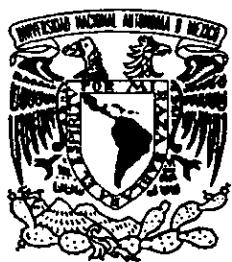


11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

23

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

2oj.



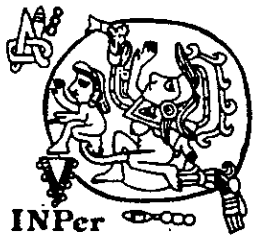
**"FACTORES DE RIESGO PARA HIPERBILIRRUBINEMIA
NO HEMOLITICA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTERMEDIOS AL RECIEN NACIDO"**

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO EN LA
**ESPECIALIDAD EN
NEONATOLOGIA**
P R E S E N T A :
DR. ANTELMO ALEJANDRO ROJAS HERNANDEZ

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

DR. JOSE GUZMAN BARCENAS

DIRECCION DE ENSEÑANZA



MEXICO, D.F. 30 NOVIEMBRE 1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

268874



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.

DEDICATORIA.

GRACIAS DIOS, POR PERMITIR SUPERARME.

**A MI ESPOSA E HIJA POR SER EL ESTIMULO, EL MOTOR Y LA
FUERZA QUE ME**

MANTIENE.

A MIS PADRES, POR DARMER LOS PRINCIPIOS DE LA VIDA.

**A MIS COMPAÑEROS POR PERMITIRME APRENDER JUNTO A
ELLOS.**

AL DR. JOSE GUZMAN BARCENAS, POR SER MI MAESTRO.

A LOS PACIENTES, FUENTE DE ENSEÑANZA ETERNA.


**Y AL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA POR ABRIRME
SUS BRAZOS**

Y COBIJARME COMO SU DICIPULO.

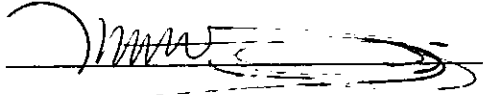
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

DIRECCION DE ENSEÑANZA

SUBDIRECCION DE EDUCACION PROFESIONAL


DR. ERNESTO CASTELAZO MORALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

**“FACTORES DE RIESGO PARA HIPERBILIRRUBINEMIA NO
HEMOLITICA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS AL
RECIEN NACIDO”**


DR. MOISES MORALES SUAREZ.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEONATOLOGIA.


DR. JOSE GUZMAN BARCENAS.
TUTOR DE TESIS.

MEXICO, D. F. 1998.

INDICE.

HOJAS FRONTALES.....	2
RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	7
JUSTIFICACION.....	12
OBJETIVOS.....	13
METODOLOGIA.....	14
RESULTADOS.....	18
DISCUSION.....	20
CONCLUSIONES.....	21
TABLAS Y GRAFICAS.....	22
BIBLIOGRAFIA.....	31

RESUMEN

Se determinó la frecuencia de los factores de riesgo para la hiperbilirrubinemia no hemolítica durante el periodo de un año (1997). Se realizó un estudio de casos y controles. Se definió como casos (A) a todo recién nacido que cumpliera con los criterios de inclusión. Se considero hiperbilirrubinemia en aquellos pacientes que tenían bilirrubina sérica de más de 10 mg dentro de las primeras 24 hrs. Se definió como (B) control a aquellos pacientes que tuvieran la misma edad gestacional, el peso y por lo menos un diagnostico de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos al Recién Nacido (UCIREN), del Instituto Nacional de Perinatología (INPer). Se revisaron 150 expedientes, de los cuales se excluyeron 35, Para el estudio quedaron 115 neonatos de los cuales 54 fueron control y 61 problema, se identificaron factores de riesgo, tales como peso, edad gestacional, antecedentes perinatales, y patologías durante su estancia en UCIREN. Se determino la frecuencia de cada uno de las variables, y se obtuvo la razón de momios para los factores de riesgo.

De los 54 casos, 33 fueron pretermino y 21 de término, para el grupo control 24 fueron pretermino y 12 de término. El peso promedio del grupo de casos fue de 2,085.7 gr. con desviación estándar (SD) de 734.5 gr., en el grupo control 2,756.5 gr. con SD 754.1. La edad gestacional promedio en preterminos fue de 34.6 semanas SD 1.7, de termino 39.4 semanas SD 1.3 semanas para el grupo control y de

33.3 semanas SD 2.0 en preterminos, 38.4 SD 1.3 semanas para los de término para el grupo de hiperbilirrubinemia no hemolítica.

Los factores de riesgo más importantes fueron, el hijo de madre toxémica (RM 2.3, trabajo de parto (RM 2.1), Ser obtenido por parto eutócico (RM 2.1).

El antecedente de RPM (RM 4.5), La Sepsis (RM 3.0), para policitemia (RM 5.13), los que presentaron HIV (RM 7.5 y en la presencia de ayuno (RM 3.8).

Los factores son los descritos anteriormente por otros autores, y que nos orientan a las características de nuestra población.

INTRODUCCION

La ictericia (fijación de la bilirrubina al tejido graso) es uno de los signos más frecuentes en el neonato y generalmente se observa cuando se determinan valores de bilirrubina séricas mayor de 5 a 6 mg/dl (86 a 103 mmol/dl). La ictericia es uno de los signos más frecuentes en los recién nacidos. Se reporta que hasta en 50% de todos los neonatos a término presentan cierto grado de ictericia (1,2,3) y hasta un 70% de todos los recién nacidos prematuros.

Se denomina ictericia fisiológica en el neonato de termino con cifras que exceden los 12 mg/dl de bilirrubina, después de las 48 hrs de vida. (4), se dice que la mayoría de los casos presentará un comportamiento benigno. En el caso de los prematuros hablamos de ictericia fisiológica cuando las cifras de bilirrubina total no excedan los 15 mg/dl con niveles pico al 3° y 5° día respectivamente.

Existen tres mecanismos fisiopatológicos que nos pueden explicar la ictericia: (2)

1. Incremento en la producción de bilirrubinas, por mayor volumen de glóbulos rojas y circulación enterohepática retardada.
2. Inmadurez enzimática del sistema glucoronil transferasa y ligandinas.

3. Disminución de la capacidad de excreción de la bilirrubina.

Se han identificados 3 grandes grupos de neonatos afectados por la ictericia: (2)

1. Los que presentan ictericia hemolítica independientemente de la edad gestacional o enfermedades asociadas
2. Los recién nacidos de término que presentan ictericia no hemolítica
3. Los neonatos con peso bajo al nacimiento

Esta clasificación señala mecanismos etiopatogénicos diferentes con respuesta distinta a los esquemas habituales de manejo y presencia de secuelas a largo plazo en el desarrollo neuromotor e intelectual.

La ictericia puede pasar de ser fisiológica a considerarse una enfermedad y la definiremos como hiperbilirrubinemia que en este caso no presenta patrón hemolítico. Enlistaremos los diversos criterios clínicos diagnósticos que delimitan a la hiperbilirrubinemia como enfermedad y no un estado transitorio propio de la inmadurez del neonato. (3)

1. Ictericia que se presenta en las primeras 24 hrs de vida extrauterina
2. Ictericia que rebase las cifras fisiológicas y asociada a factores de riesgo dentro de las siguientes 24 hrs de vida.
3. Ictericia con producción de bilirrubina mayor de 5mg/dl por día.
4. Ictericia con bilirrubina mayor de 1.5 mg/dl

Seideman (2), reporta una tasa de 0.36% de hiperbilirrubinemia no hemolítica en 6,705 recién nacidos de término sanos. El manejo terapéutico más aceptado para este tipo de hiperbilirrubinemia es la fototerapia con una eficacia comprobada en varios estudios (5,6,7).

La mayoría evoluciona hacia la remisión y sin complicaciones. Pero un pequeño porcentaje no continua este curso. En un estudio de corte transversal realizado a 30 niños sobrevivientes de una unidad de cuidados intensivos neonatales, el factor de riesgo para hipoacusia es la complicación menos frecuente, pero con mayor impacto clínico es la hiperbilirrubinemia (entre otros factores) variando entre 0.59 y 21.25% (8). La complicación más grave y que tiene importancia definitiva de la hiperbilirrubinemia no hemolítica es la encefalopatía bilirrubínica, denominada kernicterus, que en los neonatos se presenta al tercer o cuarto día de vida e incluye letargia, irritabilidad y succión débil. A los pocos días fiebre, opistótonos, llanto enérgico y convulsiones. Después de la primer semana de vida presentan hipertonía que generalmente disminuye o desaparece (5). En la encefalopatía, se presenta depósito de bilirrubina en el núcleo basal del cerebro, asociada con niveles séricos de 342 mmol/l (20 mg/dl). A largo plazo encontramos alteraciones en neonatos con alteraciones en el IQ o anomalías neurológicas serias (alteración auditiva)(9).

De 22 niños que presentaron kernicterus (en un periodo de 4 años) en sus primeras 48 hrs de vida, los factores que se encontraron fueron alimentación al seno materno, desarrollando como consiguiente deshidratación con y sin hipernatremia, deficiencia de

G-6-PD, las lesiones asociadas al nacimiento, la enfermedad hemolítica ABO. En un estudio realizado por Watchko, en donde determinan la prevalencia de kernicterus en neonatos prematuros, autopsiados desde 1984 a 1993, menores de 34 semanas de gestación y 48 hrs de vida, categorizan los neonatos de alto riesgo y el manejo clínico. La prevalencia de factores de riesgo para Kernicterus encontrada fue la siguiente: peso al nacimiento menor de 1,000 g. 71%, Apgar menor a los 5 min de 3, 26%; Determinantes clínicos para la presencia de deterioro: enfermedad de membrana hialina con soporte ventilatorio 96%, hipotensión 68%, hemorragia intraventricular GIII o IV 39%, sepsis 26% (10).

La importancia en la determinación de los factores, es podernos explicar las diferencias en la evolución clínica de estos pacientes.

Sabemos que existen factores que perpetúan los mecanismos en la producción de bilirrubina, por otro lado existen factores que mejoran esta evolución. Sin olvidar que existe un grupo de pacientes en los que no habrá factores y llegaran a desarrollar severas hiperbilirrubinemias.

Entre los factores que han demostrado el incremento en la producción de bilirrubina indirecta sin patrón hemolítico comprenden: prematuridad, diabetes materna, policitemia, sangre secuestrada e infecciones, sangre extravascular (cefalohematoma, equimosis), incremento en la circulación enterohepática (ayuno) (11,12,13). Otros factores referidos son la presencia de infecciones congénitas, la presencia del seno materno, el hipotiroidismo, la galactosemia (4). La infección bacteriana es una de las causas

principales de hiperbilirrubinemia ocasionada por deterioro en la conjugación y excreción de la bilirrubina (14). En la policitemia se presenta por el incremento en el número de glóbulos rojos circulantes, lo cual sobrecarga la limitada capacidad del recién nacido para metabolizar el Hem, además de encontrarse reducida la perfusión hepática. El desorden en la circulación enterohepática se ha observado en el recién nacido de término alimentado al seno materno, apareciendo la ictericia después de los primeros tres a cinco días de vida, con niveles séricos de bilirrubinas entre 5 a 10 mg/dL, en casos severos se han encontrado niveles séricos entre 20 y 30 mg/dL (11,15).

Otros factores encontrados son la presencia de íleo meconial incrementa la circulación enterohepática, o bien que el ayuno prolongado disminuya la excreción de meconio (12).

Entre las alteraciones enzimáticas se describen el síndrome de Gilbert, patología benigna que produce hiperbilirrubinemia crónica no conjugada, al producirse un defecto en la captación de la bilirrubina y una disminución en la actividad hepática de la uridin difosfato glucoroniltransferasa. El síndrome de Gilbert presenta disminución de la actividad de la bilirrubin UDP-glucoroniltransferasa. Afectando al 6% de la población. En estos pacientes hay incremento en la ictericia en los primeros 2 días de vida (16). En el síndrome de Criger-Najjar tipo I y II. En éste síndrome esta ausente la formación de glucorónido de bilirrubina a nivel hepático, originándose un desorden en su conjugación, debiéndose sospechar la presencia del síndrome, al encontrarnos ante una hiperbilirrubinemia no conjugada persistente con

concentraciones que exceden los 20 mg/dl más allá de la primer semana de vida con ausencia de hemólisis. El hipotiroidismo congénito en el 10% de los recién nacidos presentan hiperbilirrubinemia ocasionada por la disminución en la concentración de lipoproteínas a nivel hepático. (4).

Por último, en estudios realizados en hijos de madres cocainómanas, presentan una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia desde un 12 a 32% (17).

La importancia de determinar los factores de riesgo predominantes en la hiperbilirrubinemia es dar el tratamiento oportuno y evitar complicaciones a corto y largo plazo, dejando secuelas que invaliden al individuo. El poder tener por mínimo 3 parámetros para iniciar en forma temprana fototerapia o administración de fármacos (fenobarbital).

JUSTIFICACION:

El Instituto Nacional de Perinatología es un centro de referencia, para el embarazo de alto riesgo, en el cual anualmente se reciben 5,000 niños, lo que nos obliga a realizar una caracterización adecuada de nuestra población. La hiperbilirrubinemia no hemolítica, es una de las primeras 10 causas de suspensión de egreso a la Unidad de Cuidados Intermedios al Recién Nacido. La determinación de los factores de riesgo para hiperbilirrubinemia no hemolítica, nos permitirá establecer una vigilancia más estrecha de esta patología.

OBJETIVO:

Determinar cuales son los factores más frecuentes que desencadenan el incremento de bilirrubina indirecta en los neonatos ingresados en el servicio de UCIREN, durante un año.

METODOLOGIA.

Se realizó un estudio de casos y controles; se definió como casos (A) a todo recién nacido que cumpliera con los criterios de inclusión. Se considero hiperbilirrubinemia en aquellos pacientes que tenían bilirrubina sérica de más de 10 mg dentro de las primeras 24 hrs. Se definió como (B) control a aquellos pacientes que tuvieran la misma edad gestacional, el peso y por lo menos un diagnostico de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos al Recién Nacido (UCIREN), del Instituto Nacional de Perinatología (INPer). El tamaño de la muestra se determinó en base a la diferencia de los factores de riesgo considerados de mayor importancia pretermino y termino. Se captaron los factores de riesgo definidos y se analizaron posteriormente.

Los criterios de inclusión son: Todos los neonatos que ingresaron a UCIREN en el periodo 1995 a 1997. Neonatos de término: niveles séricos de bilirrubina indirecta mayor de 10 mg/dl en sus primeras 25 hrs. Neonatos de pretérmino: Menores de 1,500 gr independiente del nivel de la bilirrubina sérica, 1,500 a 1999 gr. Mayor o igual a 10mg/dl.

Criterios de exclusión. Neonatos de término y pretérmino que presenten hiperbilirrubinemia hemolítica secundaria a isoimmunización a grupo ABO, o a Rh.

Criterios de eliminación. Todos los neonatos que ya incluidos presenten datos incompletos.

CLASIFICACION DE LOS FACTORES DE RIESGO Y DEFINICION DE LAS VARIABLES.

PESO: Se define como gramos al nacer. Se divide en los siguientes intervalos:

- 1) < de 1,500 gr
- 2) 1,501 a 1999 gr
- 3) 2,000 a 3,499 gr
- 4) > de 3,500 gr

EDAD GESTACIONAL: Definida como la Fecha de última menstruación que con diferencia de 2 semanas de gestación con la valoración clínica (Capurro o Ballard), se dará el valor de éstas últimas.

Se divide en rangos:

Predetermino:

- a) 34.1 a 36.6 semanas de gestación.
- b) < de 34 semanas de gestación.

Término:

- a) > de 37 semanas de gestación.

ANTECEDENTES PERINATALES.

TOXEMIA. O Hipertensión inducida por el embarazo que se presenta después de las 20 semanas de gestación.

DIABETES. Alteración metabólica de carbohidratos durante el embarazo.

CARDIOPATA. Se define como aquellas alteraciones en su estructura y función cardiaca, de tipo congénito.

RUPTURA DE MEMEBRANAS. Perdida de líquido amniótico de más de 24 horas de evolución.

VIA DE NACIMIENTO. Vía de acceso del producto de la concepción de un medio intrauterino a extrauterino, con abordaje quirúrgico abdominal o transvaginal, normal o instrumentado.
Cesárea.

Parto: eutócico

Distócico

ANTECEDENTE DE GEMELARIDAD. Embarazo con más de un producto de la concepción.

TRAUMA OBSTRETICO. Lesiones asociadas al nacimiento a nivel piel y faneras, y tejido celular subcutáneo.

COMORBILIDAD.

SEPSIS. Proceso infeccioso congénito en los primeros 3 días de vida, con la presencia de manifestaciones clínicas, por laboratorios y por lo menos un germen aislado en cultivos.

ASFIXIA. Hipoxemia, hipercápnea y acidosis metabólica al nacimiento.

POLICITEMIA. Aumento del hematocrito venoso por encima de 65%.

DEFECTOS CONGENITOS Alteraciones anatómicas congénitas que no comprometan la vida.

ILEO MECONIAL. Alteración en el mecanismo peristáltico del intestino secundario a meconio espeso.

OTROS.

Ayuno. Definido como periodo de ausencia de alimentación enteral por más de 24 hrs.

RESULTADOS.

Se estudiaron de un total de 200 neonatos con diagnóstico de hiperbilirrubinemia ingresados en la Unidad de Cuidados Intermedios al Recién Nacido. 54 neonatos para el grupo de casos y 61 para el grupo control, eliminándose los restantes por tener los expedientes incompletos.

En el grupo casos fueron 33 pretermino y 21 de término. En el grupo control fueron 24 pretermino y 37 de término. El promedio de edad gestacional para el grupo casos de pretermino fueron 33.3 semanas con desviación estándar (SD) de 2 y los de termino 38.4 semanas SD 1.3 semanas, y para el grupo control 34.6 semanas SD 1.7 para pretermino y 39.4 semanas SD 1.3 en los de término.

La distribución de las características restantes se muestra en la Tabla I, (ver gráficas I y II).

Los factores de riesgo más importante fueron el hijo de madre toxémica (RM 2.3); trabajo de parto (RM 2.1), Ser obtenido por parto eutócico (RM 2.1); El antecedente de RPM (RM 4.5), La sepsis (RM 3.0), para policitemia (RM 5.13), los que presentaron HIV (RM 7.5) y en la presencia de ayuno (RM 3.8).

Los factores que mostraron aspecto protector fueron los hijos de madre diabética RM 0.12, los nacidos por distocia RM 0.14, Defectos congénitos RM 0.43, íleo meconial RM 0.55, lesiones asociadas a la vía de nacimiento RM 0.64, Dificultad respiratoria RM 0.70.

La distribución de factores se muestra en la tabla II, (ver gráfica 3,4,5).

De las 115 madres capturadas, 39 presentaron trabajo de parto en el grupo casos y 46 en el grupo control. La presencia de ruptura de membranas fueron 14 en grupo casos y 11 en grupo control, 39 neonatos fueron nacidos por cesárea en ambos grupos, por parto casos 7 y control 4; distocia 7 casos y 16 control. se encontró en el grupo casos 14 y control 12, para madres toxémicas; los hijos de madre diabética fueron 1 en grupo casos y 8 grupo control; en las cardiopatas se encontraron 2 casos y 1 control. De las lesiones asociadas a la vía de nacimiento fueron 8 neonatos en grupo casos y en el grupo control 13 neonatos.

DISCUSION.

Los factores de riesgo encontrados, son similares a los encontrados en la literatura con una fuerza de asociación para algunos de ellos de gran importancia, como es el caso de la HIV (RM 7.5. Los resultados se muestran similares a los estudios de Poland, Chen y Jang (11,12,13). Es bien conocido como la sepsis (RM 3.0) interacciona con la eliminación de bilirrubina así como el ayuno afecta la circulación enterohepática. (12)

Esto sin olvidar que los antecedentes maternos son determinantes, para el desarrollo de hiperbilirrubinemia y son similares para el estudio de Poland. (11).

Los resultados obtenidos resultan contradictorios porque pareciera que ser hijo de madre diabética, obtenidos por distocia, la presencia de lesiones asociadas al nacimiento, la presencia de trabajo de parto y el íleo meconial, así como la presencia de dificultad respiratoria, son aspectos protectores, lo que iría en contra de la literatura publicada. La explicación para esto, es que el tamaño de la muestra es demasiado pequeña para estos factores, lo que nos da un resultado adverso y contradictorio. Esto nos plantea que deberemos en un futuro realizar un segundo estudio, con un mayor tamaño de muestra y revisar estos factores nuevamente.

CONCLUSIONES.

1. Los factores de riesgo encontrados no difieren con los reportados en la literatura.
2. El factor más importante que afecta la presencia de hiperbilirrubinemia es la hemorragia interventricular con una razón de momios de 7.5.
3. Los factores de riesgo más importantes encontrados son: Hijo de madre toxémica, hijo de madre cardiopata, obtenidos por cesárea y parto, la ruptura prematura de membranas, sepsis, asfixia, policitemia, la hemorragia interventricular y el ayuno.

TABLAS Y GRAFICAS

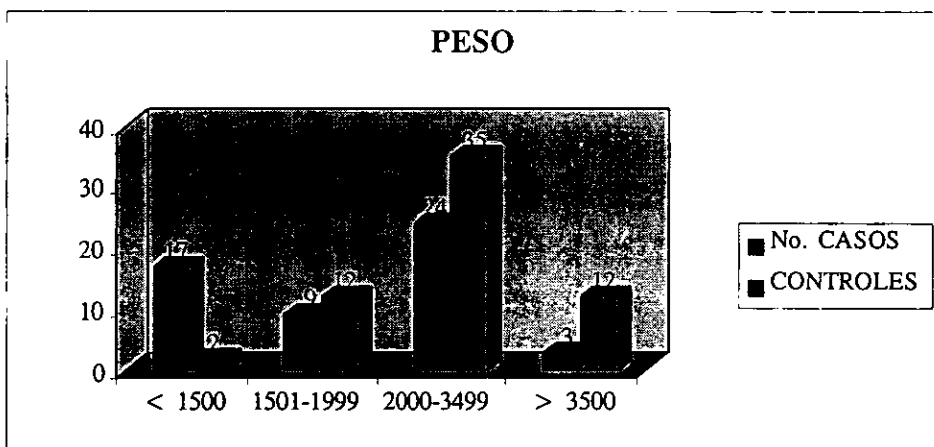
Tabla I. CARACTERISTICAS GENERALES

FRECUENCIAS, FACTORES DE RIESGO PARA HIPERBILIRRUBINEMIA NO HEMOLITICA.		
N	CASOS	CONTROLES
	54	61
EDAD GESTACIONAL		
< 34 semanas	25	11
34.1 a 36.6 semanas	8	13
> 37 semanas	21	37
PESO		
> 1,500 gr	17	2
1,501 a 1,999 gr	9	12
2,000 a 3.499 gr	24	35
> 3,500 gr	3	12
ANTECEDENTES MATERNOS		
H. M. Toxémica	14	12
H. M. Diabética	1	8
H. M. Cardiopata	2	1
VIA DE NACIMIENTO		
Cesárea	39	39
Parto	7	4
Distocia	7	16
Trabajo de parto	39	46
Trauma obstétrico	8	13
Ruptura de membranas	14	11
PATOLOGÍAS		
Sepsis	17	8
Asfixia	7	7
Policitemia	8	2
Enterocolitis N.	0	1
Ileo meconial	1	2
SDR	29	38
Oxígeno	32	44
H. I. V.	6	1
Def. congénito	2	5

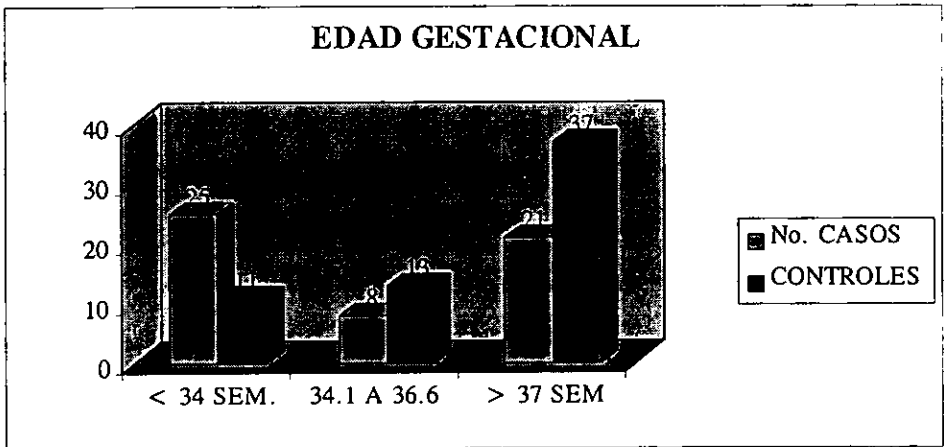
Tabla II. FACTORES DE RIESGO PARA HIPERBILIRRUBINEMIA

	RAZON DE MOMIOS
HIJO DE MADRE TOXEMICA	1.4
HIJO DE MADRE DIABETICA	0.12
HIJO DE MADRE CARDIOPATA	2.3
CESAREA	1.4
PARTO	2.1
DISTOCIA	0.41
LESIONES ASOCIADAS A V. NAC.	0.64
TRABAJO DE PARTO	0.84
RPM	4.5
SEPSIS	3.0
ASFIXIA	1.14
POLICITEMIA	5.13
ILEO MECONIAL	0.55
DEFECTO CONGENITO	0.43
S.D.R.	0.70
OXIGENO	0.56
HIV	7.5
AYUNO	3.8

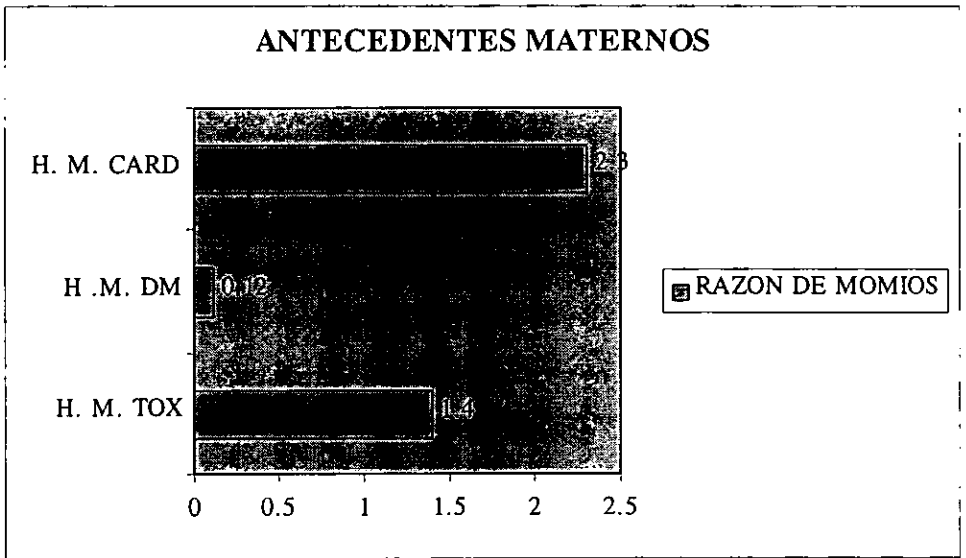
GRAFICA I



GRAFICA II

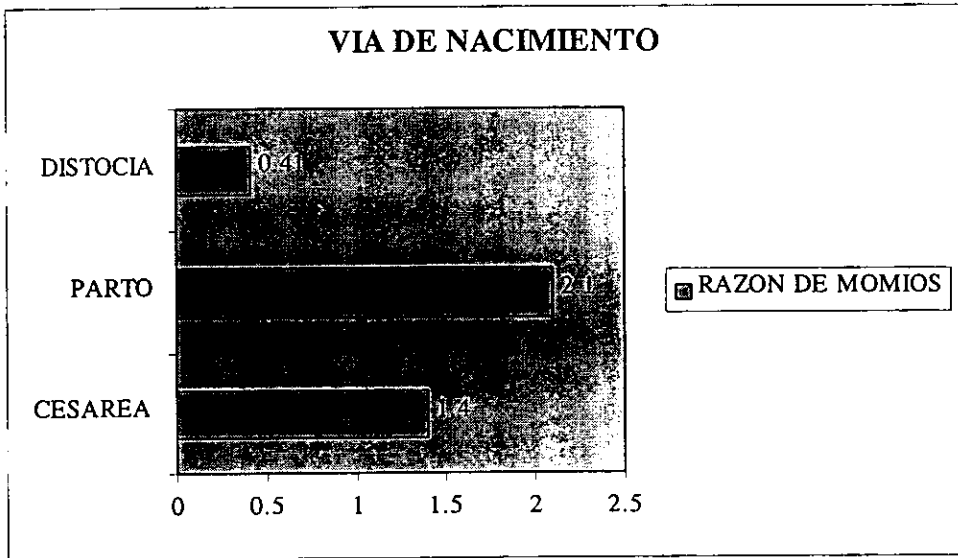


GRAFICA III

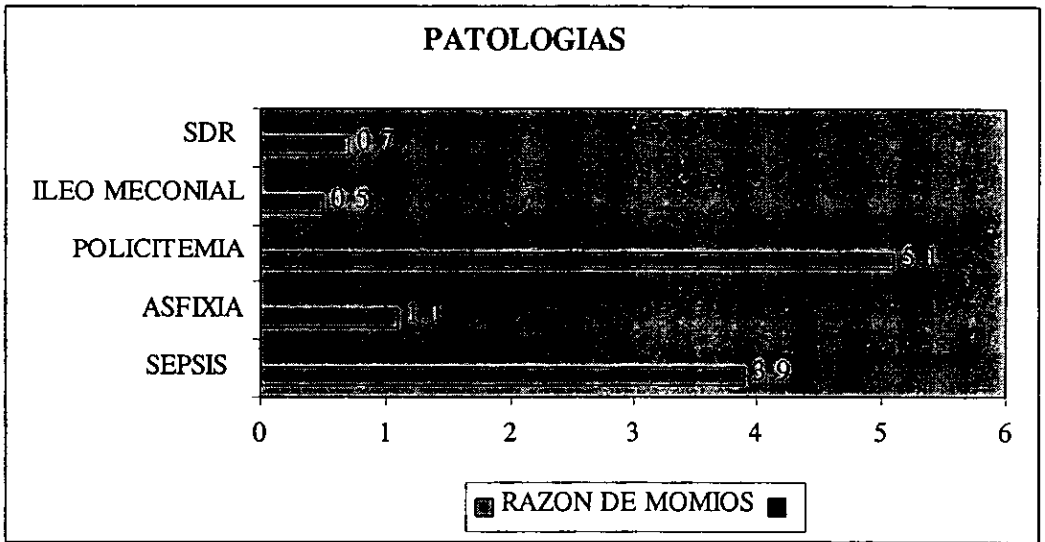


ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

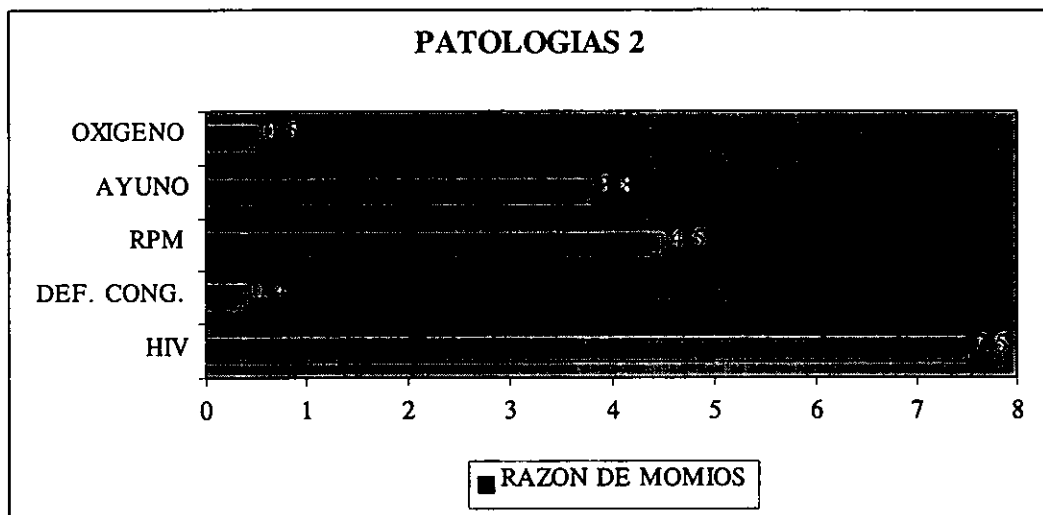
GRAFICA IV



GRAFICA V



Gráfica V-B



BIBLIOGRAFIA.

1. Blackburn S. Hyperbilirubinemia and neonatal jaundice. Neonatal Netw. 1995 Oct;14(7):15-25
2. Seidman DS; Stevenson DK; Ergaz T; Gale R. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics. 1995 Oct;96(4 Pt1):727-9.
3. Schwoebel A; Sakraida S. Hyperbilirubinemia: new approaches to an old problem. J. Perinat. Neonatal Nurs. 1997 Dec;11(3):78-97
4. Klaus MH; Fanaroff AA. Asistencia del recién nacido de alto riesgo. Tercera edición, Edit. Panamericana. Buenos Aires 1987. Pp 263-283.
5. Rubaltelli FF; Griffith PF. Management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. Drugs 1992;43(6):864-872.
6. Timothy C; Stevenson DK. Avances en el diagnóstico y la terapéutica de hiperbilirrubinemia neonatal. Clin. Ped. de Norteamérica; 1989;5:697-713.
7. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. Pediatrics. 1994;94(4):558-565.
8. Peñalosa LY; Poblano LA; Esquinca CMT. Impacto de hiperbilirrubinemia neonatal en las funciones cerebrales. En: Salas M, ed. Ontogenia neural. México, D. F.: Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. Universidad Nacional Autónoma de México, 1991:319-330.
9. Jeffrey M. Ictericia neonatal. Cínicas de Perinatología. 1990;2:257-286.
10. Catz c, Hanson SW, Simpson L, Yaffe SJ, Summary of workshop: Early Discharge and Neonatal Hiperbilirubinemia. Pediatrics
11. Poland RL; Odell GB. Physiologic Jaundice: The enterohepatic circulation of bilirubin. The New England Journal of Medicine. 1971 Oct;284 (1):1-6.

12. Chen JY; Ling UP; Chen JH. Early meconium evacuation: effect in neonatal hyperbilirubinemia. *Am. J. Perinatol.* 1995 Jul;12(4):232-234.
13. Jang HC; Cho NH; Min YK; Han IK; Jung KB; Metzger BE. Increased macrosomia and perinatal morbidity independent of maternal obesity and advanced age in Korean women with GDM. *Diabetes care.* 1997 Oct;20(10):1582-8.
14. Maisels MJ; Kring E. Risk of sepsis in newborn with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1992;90:741-743
15. Rubaltelli F. Unconjugated and Conjugated Bilirubin Pigments during Perinatal Development. IV. The Influence of Breast-Feeding on Neonatal Hyperbilirubinemia. *Biol Neonate* 1993;64:104-109
16. Bancroft JD, Kreamer B, and Gourley GR. Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice. *The Journal of Pediatrics* Vol 132 No 4 April 1998. 656-660.
17. Bancroft JD, Kreamer B, and Gourley GR. Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice. *The Journal of Pediatrics* Vol 132 No 4 April 1998. 656-660.
18. Bor M., Ens-Dokkum, Schreuder AM. Veen S. Hyperbilirubinemia in Low Birth Weight Infants and Outcome at 5 Years of Age. *Pediatrics* 1992 89(3):359-363