGACION.
 - 6.2: DEFINICION DE LA ENTIDAD NOSOLOGICA.
 - 6.3: DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO.
 - 6.4: CARACTERISTICAS.
 - 6.4,1: CRITERIOS DE INCLUSION..
 - 6.4.2: CRITERIOS DE EXCLUSION.
 - 6.4.3: CRITERIOS DE ELIMINACION.
 - 6.4.4: UBICACION DEL ESPACIO TEMPORAL,
 - 6.5: DISEÑO ESTADISTICO.
 - 6.5.1: MARCO DE MUESTREO.
 - 6.5.2: UNIDAD ULTIMA DE MUESTREO
 - 6.5.3: METODO DE MUESTREO
 - 6.5.4: TAMAÑO DE LA MUESTRA.
 - 6.6: DEFINICION DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION.
 - 6.7: RECOLECCION Y ANALISIS DE DATOS.
 - 6.8: ETICA.
- 7.- RESULTADOS.
- 8 DISCUSION.
- 9.-CONCLUSIONES.
- 10.-ANEXOS (CUADROS Y GRAFICAS).
- 11 -REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

INTRODUCCION

La hiperbilirrubinemia neonatal continua siendo un problema común y un desafío para el noenatologo clínico [1].

Aproximadamente el 90 % de los recién nacidos de termino desarrollan una concentración sérica de bilirrubina no conjugada superior a 2 mg/dl durante la primera semana de vida; y a esta bilirrubinemia transitoria en el recién nacido se le ha nombrado ictericia fisiológica.

La ictericia es el problema mas común durante el periódo neonatal, la cual se produce cuando el hígado no puede eliminar suficiente bilirrubina del plasma, apareciendo la bilirrubina no conjugada o indirecta; cuando existe una formación excesiva de la misma o cuando la captación o conjugación son limitadas ^[2].

En la mayoría de los neonatos ictericos solo se encuentra la bilirrubina no conjugada en sangre distribuida en todo el organismo causando ictericia clínica, cuando existe ictericia severa se pueden formar cristales de bilirrubina que son secuestrados gran parte de estos por tejidos extravasculares [3].

La bilirrubina es un producto del metabolismo de la hemoglobina, donde participan sistemas enzimáticos muy complejos en su formación y aún no bien entendidos [4].

La bilirrubina no conjugada es transportada al hígado de tres maneras :

- 1. Unida firmemente a la albumina plasmática.
- 2. Unida al eritrocito.
- 3. En forma libre.

La captación de la bilirrubina por el eritrocito no esta aún bien establecida, pero se ha sugerido que este mecanismo es mediado por un receptor, una vez unida a los receptores de la membrana plasmática es traslocada al interior del hepatocito donde se une a una de las dos fracciones proteicas intracelulares. El mecanismo de transporte intracelular puede ser directo o indirecto, interviniendo de manera especial el aparato de Golgi y el retículo endoplásmico [5].

Las alteraciones estructurales o funcionales que afectan a los sistemas hepático, biliar o hematológico pueden producir acumulación de bilirrubina en los tejidos, lo que se traduce clinicamente como ictericia; se puede clasificar a las ictericias de acuerdo a la cantidad y tipo de bilirrubina sérica predominante detectada, conjugada y no conjugada. La hiperbilirrubinemia conjugada nos traduce siempre un daño hepático serio; la hiperbilirrubinemia no conjugada en los niños habitualmente se observa en procesos autolimitados o benignos ^[6].

Los trastornos del metabolismo de la bilirrubina ocurren a diferentes niveles y la expresión clínica de ellas es por lo tanto variable.

Diversos factores se asocian con el aumento de los niveles séricos de bilirrubinas en los neonatos.

Se reporta que en ciertas áreas de Grecia se observa una incidencia de hiperbilirrubinemia IDIOPATICA y mayor incidencia de kernicterus.

Los hijos de madre diabética insulino-dependientes es más factible que presenten hiperbilirrubinemia, aún no se conoce el mecanismo desencadenante [8].

Dentro de los factores perinatales se menciona que la administración de oxitocina a la madre durante el trabajo de parto a dósis de 5 unidades fue sugestiva; y a dósis de 7 unidades se reporta altamente significativa como factor desencadenante de hiperbilirrubinemia neonatal ^[9].

Entre las drogas que aumentan la concentración de bilirrubina en los neonatos se encuentran : el Diacepan, la Bupivacaina utilizada en anestesia epidural ambas administradas a la madre en forma perinatal.

También se ha observado alta incidencia de hiperbilirrubinemia en niños nacidos en altitudes de 3,100 mts. sobre el nivel del mar, con hematocritos elevados en estos pacientes [10].

Otros factores que influyen en la hiperbilirrubinemia neonatal son : La hipoxia, hipoglicemia, hipotiroidismo, deshidratación, uso de anticonceptivos durante la lactancia, trabajo de parto prolongado, prematurez, infección materna y neonatal, hemorragia intracraneana, cefalohematoma.

La ictericia por alimentación al seno materno se caracteriza por aparecer durante la primera semana de vida, se considera que la hormona 3 alfa-20 beta-pregnandiol que es un isómero esteroide que se encuentra en la leche materna actúa inhibiendo la excresión de bilirrubina [111].

La encefalopatía por bilirrubina es el peligro para el neonato y aún existen controversias sobre la causa. En la década de los años 60 se observó cierta relación entre la insuficiencia respiratoria grave, la acidosis y kernicterus en neonatos de bajo peso al nacimiento; sin embargo al aplicar un tratamiento adecuado contra la acidosis y la ictericia mejora el pronóstico del niño, disminuyendo así el número de casos de kernicterus [12,13].

ANTECEDENTES

La hiperbillirubinemia neonatal fue de poco interés a mediados del siglo XIX, y no fue sino hasta principios del siglo actual en que comenzó a formar parte del interés clínico.

En 1854 Francis Condie mencionaba que la ictericia del recién nacido era una afección de escasa importancia y en muchos casos era relacionada a la necesidad de evacuar el meconio.

Se reconoce que existen múltiples factores genéticos, étnicos, perinatales, enfermedades maternas, administración de medicamentos a la madre, alimentación al seno materno, que influyeron en el nivel y curso de la hiperbilirrubinemia.

Estudios realizados previamente han encontrado relación entre hiperbilirrubinemia neonatal y diversos factores incluyendo el origen racial, anestesia epidural e instrumentación durante el parto^[14].

Jeffares y colaboradores han sugerido relación de dósis-respuesta con la hiperbilirrubinemia neonatal, que ocurre con dósis de oxitocina [15].

En un estudio realizado en el Hospital de la mujer en Boston, durante un periódo comprendido de agosto 1977 a marzo de 1980 por Shai Linn, se examinó la incidencia de hiperbilirrubinemia en los hijos de más de 12,000 mujeres que dieron a luz durante este periódo.

Se descartaron de este estudio aquellos neonatos que tuviesen algún antecedente conocido que ocasionara daño cerebral y antecedentes de hiperbilirrubinemia patológica.

Fue definida como hiperbilirrubinemia concentraciones de bilirrubina por arriba de 10 mg/dl. Dentro de las causas relacionadas con hiperbilirrubinemia se encontraron las siguientes: la raza oriental, el sangrado transvaginal, la incompetencia cervical, placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta, ruptura prematura de membrana, instrumentación durante el parto, bajo peso al nacimiento, sexo masculino, malformaciones mayores, infección neonatal, alimentación al seno materno y el uso de anticonceptivos orales [16].

Es de gran importancia tomar en cuenta estos antecedentes para que se consideren los múltiples factores que en mayor o menor grado contribuyen a incrementar la incidencia de hiperbilirrubinemia. Debiendo seguir cuidadosamente a cada uno de los recién nacidos en que exista alguno de estos factores para su mejor manejo.

El mecanismo por el cual actuan cada uno de los factores anteriormente mencionados gran parte es desconocido.

DEFINICION DEL PROBLEMA

Los recién nacidos de término y pretérmino pueden presentar ictericia fisiológica misma que puede ser exacerbada por múltiples factores, dentro de los biológicos : prematurez, asfixia perinatal, uso de medicamentos y soluciónes hipotónicas en la madre en forma perinatal (Diacepan, Oxitocina, Solución glucosada), infección materna y neonatal, hemorragia intracraneana, dentro de los ambientales : vivir a una altitud de 3,100 mts. sobre el nivel del mar, hijo de madre diabética, etc.

Es por todo esto que resulta importante estudiar las causas desencadenantes de ictericia fisiológica exacerbada, poder prevenir y dar un mejor manejo al neonato.

JUSTIFICACION

El conocer los factores asociados o establecer las causas de la ictericia fisiológica exacerbada durante las 2 primeras semanas de vida extrauterina en los recién nacidos de término y pretérmino, permite establecer procedimientos preventivos y de manejo oportuno.

OBJETIVOS

Identificar los factores asociados al desarrollo de ictericia fisiológica exacerbada en neonatos de término y pretérmino nacidos en el H.C.S.A.E.

Establecer por orden de frecuencia aquellos factores que incidan sobre la ictericia fisiológica exacerbada en neonatos.

METODOLOGIA

DISEÑO DE LA INVESTIGACION:

Observacional.

Prospectivo.

Longitudinal.

Comparativo.

DEFINICION DE LA ENTIDAD NOSOLOGICA:

La ictericia es la manifestación clínica de la hiperbilirrubinemia, en la mayoría de los adultos la ictericia es visible cuando las concentraciones séricas de bilirrubina exceden de 2 mg en 100 ml; mientras que la ictericia neonatal raramente es perceptible hasta que las concentraciones de bilirrubina sérica exceden a 7 mg/100 ml [17].

La hiperbilirrubinemia neonatal es la elevación de la concentración sérica de bilirrubinas cuando se alteran las vías metabólicas y de excresión durante los primeros 28 días de vida extrauterina, cuando esta última (la ictericia) no sea atribuible a causas fisiológicas. Se mencionan cifras promedio de bilirrubinas de 7.5 a 8 mg hacia el cuarto día de vida extrauterina [18].

DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO:

Se estudiaron todos aquellos recién nacidos de término y pretérmino que nacieron en el H.C.S.A.E. durante el periódo comprendido de mayo a noviembre de 1992 y que presentaron o no ictericia fisiológica exacerbada.

CRITERIOS DE INCLUSION:

CASOS

Todo recién nacido que presente ictericia fisiologica exacerbada a expensas de bilirrubina indirecta en un rango de edad comprendido de 0 a 15 días de vida extrauterina, nacidos en el H.C.S.A.E.

CONTROLES

Recién nacidos sanos (sin ictericia fisiológica exacerbada).

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Recién nacidos que presentaron ictericia secundaria a:

Incompatibilidad a grupo, subgrupo y RH con isoinmunización, esferocitosis hereditaria, policitemias, hijo de madre diabética, errores innatos del metabolismo y malformaciones congénitas.

Recién nacidos que sean enviados y nacidos en otra unidad Hospitalaria con expediente incompleto.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

Neonatos que presenten ictericia secundaria a patología respiratoria (neumotórax, taquipnea transitoria del recién nacido, etc), digestiva (enterocolitis), neurológicos (crisis convulsivas).

DISEÑO ESTADISTICO: ANALISIS

De acuerdo a las características de este estudio se estableció el uso de la X2 y T student. Dado que comprende a las observaciones estadísticas óptimas de este muestreo.

MARCO DE MUESTREO:

Se estudiaron en forma prospectiva a 95 recién nacidos, los cuales se dividieron en dos grupos : el grupo 1 con 35 recién nacidos que presentaron ictericia fisiológica exacerbada (grupo problema), y el grupo 2 con 60 recién nacidos (sanos) que no presentaron esta entidad (grupo control).

METODO DE MUESTREO:

Se diseño una hoja de vaciamiento de datos con el objeto de estandarizar las variables a estudiar. La información se obtuvo en todos los casos directamente através del mismo observador clínico, en las áreas de alojamiento conjunto, consulta externa y hospitalización del servicio de pediatría del H.C.S.A.E.

DEFINICION DE VARIABLES Y ESCALA DE MEDICION:

Las variables estudiadas a cada recién nacido de ambos grupos fueron las siguientes :

- 1.-Edad : Se incluyeron a todos los recién nacidos en sus primeros quince días de edad.
- 2.-Sexo : Se tomaron en cuenta ambos sexos masculino y femenino.
- 3.- Peso: Se dividieron en base a las tablas del Dr. Jurado García: prematuros hasta 2,500 kg; de término de 2,500 a 3,500 kg, postérmino más de 3,500 kg.
- 4.-Edad gestacional : Se tomó en cuenta de acuerdo a la fecha de la última menstruación : menor de 37 S.D.G., de 37 a 42 S.D.G., v 42 o más S.D.G.
- 5.-Vía de obtención del producto: Cesárea, vaginal eutocico, vaginal distocico.
- 6.- Infección materna : En este parámetro se incluyeron: infección de vías urinarias, ruptura prematura de membranas, infecciones del aparato genital femenino, etc.
- 7.-Medicamentos y soluciones administradas a la madre en forma perinatal : Se tomaron en cuenta soluciones hipotónicas parenterales, administración de oxitocina, etc.
- 8.- Tipo de anestesia administrada : Bloqueo epidural y anestesia general.

- 9.-Calificación de Apgar: Se calificó de acuerdo al método designado por la Dra. Virginia Apgar con un puntaje de 0 a 10 al minuto y a los cinco minutos respectivamente: frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, irritabilidad refleja, color.
- 10.-Alimentación al producto : Se establecieron las siguientes categorías:
 - a) Leche materna.
 - b) Leche maternizada.
 - c) Leche materna más té.
 - d) Leche maternizada más té.
 - e) Leche materna más maternizada.
 - f) Leche materna, leche maternizada más té.
- 11.-Determinación de grupo sanguíneo de la madre y del producto: El grupo sanguíneo del neonato se realizó con una muestra de sangre tomada directamente de la placenta; y el grupo sanguíneo de la madre se recabó de los exámenes preoperatorios solicitados por el servicio de Ginecología y Obstetricia.
- 12.-Determinación de biometría hemática, recuento de plaquetas: La muestra sanguínea se tomó directamente de la placenta, La prueba de COOMBS directo se realizó unicamente a pacientes ictericos.

13.-Determinación de bilirrubina indirecta: Se llevó a cabo unicamente en niños ictericos; dicha determinación se llevó a cabo en el laboratorio clínico de nuestro Hospital requiriendo un mililitro de muestra sanguínea en tubo de microtainer especial con técnica de colorimetría. El resultado se llevó a la curva establecida por Allen y Diamonds, modificado; tomando en cuenta las tres zonas clásicas: zona de peligro, zona de observación (fototerapia), zona normal.

RESULTADOS

Dentro de las cifras obtenidas de las variables en las cuales no hubo diferencia estadisticamente significativa. Se encontró en el grupo problema una edad promedio de 2.2 días, con una varianza de 1.1 y una desviación estándar de 1.08; mientras que en el grupo control la edad promedio fue de 8.0 días con una varianza de 1.2 y una desviación estándar de 1.1 (gráfica 1)

Dentro de la edad gestacional en el grupo problema se reporta una media de 38.6 S.D.G. con una varianza de 2.9 y una desviación estándar de 1.7, en el grupo control se reportó una media de 39.2 S.D.G. una varianza de 1.1 y una desviación estándar de 1.1. (grálica 2)

El peso promedio en ambos grupos fue de 3.2 kgs (gráfica 3).

En cuanto a la calificación de Apgar al minuto fue en ambos grupos de 7 y 8, y de 8 y 9 a los cinco minutos ^(gráfica 4A-4B).

Pasando a resultados de laboratorio observamos que no hubo diferencias en cuanto a la cuantificación de leucocitos para ambos grupos analizados, con un promedio de 15,900 a 16,000 No. por mm3 (gráfica 5).

El valor de la hemoglobina para ambos grupos fue en promedio entre 15 y 17 gr/100ml ^(gráfica 6).

El hematocrito de igual forma fluctuando entre 48 y 50 % (gráfica 7)

Las plaquetas arrojaron un resultado en ambos grupos muestreados de 248,000 a 249,000 plaquetas por mm3 siendo similar esta cantidad en ambos grupos (gráfica 8).

Basicamente se encontró que de estas variables analizadas existieron diferencias significativas en cuatro de éstas ^(gráfica 9).

De estas cuatro variables dos fueron atribuidas a causas maternas como : la vía de obtención del producto, ya que se observó que cuando era distocico se incrementó el riesgo de padecer ictericia fisiológica exacerbada en el neonato; con una p 0.05 (tabla 1).

El segundo factor atribuido de causa materna fue la presencia de infección en la madre en la etapa perinatal, se encontró basicamente infección de vías urinarias, vulvovaginitis, ruptura prematura de membrana, estadisticamente significativa con una p 0.002 (tabla 2).

Tomando en cuenta las dos variables imputables directamente al Homigénito encontramos exclusivamente que el ayuno prolongado (más de 4 hrs) en el neonato hubo diferencia estadisticamente significativa con una p 0.002 (tabla 3).

Finalmente la variable que mostró mayor valor estadístico fue la alimentación con leche materna en neonatos exclusivamente, encontrando una p $0.003^{(labla\ 4)}$.

Analizando los resultados obtenidos en este estudio se observa que el 28.5 % demostró resultados significativos, entre el grupo problema (ictericia fisiológica exacerbada) y el grupo control (sanos). Estos hallazgos por un lado confirman la gran importancia que tiene la vía de obtención del producto, dado que es un hecho que en los partos distocicos se puede ocasionar hipoxia perinatal, alteraciones metabólicas (acidosis metabolica, hipoglicemia, hipocalcemia, etc), trauma obstetrico (cefalohematoma), hemorragia intracraneana, factores invocados en generar ictericia fisiológica exacerbada, desplazando los sitios de unión de la albumina y la bilirrubina.

Otro de los factores maternos que condicionan esta entidad son infecciones perinatales como : infección de vías urinarias, vulvovaginitis y ruptura prematura de membrana.

La administración de leche materna exclusivamente, puede desencadenar ictericia fisiológica exacerbada en dos modalidades la llamada temprana que ocurre en la primera semana y la tardía entre la segunda y tercera semana de V.E.U. Infinidad de autores han atribuido esta entidad a la leche materna por un lado por la presencia de ácidos grasos y por otro a la hormona 3 alfa 20 beta pregnandiol; actualmente están en fase de estudio más factores causantes de esta (ictericia); estudios recientes no dejan duda sobre la fuerte asociación entre amamantamiento e ictericia en el periódo neonatal inmediato.

El nivel sérico máximo promedio de bilirrubina en 1026 recién nacidos alimentados por biberón fue de 5.7 3.3 mg/dl comparado con 7.3 3.9 mg/dl en 1260 RN amamantados (p 0.0001). La diferencia promedio de 1.6 mg/dl es similar a la observada en otros estudios [19].

De los factores meramente del neonato el primero que nos llama la atención es el ayuno, sabido es que existe un aumento del ciclo enterohepático, ocasionando cuando el ayuno es prolongado ictericia fisiológica exacerbada.

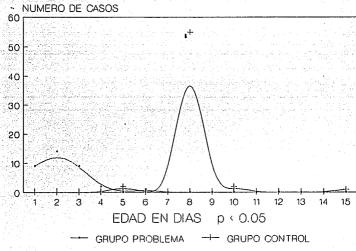
En este estudio a diferencia de otros autores no se encontraron estadisticas significativas en algunos otros factores como son: edad gestacional, peso, administración de fármacos en forma perinatal a la madre, etc.

CONCLUSIONES

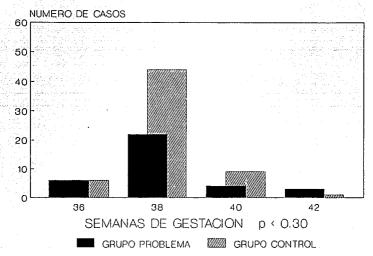
De acuerdo a este estudio podemos establecer las siguientes conclusiones con base en los resultados obtenidos.

- 1.- La ictericia fisiológica exacerbada es mayor en presencia de infección materna.
- La ictericia fisiológica exacerbada se presentó con mayor frecuencia en neonatos sometidos a ayuno prolongado.
- 3.- La ictericia fisiológica exacerbada puede presentarse cuando la vía de obtención del producto es por parto distocico.
- 4.- La ictericia fisiológica exacerbada es mayor cuando el neonato es alimentado exclusivamente con leche materna durante las dos primeras semanas de V.E.U.
- 5.- La ictericia fisiológica exacerbada en el H.C.S.A.E. se presentó con una frecuencia de 19.1 %.
- 6.- En los recién nacidos del H.C.S.A.E. cuatro son los factores de riesgo para presentar ictericia fisiológica exacerbada:
 - a) Ayuno en el neonato.
 - b) Parto vaginal distocico.
 - c) Seno materno en las dos primeras semanas de V.E.U.
 - d) Presencia de infección materna perinatal.

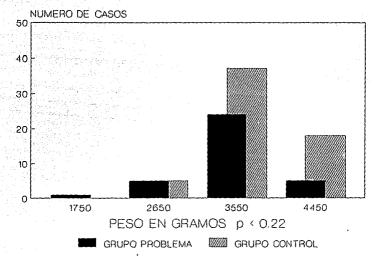
DISTRIBUCION POR EDAD



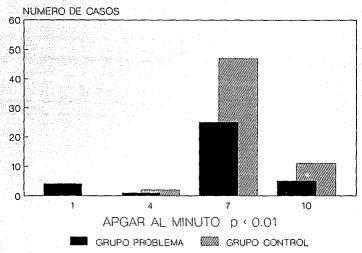
EDAD GESTACIONAL



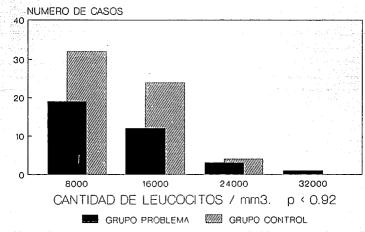
DISTRIBUCION POR PESO



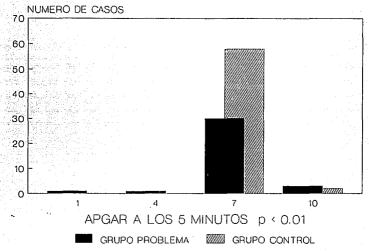
CALIFICACION DE APGAR



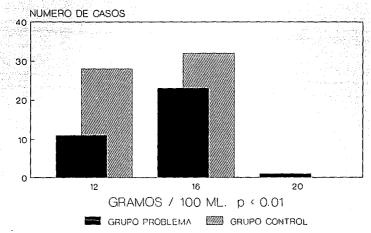
FORMULA BLANCA NUMERO DE LEUCOCITOS



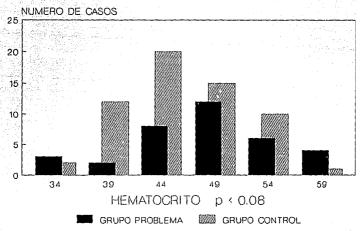
CALIFICACION DE APGAR



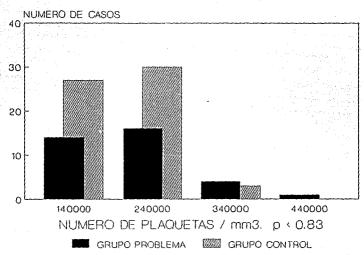
FORMULA ROJA HEMOGLOBINA



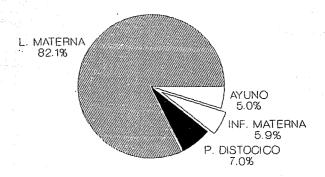
FORMULA ROJA HEMATOCRITO



CUANTIFICACION DE PLAQUETAS



FACTORES PREDISPONENTES DE ICTERICIA



SERV. PEDIATRIA H.C.S.A.E 1992

PARTO VAGINAL DISTOCICO

<u>GRÚPO</u>

	PROBLEMA	CONTROL	PORCENTAJE
Si	5	2	7.3 %
NO	30	58	92.7 %
TOTAL	35	60	100 %
p < 0.05			

TABLA No. 1 SERV. PEDIATRIA, H.C.S.A.E. 1992

INFECCION MATERNA

<u>GRUPO</u>

	PROBLEMA	CONTROL	PORCENTAJE
SI	5	0	5.2 %
NO	30	60	94.8 %
TOTAL	35	60	100 %
p < 0.002			

TABLA No. 2

SERV. PEDIATRIA H.C.S.A.E. 1992

AYUNO

<u>GRUPO</u>

	PROBLEMA	CONTROL	PORCENTAJE
SI	5	0	5.2 %
NO	30	60	94.8 %
TOTAL	OTAL 35		100 %
p < 0.002			

TABLA No. 3 SERV. PEDIATRIA H.C.S.A.E. 1992

ALIMENTACION CON LECHE MATERNA

GRUPO

	PROBLEMA	CONTROL	PORCENTAJE	
SI	26	57	87.3	%
NO	9	3	12.7	%
TOTAL	35		100	%
n < 0.003				

TABLA No. 4

SERV. PEDIATRIA H.C.S.A.E. 1992

BIBLIOGRAFIA

(1).American Academy of Pediatrics : Hyperbilirrubinemia Gudelines for Perinatal Care. pp. 217. 1983

(2) Weiss Js. Gautam A. Lauff JJ ET AL The Clinical Importance of a Protein-Bound fraction of Serum bilirrubin in Patients with Hiperbilirrubinemia. N. England J. Med. 309:147-150. 1983

(3). JC Marcus.

The clinical syndromes of kernicterus, In Levine RL, Maisels MJ (EDS): Hyperbilirubinemia of the neonate. Report of the 85th.Ross conference on Pediatric Research. pp18-26. Columbus OH, Ross laboratories 1983.

(4). Billing BH.
Billirubin matabolism. En: Sciff Led. Diseasses of the liver,
Philadelphia JB Lippincot. 287-213, 1975.

(5). Palafox A., Valencia-Mayoral P., Kumate J. Metabolismo de la bilirrubina. Metabolismo normal I. Bol. Med. Hosp. Inf. Mex. Vol. 45 No. 3 mayo 1988. (6) Palafox A., Valencia-Mayoral P., Kumate J.
Metabolismo de la bilirrubina II. Alteraciones primarias del metabolismo de la bilirrubina.
Bol. Med. Hosp. Inf. Mex.

Vol. 45 No. 4 abril 1988.

(7) Valaes T., Kapitulnik J. D.

Effect on neonatal hyperbilirrubinemia of phenobarbital during pregnace or after birth; practical value of the treatament in a population with hiegh risk of unexplained severe neonatal

ioudice.

Bilirrubin metabolism in the newborn.

Birth defect. 14:947-952. 1980.

(8) Maisels MJ. Leibg. The yellow baby syndrome (or with well babies are jaundiced) Pediatr. Res. 19:240A. 1985.

(9) Wakida Kusunoki G., Orihuela Chávez O. Influencia del uso de oxitocina en la ictericia neonatal. Tesis universitaria HCSAE México D.F. 1988.

(10) Moore LG, Newberry MA, Freeby GM.Crnic LS. Increased incidence of neonatal hiperbilirubinemia at. 3.100 m. in Colorado.

Am. J. Dis. Child. 138,157,161. 1984.

(11) Newman AJ. Gross S. Hyperbilirrubinemia in breast fed infant. Pediatrics 32:995. 1990.

(12) Levine R.L.
Bilirrubin Worked out year ago.
Pediatrics 64.380, 1979.

(13) Lucey J.F.
Bilirrubin and brain damage-A real mess.
Pediatric. 69-381, 1982.

(14) Friedman, I. et. al.
Factors influencing the incidence of Neonatal Jaundice.
B.M.J. I:1235-1237 1978.

(15) Jeffares, J. M.Multifactorial survey of neonatal Jaundice.Br. J. Obstet Gyn 84: 452-455 1977.

(16) Linn, Sh et Al Multifactorial Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatric 75: 262-266 1985 (17) Oski, F.A.

Breast feeding and hyperbilirubinemia. In: Avery M.E. and Taeusch, W.H.

Schaffer's Diseases of the newborn 5Ft. Ed. Philadelphia W.B. Saunders Co. 627-630 1984.

(18) Maisels, M. J.

Ictericia Neonatal.

Avery, G.b.: Neonatologia, Fisiopatología y Manejo del Recién Nacido. 2a. Ed. Buenos Aires Ed. Inter- Médica, 466-535, 1983.

(19) Dahms BB, Krauss AN, Gartner LM et al: Breast feeding and serum bilirubin values during the first 4 days of life.

J. Pediatrics 83: 1049-1054, 1973.