

ARTÍCULO ESPECIAL

Estudio sistemático de la hiperbilirrubinemia en los neonatos para prevenir la encefalopatía bilirrubínica crónica: informe de recomendaciones del US Preventive Services Task Force

US Preventive Services Task Force

DESCRIPCIÓN: Recomendación de un estudio sistemático de los neonatos, basado en una reciente revisión adicional de un informe de pruebas de la Agency for Healthcare Research and Quality de 2003, acerca de la eficacia de varias estrategias de detección sistemática para la prevención del desarrollo de una encefalopatía bilirrubínica crónica, realizada a solicitud del US Preventive Services Task Force (USPSTF). El USPSTF no había considerado anteriormente este tema.

MÉTODOS: El USPSTF revisó los estudios experimentales y de observación que incluyeron grupos de comparación. También se incluyeron los casos clínicos o las series de casos de daños asociados con la fototerapia.

CONCLUSIÓN: No hay suficientes pruebas para evaluar el equilibrio entre beneficios y daños del estudio sistemático de la hiperbilirrubinemia para prevenir la encefalopatía bilirrubínica crónica (afirmación I).

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES Y LAS PRUEBAS

El US Preventive Services Task Force (USPSTF) concluye que no hay pruebas suficientes para recomendar el estudio sistemático de la hiperbilirrubinemia neonatal para prevenir la encefalopatía bilirrubínica crónica (afirmación I) (v. información adicional en "Consideraciones

El USPSTF efectúa recomendaciones acerca de los servicios de asistencia preventiva a pacientes con signos o síntomas de la alteración diana. Basa sus recomendaciones en una revisión sistemática de las pruebas de los beneficios y los daños y en una evaluación del beneficio neto del servicio.

El USPSTF reconoce que las decisiones clínicas o políticas implican mayor consideración que este cuerpo de pruebas aislado. Los médicos y los rectores sanitarios deben conocer las pruebas, pero individualizar la toma de decisiones según el paciente o la situación específica.

Correspondencia: Mary Barton, MD, Agency for Healthcare Research and Quality, Center for Primary Care, Prevention, and Clinical Partnerships, 540 Gaither Rd, Rockville, MD 20850, Estados Unidos.

Correo electrónico: mary.barton@ahrq.hhs.gov o gwashing@ahrq.hhs.gov

clínicas"). La figura 1 ofrece un resumen de esta recomendación y sugerencias para la práctica clínica; la tabla 1, una descripción de los grados del USPSTF, y la tabla 2, una descripción de la clasificación de la USPSTF de los grados de certidumbre sobre el beneficio neto.

FUNDAMENTO

Importancia

La incidencia exacta de la encefalopatía bilirrubínica crónica no se conoce, pero es muy baja; un estudio detectó 90 casos en neonatos a término y pretérminos tardíos en 21 estados durante un período de 17 años¹. Un reciente estudio prospectivo de Reino Unido e Irlanda estimó la incidencia de encefalopatía bilirrubínica crónica en 0,9 por 100.000 nacidos vivos². Los médicos han intentado eliminar esta rara pero devastadora alteración instituyendo medidas sistemáticas para detectar la hiperbilirrubinemia y tratando enérgicamente los valores elevados de bilirrubina.

Detección

Hay pruebas adecuadas de que la detección sistemática, aplicando los factores de riesgo, la determinación de bilirrubina en momentos específicos, o ambas situaciones, puede identificar a los neonatos en riesgo de desarrollo de hiperbilirrubinemia. Sin embargo, no todos los niños con encefalopatía bilirrubínica crónica tienen antecedente de hiperbilirrubinemia, y no se conoce una prueba de cribado que identifique de forma fiable a todos los neonatos en riesgo de desarrollar una encefalopatía bilirrubínica crónica.

Beneficios de la detección y la intervención temprana

El tratamiento temprano puede disminuir la cifra de neonatos con concentraciones séricas elevadas de bilirrubina. Sin embargo, el USPSTF no encontró pruebas suficientes de que el tratamiento de los valores elevados de bilirrubina en los neonatos a término o pretérminos tardíos para impedir una intensa hiperbilirrubinemia resulte en la prevención de la encefalopatía bilirrubínica crónica.



ESTUDIO SISTEMÁTICO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL PARA PREVENIR LA ENCEFALOPATÍA BILIRRUBÍNICA CRÓNICA. RESUMEN CLÍNICO DE LAS RECOMENDACIONES DEL US PREVENTIVE TASK FORCE

Población	Neonatos sanos ≥ 35 semanas de edad gestacional
Informe I: pruebas insuficientes	No se realiza una recomendación por la insuficiencia de pruebas
Evaluación del riesgo	Los factores de riesgo de hiperbilirrubinemia son el antecedente familiar de ictericia neonatal, la lactancia materna exclusiva, los hematomas, el cefalohematoma, la etnia (asiática, negra), la edad materna > 25 años, el sexo masculino, la deficiencia de G6PD y la edad gestacional < 36 semanas No se conoce bien la contribución específica de estos factores de riesgo de encefalopatía bilirrubínica crónica en los niños sanos
Importancia	La encefalopatía bilirrubínica crónica es una alteración rara, pero devastadora. No todos los niños con encefalopatía bilirrubínica crónica tienen antecedentes de hiperbilirrubinemia
Fundamento de la falta de recomendación	Faltan pruebas de los beneficios y los daños del cribado. Por ello, el USPSTF no puede determinar el equilibrio entre los beneficios y los daños del cribado de los neonatos respecto a la hiperbilirrubinemia para prevenir la encefalopatía bilirrubínica crónica
Consideraciones para la práctica	Al decidir realizar el cribado, los médicos deben tener en cuenta: • La carga potencial evitable. La encefalopatía bilirrubínica es un trastorno relativamente raro. La hiperbilirrubinemia aislada no explica la alteración neurológica ni la encefalopatía bilirrubínica crónica. No se conoce una prueba de cribado que identifique con fiabilidad a todos los neonatos en riesgo de desarrollar una encefalopatía bilirrubínica crónica • Posibles daños. No se miden los posibles daños del cribado, aunque pueden ser importantes. No hay pruebas de los posibles daños de la fototerapia. Los daños del tratamiento con exanguinotransfusión pueden consistir en apnea, bradicardia, cianosis, vasoespasmo, trombosis, enterocolitis necrosante y, en raras ocasiones, la muerte • Práctica actual. El cribado universal es generalizado en Estados Unidos
Pruebas de cribado	El cribado puede consistir en una evaluación de los factores de riesgo, la medición de la bilirrubina, en el suero o mediante la estimación transcutánea, o una combinación de los métodos
Intervenciones	La fototerapia se utiliza habitualmente para tratar la hiperbilirrubinemia. La exanguinotransfusión se utiliza para tratar la hiperbilirrubinemia extrema
Recomendaciones importantes del USPSTF	Las recomendaciones del USPSTF sobre el cribado de los neonatos respecto a la sordera, el hipotiroidismo congénito, las hemoglobinopatías y la fenilcetonuria (PKU) se encuentran en http://www.preventiveservices.ahrq.gov

Si desea un resumen de las pruebas revisadas sistemáticamente para realizar estas recomendaciones, el informe completo de la recomendación, y los documentos de apoyo, vaya a <http://www.preventiveservices.ahrq.gov>

Fig. 1.

Daños de la detección y el tratamiento temprano

La hiperbilirrubinemia suele ser tratada con fototerapia, y la hiperbilirrubinemia intensa puede ser tratada mediante la exanguinotransfusión. El USPSTF no encontró pruebas suficientes sobre los daños de la fototerapia. Los posibles daños de la fototerapia consisten en pérdida de peso, problemas gastrointestinales, interrupción de la lactancia materna y degradación de la relación materno-infantil y, posiblemente, crecimiento de nevus

melanocíticos. Hasta el 5% de los que se someten a una exanguinotransfusión presenta una morbilidad importante³ (apnea, bradicardia, cianosis, vasoespasmo, trombosis, enterocolitis necrosante).

Evaluación del USPSTF

El USPSTF concluye que faltan pruebas de los beneficios y los daños de esta detección sistemática. Así

TABLA 1. ¿Qué significan los grados USPSTF y las sugerencias para la práctica?

Grado	Definiciones del grado	Sugerencias para la práctica
A	El USPSTF recomienda el servicio. Hay gran certidumbre de que el beneficio neto es sustancial	Ofrecer/prestar este servicio
B	El USPSTF recomienda el servicio. Hay gran certidumbre de que el beneficio neto es moderado o una moderada certidumbre de que el beneficio neto es de moderado a sustancial	Ofrecer/prestar este servicio
C	El USPSTF contraindica la prestación rutinaria del servicio. Puede haber razones de apoyo a la prestación del servicio en un paciente concreto. Existe una certidumbre moderada o elevada de que el beneficio neto es pequeño	Ofrecer/prestar este servicio sólo si otras consideraciones apoyan la oferta/prestación del servicio a un paciente concreto
D	El USPSTF contraindica el servicio. Existe una certidumbre moderada o intensa de que el servicio carece de beneficio neto o de que los daños superan a los beneficios	Contraindicar el empleo de este servicio
Informe I	El USPSTF concluye que las pruebas actuales no bastan para evaluar el equilibrio entre beneficios y daños del servicio. Faltan pruebas, o son de mala calidad, o contradictorias, y no se puede determinar el equilibrio entre beneficios y daños	Leer las “Consideraciones clínicas” del informe de recomendación del USPSTF. Si se ofrece, los pacientes deben conocer la incertidumbre acerca del equilibrio de beneficios y daños

USPSTF: US Preventive Services Task Force.

TABLA 2. Grados de certidumbre del USPSTF respecto al beneficio neto

Grado de certidumbre	Descripción
Elevado	Las pruebas disponibles suelen incluir resultados compatibles de estudios bien diseñados y bien realizados sobre poblaciones representativas de atención primaria. Estos estudios evalúan los efectos del servicio preventivo sobre los resultados de salud. Por lo tanto, no es probable que esta conclusión esté claramente influida por los resultados de futuros estudios
Moderada	Las pruebas disponibles son suficientes para determinar los efectos del servicio preventivo sobre los resultados de salud, pero la confianza sobre la estimación está restringida por factores como: el número, el tamaño o la calidad de los estudios individuales; la disparidad de los hallazgos en los estudios individuales; la limitada generalizabilidad de los hallazgos a la práctica rutinaria de atención primaria; o la falta de coherencia en la cadena de pruebas
Baja	Cuando se disponga de más información, la magnitud o la dirección del efecto observado podrían cambiar, y el cambio podría tener la magnitud suficiente para alterar la conclusión

USPSTF: US Preventive Services Task Force.

Definición: el USPSTF define la certeza como “la probabilidad de que la evaluación del USPSTF sobre el beneficio neto de un servicio preventivo sea correcta”. El beneficio neto se define como el beneficio menos el daño del servicio preventivo instaurado en una población general, de atención primaria. El USPSTF asigna un valor de certidumbre según la naturaleza de las pruebas globales disponibles para evaluar el beneficio neto de un servicio preventivo.

pues, el USPSTF no pudo determinar el equilibrio entre beneficios y daños del cribado de los neonatos para prevenir la encefalopatía bilirrubínica crónica.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Consideraciones para la práctica cuando no hay suficientes pruebas

- Carga posiblemente evitable: la hiperbilirrubinemia neonatal intensa se asocia con ictericia nuclear, la tinción de amarillo de áreas específicas del tejido cerebral del neonato causada por la acumulación de bilirrubina no conjugada. La encefalopatía bilirrubínica crónica describe las secuelas neurológicas clínicas asociadas con la hiperbilirrubinemia intensa, incluyendo la parálisis cerebral coreoatetósica, la sordera neurosensorial, la paresia del globo ocular y las deficiencias intelectuales. Sin embargo, la hiperbilirrubinemia aislada no es suficiente para explicar estos hallazgos neurológicos.

Se han publicado casos de neonatos con concentraciones séricas de bilirrubina sumamente elevadas pero sin secuelas aparentes, y neonatos con concentraciones séricas documentadas de bilirrubina elevadas han mostrado padecer ictericia nuclear. Como se mencionó anteriormente, la incidencia británica de encefalopatía bilirrubínica se estima en 0,9 por 100.000 nacidos vivos².

- Posibles daños: no se han medido los posibles daños causados por la interferencia con la lactancia materna, la degradación del vínculo materno-infantil, el dolor causado por la punción en el talón o la punción venosa, la pérdida de peso, los problemas gastrointestinales, el posible crecimiento de los nevus melanocíticos y la estigmatización de los neonatos con concentraciones elevadas de bilirrubina, aunque pueden ser importantes.

- Costes: el coste monetario para ofrecer el cribado universal sería muy importante, en especial si se adopta como herramienta de cribado universal la medición de la bilirrubina sérica o transcutánea (BTc).

- Práctica actual: el cribado universal con una variedad de métodos es generalizado en Estados Unidos.

Población de paciente en consideración

Esta recomendación del USPSTF aborda el cribado de la hiperbilirrubinemia para disminuir la incidencia de la encefalopatía bilirrubínica crónica en los neonatos sanos a término o preterminos tardíos (≥ 35 semanas de edad gestacional).

Evaluación del riesgo

Los factores de riesgo de hiperbilirrubinemia son la lactancia materna exclusiva, el antecedente familiar de ictericia neonatal, hematomas, cefalohematoma, etnia (asiática, negra), edad materna (> 25 años), sexo masculino, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y edad gestacional < 38 semanas. No se conoce bien la contribución de estos factores de riesgo a la encefalopatía bilirrubínica crónica en niños por lo demás sanos.

Pruebas de cribado

El cribado de la hiperbilirrubinemia puede consistir en una evaluación de los factores de riesgo, la medición del valor de bilirrubina (en el suero o por estimación transcutánea), o una combinación de los métodos.

Tratamiento

La fototerapia se utiliza habitualmente para tratar la hiperbilirrubinemia. Una revisión sistemática anterior informó que es necesario tratar con fototerapia de 6 a 10 neonatos ictéricos, por lo demás sanos, con una concentración sérica de bilirrubina total (BST) ≥ 15 mg/dl para impedir que el valor de la BST supere los 20 mg/dl en otro neonato⁴.

La exanguinotransfusión se utiliza en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia extrema. Aunque la muerte como complicación de la exanguinotransfusión es rara, en hasta el 5% de los procedimientos se observa una morbilidad importante (apnea, bradicardia, cianosis, vasoespasmo, trombosis o enterocolitis necrosante), y siempre se debe tener en cuenta los riesgos asociados con el empleo de productos sanguíneos. Se ha observado una encefalopatía hipoxicoisquémica y SIDA en neonatos por lo demás sanos que recibieron exanguinotransfusiones.

OTRAS CONSIDERACIONES

Necesidades de investigación y lagunas

Es necesario conocer mejor la historia natural de la encefalopatía bilirrubínica crónica. Es necesaria una revisión poblacional de la ictericia nuclear y la encefalopatía bilirrubínica crónica para conocer la incidencia de la enfermedad y la de sus factores de riesgo. Esta revisión también podría demostrar si los actuales esfuerzos para la detección sistemática de los neonatos para prevenir la hiperbilirrubinemia intensa se asocia en el tiempo con una disminución de la encefalopatía bilirrubínica crónica. También es necesario un mejor

conocimiento de los daños provocados por la fototerapia. Por ejemplo, los datos de estudios prospectivos y controlados serían útiles para aclarar la relación entre la exposición a la fototerapia neonatal y el desarrollo de nevus melanocíticos.

ANÁLISIS

Carga de la enfermedad

La verdadera incidencia de la ictericia nuclear o de encefalopatía bilirrubínica crónica es desconocida y difícil de determinar. La ictericia clínicamente reconocible se produce en muchos neonatos. La hiperbilirrubinemia neonatal grave se asocia con la ictericia nuclear, una rara alteración diagnosticada tradicionalmente en la autopsia. La presentación clínica de la encefalopatía bilirrubínica crónica puede consistir en parálisis cerebral atetoides, anomalías de la mirada, sordera o pérdida de audición y problemas cognitivos. Sin embargo, aunque la bilirrubina es neurotóxica, no se ha demostrado una vía causal definida entre la hiperbilirrubinemia y la ictericia nuclear en todos los casos.

Ámbito de la revisión

Este tema no ha sido considerado anteriormente por el USPSTF. En un informe de pruebas de 2003, el Agency for Healthcare Research and Quality revisó los efectos de la bilirrubina elevada sobre los resultados del desarrollo neurológico, la eficacia de la fototerapia y la exactitud de distintas pruebas de cribado en la predicción de la hiperbilirrubinemia⁴. En 2007, el USPSTF encargó una revisión adicional para examinar la eficacia del cribado para prevenir el desarrollo de la encefalopatía bilirrubínica crónica, así como los beneficios y los daños de la fototerapia⁵.

Exactitud de las pruebas de cribado

Ningún estudio ha abordado directamente si el cribado mediante la evaluación de los factores de riesgo o el estudio de la bilirrubina disminuyó la incidencia de encefalopatía bilirrubínica crónica. Los estudios disponibles sólo han evaluado la eficacia del empleo de la evaluación de los factores de riesgo o del estudio de la bilirrubina para identificar a los neonatos que debían recibir el tratamiento dirigido a disminuir la incidencia de diversos grados de aumento de la bilirrubina (p. ej., valor de BST ≥ 20 mg/dl o ≥ 25 mg/dl).

Cuatro estudios de calidad media demostraron que el empleo de evaluaciones de los factores de riesgo puede ser eficaz para predecir una hiperbilirrubinemia importante posterior (definida como un valor de BST tras el alta $> 95.$ º percentil en el nomograma de bilirrubina específico de horas o como un valor de BST ≥ 25 mg/dl durante los 30 primeros días de vida). Estos 4 estudios utilizaron 1 o 2 instrumentos de cribado. Sólo 2 factores de riesgo fueron comunes a ambos instrumentos de evaluación: la lactancia materna exclusiva y la menor edad gestacional. Ninguno de estos instrumentos ha sido validado de forma independiente en distintas poblaciones⁵.

No hubo estudios que abordasen directamente si el estudio de la bilirrubina identificó a neonatos que pudieron beneficiarse de la fototerapia. Los autores de la revisión adicional abordaron la cuestión clave examinando si el estudio de la bilirrubina identifica a los neonatos que desarrollarán un aumento de la BST tras el alta que necesite de fototerapia. Este abordaje identificó seis estudios: 4 de ellos utilizaron mediciones tempranas de la BST y 2 utilizaron mediciones de la BTc⁵.

Tres estudios de calidad media⁶⁻⁸ y uno de mala calidad⁹ indicaron una capacidad diagnóstica similar de las mediciones tempranas de la BST para predecir el aumento posterior de las mediciones de la BST. En 3 de ellos, el patrón de referencia fue una medición tras el alta por encima del 95.º percentil específico de las horas de vida. En el cuarto estudio, el patrón de referencia fue un valor de BST > 20 mg/dl (> 95.º percentil con ≥ 48 h). Dos estudios de mala calidad examinaron la capacidad de que las mediciones de la BTc identificasen un aumento de las mediciones de BST “que obligue a fototerapia” (definido en el protocolo de estudio y utilizando distintas definiciones). Los límites de la BST que predijeron la necesidad de fototerapia fueron claramente definidos. Las mediciones de la BTc inferiores al 75.º percentil específico por las horas de vida en un estudio, y las del 90.º percentil específico por las horas de vida en otro, indicaron las mediciones de BST que no necesitaron fototerapia.

Un estudio de calidad media que comparó la capacidad de distintas estrategias de detección para predecir una hiperbilirrubinemia posterior (valor de BST ≥ 20 mg/dl a ≥ 48 h de vida) demostró que la combinación del índice de riesgo modificado con los valores tempranos de BST mejoró significativamente la predicción respecto al empleo aislado de los factores de riesgo⁷.

Eficacia de la detección temprana, el tratamiento, o ambos

En una revisión de 2003, la Agency for Healthcare Research and Quality informó que era necesario tratar con fototerapia a entre 6 y 10 neonatos ictericos, por lo demás sanos, con un valor de BST ≥ 15 mg/dl para impedir que un neonato desarrolle un valor de BST > 20 mg/dl⁴. Ningún estudio del informe de 2003 ni de la presente actualización evaluó la eficacia de la fototerapia para disminuir la aparición de la encefalopatía bilirrubínica crónica¹⁰.

Posibles daños del cribado, del tratamiento, o de ambos

No se encontraron estudios que abordasen los daños del cribado, incluyendo el dolor causado por la punción del talón o la punción venosa y la estigmatización de los neonatos. Hay pocas pruebas específicas de los daños de la fototerapia. Los posibles daños de la fototerapia consisten en pérdida de peso, problemas gastrointestinales, interrupción de la lactancia materna, degradación de la relación maternoinfantil y, posiblemente, crecimiento de nevus melanocíticos^{5,11}. Las exanguinotransfusiones pueden provocar apnea, bradicardia, cianosis, vasoespasmo, trombosis, enterocolitis necrosante y, en raras ocasiones, la muerte.

Estimación de la magnitud del beneficio neto

No hay pruebas para estimar los beneficios y los daños del cribado de los neonatos respecto a la hiperbilirrubinemia para prevenir la encefalopatía bilirrubínica crónica. Así pues, el USPSTF no pudo determinar el equilibrio entre los beneficios y los daños. Como consecuencia de esta importante laguna de pruebas, el USPSTF concluyó que no hay pruebas suficientes para realizar una recomendación acerca del cribado de los neonatos respecto a la hiperbilirrubinemia para prevenir la encefalopatía bilirrubínica crónica.

¿Cómo encajan las pruebas con el conocimiento biológico?

La suma rareza de la encefalopatía bilirrubínica crónica hace casi imposible diseñar y realizar un estudio que pudiera evaluar directamente la eficacia de una intervención para disminuir la incidencia de esta alteración. En consecuencia se utilizan resultados intermedios, como los valores de bilirrubina.

RECOMENDACIONES DE OTROS AUTORES

En 2004, la American Academy of Pediatrics publicó unas pautas prácticas para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia en los neonatos de al menos 35 semanas de gestación³. Las pautas recomiendan la evaluación del riesgo mediante el empleo de una medición prealta del valor de bilirrubina (BST o BTc), de forma individual o combinada con la evaluación de los factores clínicos de riesgo, el estrecho seguimiento de los neonatos en riesgo y el empleo de la fototerapia y la exanguinotransfusión para disminuir el valor de la bilirrubina.

La Canadian Paediatric Society publicó recientemente (2007) pautas para la detección, el tratamiento y la prevención de la hiperbilirrubinemia en neonatos a término y pretérminos tardíos¹². El grupo recomendó medir la BST o la BTc a todos los neonatos durante las primeras 72 h de vida, con un seguimiento individualizado basado en la evaluación del riesgo.

MIEMBROS DEL USPSTF

Los miembros del USPSTF en el momento de finalizar esta recomendación eran Ned Calonge, MD, MPH, Presidente, USPSTF (Colorado Department of Public Health and Environment, Denver, CO), Diana B. Petitti, MD, MPH, Vicepresidente, USPSTF (Arizona State University, Phoenix, AZ), Thomas G. DeWitt, MD (Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH), Allen J. Dietrich, MD (Dartmouth Medical School, Lebanon, NH), Kimberly D. Gregory, MD, MPH (Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA), Russell Harris, MD, MPH (University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC), George J. Isham, MD, MS (HealthPartners, Mineápolis, MN), Michael L. LeFevre, MD, MSPH (University of Missouri School of Medicine, Columbia, MO), Rosanne M. Leipzig, MD, PhD (Mount Sinai School of Medicine, Nueva York, NY), Carol Loveland-Cherry, PhD, RN (University of Michigan School of Nursing, Ann Arbor, MI), Lucy N. Ma-

rion, PhD, RN (School of Nursing, Medical College of Georgia, Augusta, GA), Bernadette Melnyk, PhD, RN (Arizona State University College of Nursing & Health Innovation, Phoenix, AZ), Virginia A. Moyer, MD, MPH (Baylor College of Medicine, Houston, TX), Judith K. Ockene, PhD (University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA), George F. Sawaya, MD (University of California, San Francisco, CA), y Barbara P. Yawn, MD, MSPH, MSc (Olmsted Medical Center, Rochester, MN). La lista de los miembros actuales del USPSTF se encuentra en www.ahrq.gov/clinic/uspstfab.htm

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr*. 2002;140(4):396-403.
2. Manning D, Todd P, Maxwell M, Platt MJ. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(5): F342-F346.
3. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation [revisión en *Pediatrics*. 2004;114(4):1138]. *Pediatrics*. 2004;114(1):297-316.
4. Ip S, Glicken S, Kulig J, O'Brien R, Sege R. Management of neonatal hyperbilirubinemia. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2003;(65):1-5.
5. Trikalinos T, Chung M, Lau J, Ip S. Systematic review of screening for bilirubin encephalopathy in neonates. *Pediatrics*. 2009;124(4):1162-71.
6. Keren R, Bhutani VK, Luan X, N ihtanova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child*. 2005;90(4):415-21.
7. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(2):113-9.
8. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*. 2004;113(4):775-80.
9. Agarwal R, Kaushal M, Aggarwal R, Paul VK, Deorari AK. Early neonatal hyperbilirubinemia using first day serum bilirubin level. *Indian Pediatr*. 2002;39(8):724-30.
10. Ip S, Chung M, Trikalinos T, DeVine D, Lau J. Screening for Bilirubin Encephalopathy. Evidence Synthesis No. 72. AHRQ Publication No. 09-05136-EF-1. Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality, October 2009.
11. Matichard E, Le Hénaff A, Sanders A, Leguyadec J, Crickx B, Descamps V. Effect of neonatal phototherapy on melanocytic nevus count in children. *Arch Dermatol*. 2006;142(12): 1599-604.
12. Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation) [consultado 29/7/2009]. *Paediatr Child Health*. 2007;12(5):1B-12B. Disponible en: www.cps.ca/english/statements/FN/fn07-02.htm