Hiperbilirrubinemia Neonatal

Interno USS: Moyra Gil Peña
Docente: Dr Flores
Internado Pediatría
Abril 2025

UNIVERSIDAD SAN SEBASTIAN
VOCACIÓN POR LA EXCELENCIA

Contenidos

01

Generalidades

02

Fisiologia

03

Ictericia fisiologica

04

Ictericia patologica

05

Toxicidad por bilirrubina

06

Fototerapia, Inmunoglobulina y ET

Generalidades

- **HIPERBILIRRUBINEMIA:** bilirrubina total en sangre > o igual a 2 mg/dl debido a un desequilibrio entre la producción y eliminación de bilirrubina.
- **ICTERICIA**: Coloración amarillenta de la piel y mucosas producido por la fijación de bilirrubina, se manifiesta con valores sobre 5-7 mg/dl

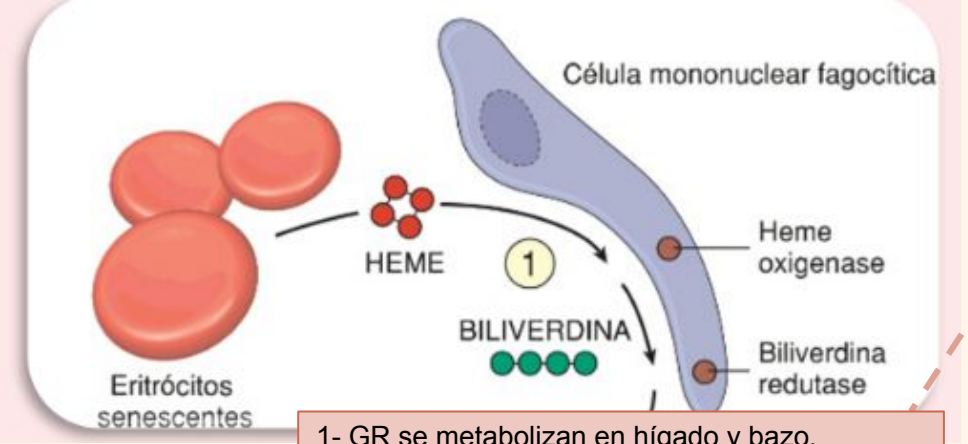
EPIDEMIOLOGIA

- 75% de los RN vivos durante la primera semana de vida.
- 80%de los RNPT y 60% RNT
- Complicaciones: **Kernicterus.**

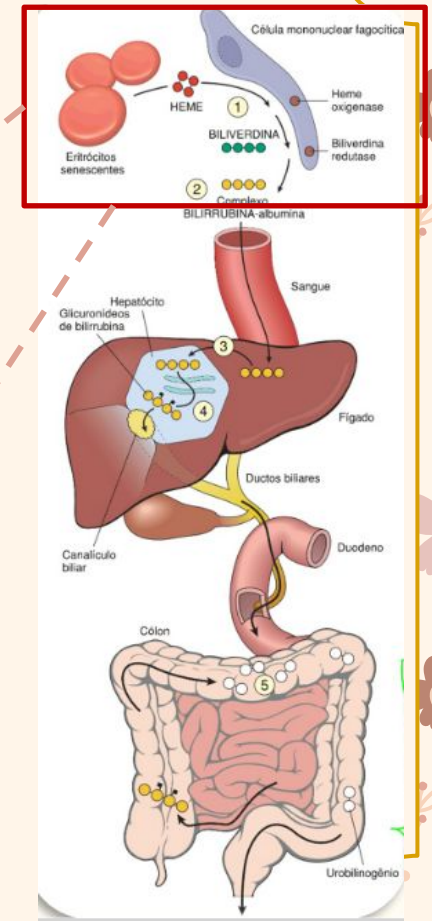
Comité Nacional de Hepatología Pediátrica. Consenso de hiperbilirubinemia del primer trimestre de la vida. Arch Argent Pediatr 2020; 118(1):S12-S49

Fisiología: Metabolismo de la Bilirrubina

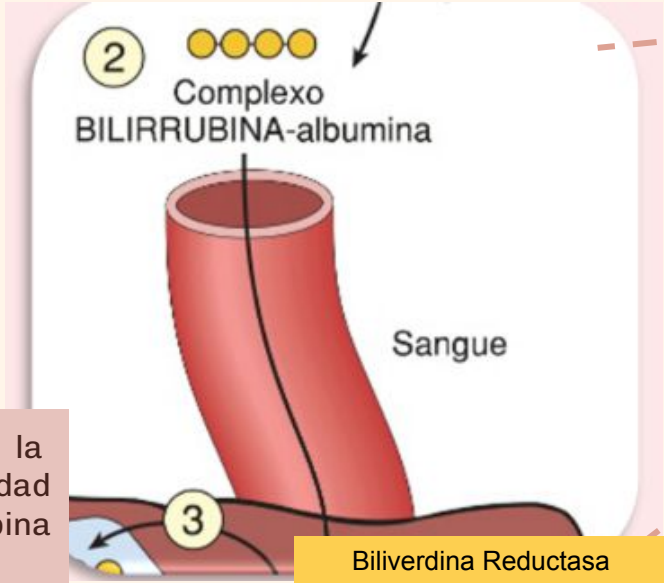
- 75% Destrucción normal de los glóbulos rojos.
- 25% Proviene: eritropoyesis inefectiva, destrucción de precursores inmaduros, componente hemo libre no hemoglobina

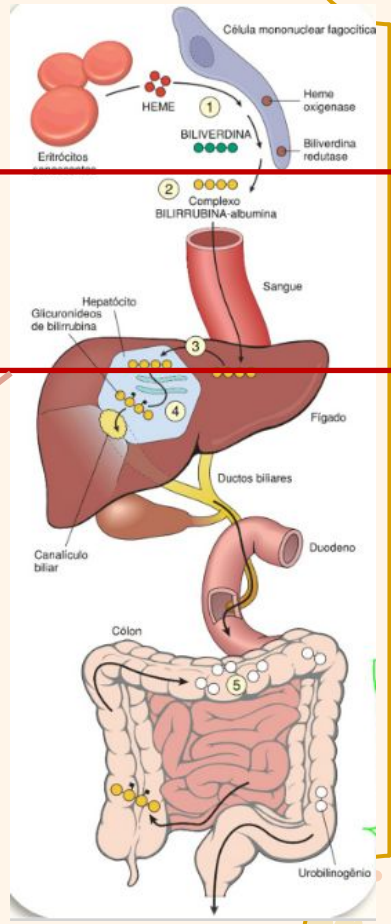


1- GR se metabolizan en hígado y bazo.
2- Liberación de **hemoglobina**.
3- Se descompone en **globina** y **grupo hem.**
4- Grupo hem → hierro / **biliverdina.**



Fisiología: Metabolismo de la Bilirrubina



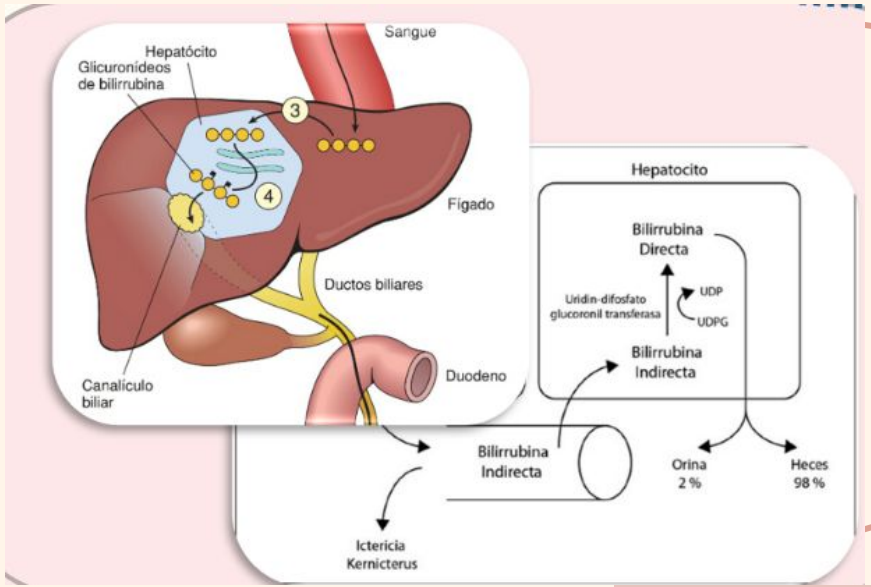


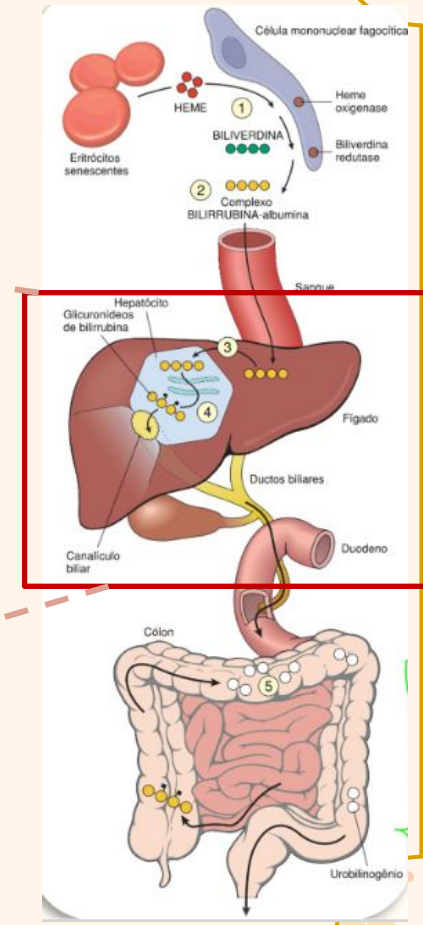
✓ Saturación de la unión por la cantidad de bilirrubina circulante.
✓ Desplazamiento por medicamentos como cefalosporinas.

Biliverdina Reductasa

5- **Biliverdina → bilirrubina (no conjugada/ indirecta**).
6- Transporte bilirrubina.

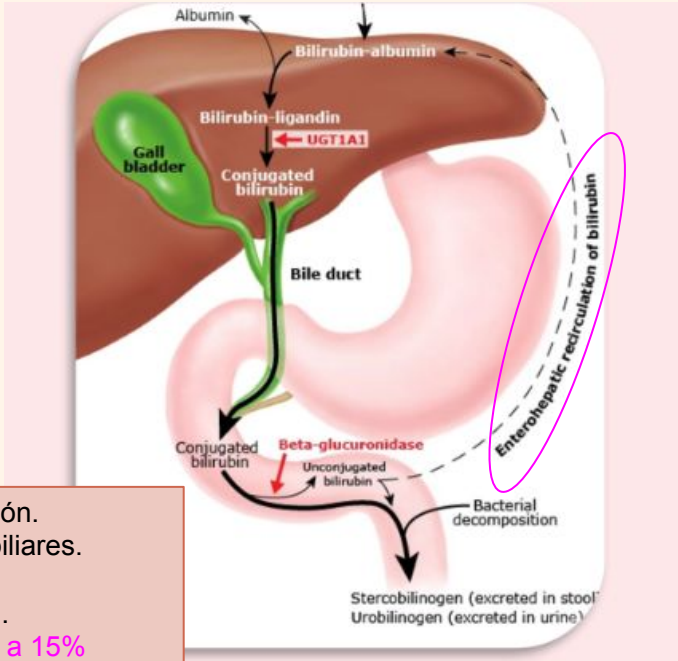
Fisiología: Metabolismo de la Bilirrubina





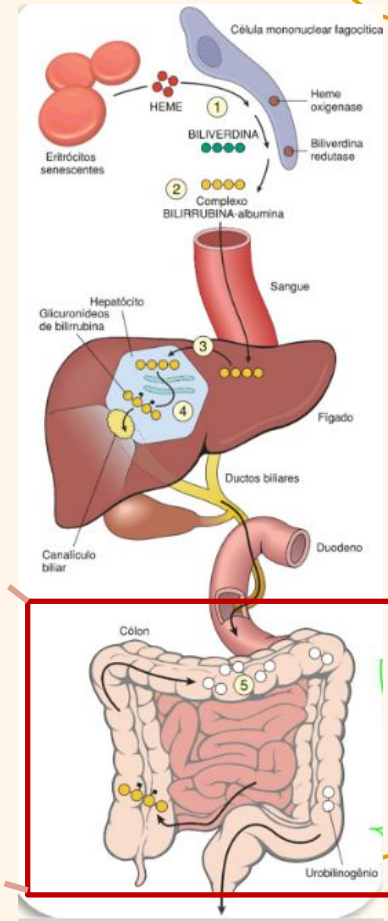
UDPGT (uridil difosfoglucuronil transferasa)

Fisiología: Metabolismo de la Bilirrubina



8- Conjugación.
9- Canales biliares.
10- Colon.
11- Vía renal.
12- Un 10% a 15% vuelve a la sangre.

Enzima beta glucuronidasa



Tipos de presentación

Ictericia Fisiológica

→ Hiperbilirrubinemia Predominio **indirecta**

El nivel máximo ocurre entre las **72 a 120 hrs** y se resuelve entre los **7 y 10 días.**

En el RNT y RNPT hasta el mes de vida **no** se observan concentraciones **inferiores a 2 mg/dl.**

RNT <12 mg/dl

RNPT<12 -15 mg/dl

1. Bilirrubina del cordón: 1,5 mg/dl.
2. Bilirrubina sérica total a los 3 días: 5.5 mg/dl a 10 mg/dl.
3. Bilirrubina sérica total a los 4 a 5 días de vida: debe ser menor a 17 mg/dl

Ictericia Fisiológica

La ictericia puede deberse a:

- ↑Producción
- ↑ Circulación enterohepática.
- Déficit de captación de la **bilirrubina no conjugada** a nivel hepático.
- Déficit de conjugación de la bilirrubina plasmática por menor actividad de la **enzima UGT1A1.**
- ↓ Excreción hepática de la bilirrubina.

FACTORES PREDISPONENTES

-Mayor número de GR
-Menor sobrevida del GR
-Eritrocito envejecido (destrucción)
-Ingesta oral disminuida y escasa flora intestinal (mayor circulación enterohepática).
-Insuficiente funcionalidad hepática
-Presencia de sangrados y hematomas, 2rio al proceso del parto
-Ausencia de placenta

Ictericia no fisiológica o Patológica

Se define como la BT sobre el **percentil 95** para una hora específica en el normograma de Bhutani

ICTERICIA PRECROZ
- Aparición dentro de las **primeras 24hrs** siempre es patológica.
- Habitualmente corresponde a un **proceso hemolítico.**
- **Test Coombs (+):** isoinmunización Rh, ABO y subgrupos.
- **Test Coombs (-)**: déficit de G6PD, defectos intrínsecos de glóbulos rojos, esferocitosis, eliptocitosis, hemoglobinopatías.

Hiperbilirrubinemia predominio directo

Ocurre (<24h)

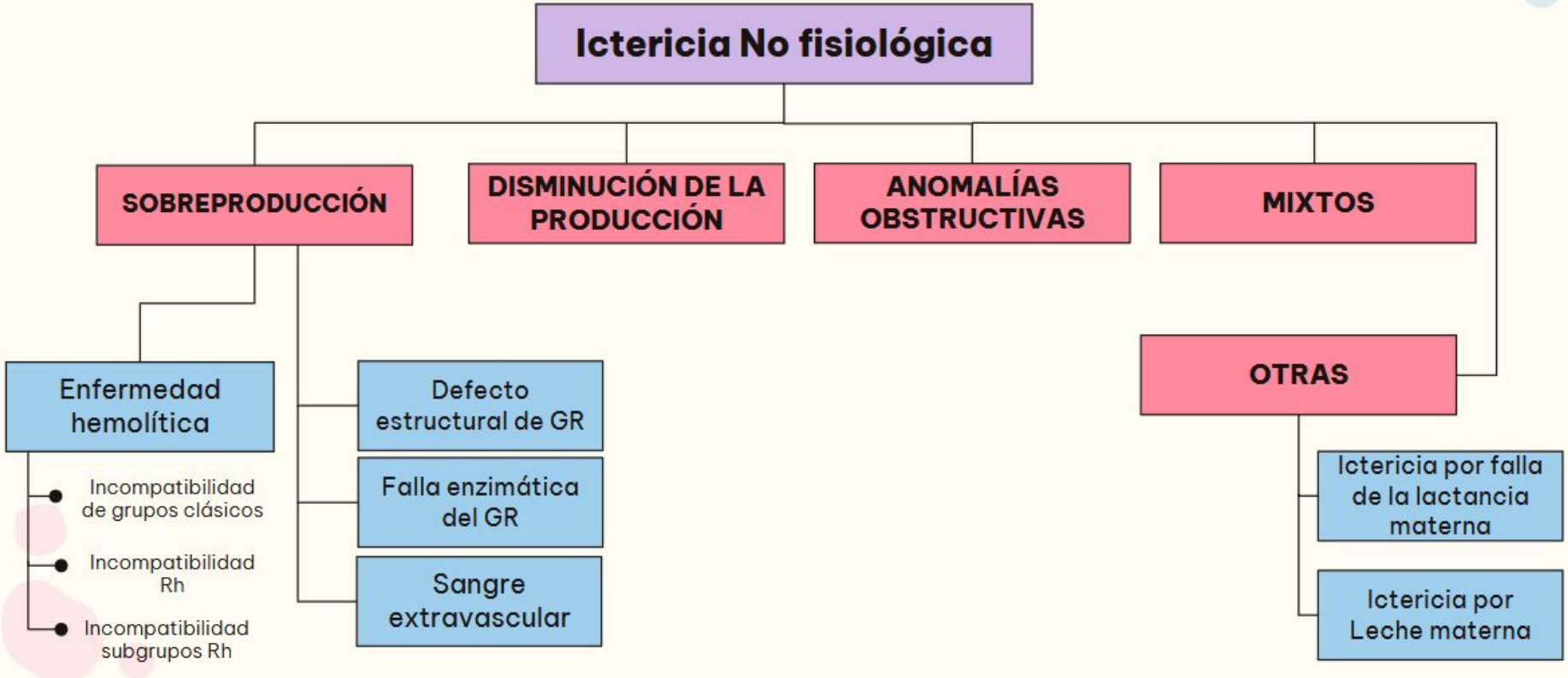
Duran más de una semana en RNT

Bilirrubinemia total >17 mg/dL

Tasa de incremento de BT >2 mg/dl/hora Cualquier aumento de la bilirrubina que requiere fototerapia

Signos de enfermedad subyacente (vómitos, letargo, dificultades en alimentación, baja excesiva de peso, apnea, taquipnea, alteración de la termorregulación)

Etiologias de ictericia no fisiológica



SOBREPRODUCCIÓN

Criterios para enfermedad hemolítica ABO

-HB indirecta durante las primeras 24 hrs de vida.
- Madre **O** y RN **A o B .**
- Esferocitosis en el frotis
-Aumento en recuento de reticulocitos

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA

Incompatibilidad grupo clásico (ABO)

Traspaso placentario de IgG anti A o anti B en madre O a un hijo A o B . Se manifiesta como como ictericia precoz, habitualmente sin compromiso fetal.
El 50% de los casos ocurren en el **primer hijo**.
El **TCD** puede ser (+) en el **30%** de los casos
No todos los RN con TCD (+) desarrollan HBR, ictericia precoz o hemólisis.

SOBREPRODUCCIÓN

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA

Incompatibilidad Rh

- Proteínas Rh son altamente antigénicas
- Pueden producir isoinmunización severa con **riesgo de hidrops fetal y muerte**
- **transplacentario de IgG antiRh.**
- **Test de coombs directo (+) en todo los casos**
- Inmunización materna madre Rh (-) :

a. Madre expuesta a antígeno D (previo al parto o intraparto)
b. Transfusión de GR Rh (+): abortos, transfusiones sanguíneas o procedimientos.
c. Sistema inmune materno forma IgG anti-D, produce hemólisis y anemia
d. Respuesta inmune más precoz y severa con futuros embarazos.

Signos clínicos
- Ictericia precoz
- Anemia (precoz o tardía)
- Hepatoesplenomegalia
- Trombocitopenia
- Colestasia

Profilaxis con inmunoglobulina anti-D RhoGAM

SOBREPRODUCCIÓN

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA

Incompatibilidad por subgrupos Rh

- Se conocen más de 100 antígenos
- Cobertura principalmente con RhoGAM
- Atención en subgrupos

a. Kell
b. Kidd
c. Lutheran
d. Anti-E

SOBREPRODUCCIÓN

Defecto estructural del GR	Falla enzimática del GR	Sangre extravascular
- Esferocitosis familiar - Eliptocitosis familiar - Picnocitosis infantil	- Déficit G6PD - Déficit piruvato kinasa - Déficit hexokinasa - Porfiria congénita eritropoiética	- Cefalohematoma (hematoma subdural o subgaleal) - Otros hematomas (suprearrenales, hepático) - Hemorragia pulmonar, intracraneanas.

DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN

Defecto congénito del metabolismo de la bilirrubina	Alteraciones metabólicas
- Polimorfismos del gen UG1TA1 (defectos en conjugación) - Sd. Gilbert - Crigler Najjar I – II - Lucey-Driscoll	- Galactosemia - Déficit alfa-1-antitripsina - Enfermedades de depósito

ANOMALÍAS OBSTRUCTIVAS

Bilirrubina directa >2 mg/dl o superior a 20% de BT

- Atresia vías biliares
- Síndrome de Dubin-Johnson y Rotor
- Quiste del colédoco

MIXTOS

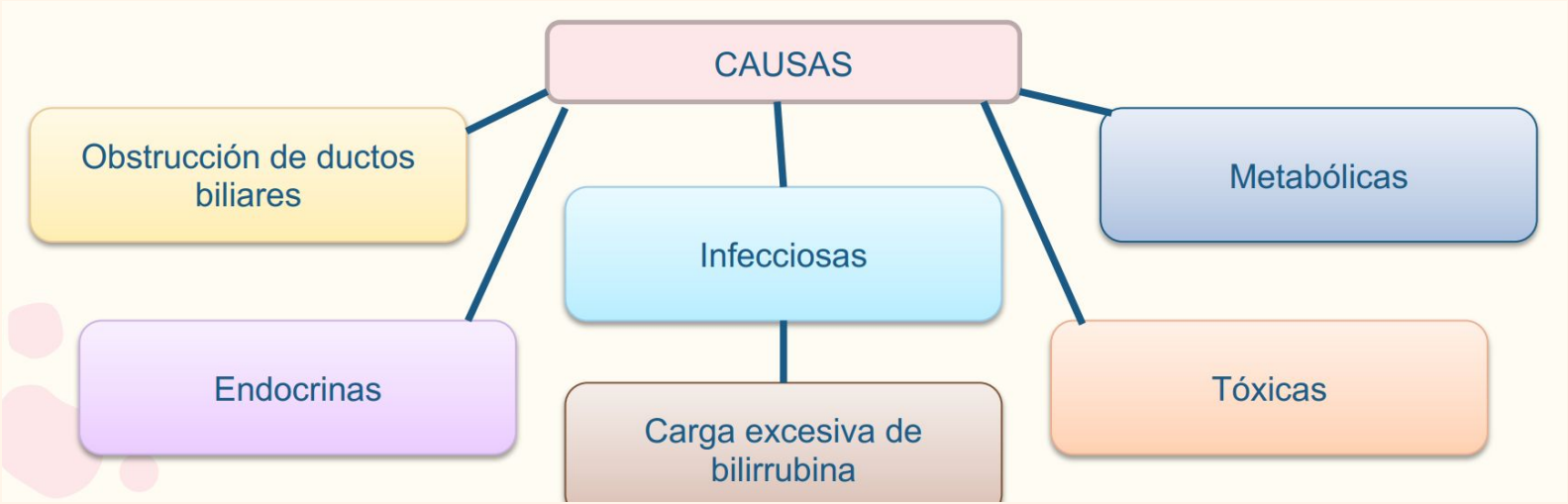
- Prematurez
- Sepsis bacteriana
- Infecciones prenatales
- Coagulación intravascular diseminada
- Sífilis
- Hepatitis

Otras

Ictericia por falla de la lactancia materna (precoz)	Ictericia por leche materna (tardía)
- Relacionado con la menor producción y menor frecuencia de tomas - Ocurre antes de los 5 días de vida - Se asocia a eliminación más lenta y aumento de la circulación enterohepática	- Puede tener **predisposición genética** - Frecuencia de 2.4% - Aparece **después de los 3 – 5 días**, el nivel máximo se alcanza a las 2 semanas de vida, incluso hacia la tercera semana - **Normalizándose de 3 a 12 semanas** - Puede alcanzar nivel altos hasta **20 – 30 mg/dl** - Si se interrumpe la lactancia disminuye en 48 hrs. - Leche materna con **actividad B-glucoronidasa** - Contiene **lipasa lipoproteica** que libera ác. Grasos que interferirían con la captación y conjugación de bilirrubina hepática

Hiperbilirrubinemia directa

La definición varía dependiendo del centro de salud, pero se considera **HBR directa > 2 mg/dl** o cuando es **>20% de la BT**



Toxicidad por Bilirrubina

Se produce principalmente por el paso al cerebro de bilirrubina libre, no unida a albúmina, causando apoptosis y/o necrosis.

Lugares donde tiene su efecto tóxico la Bilirrubina:

- Cerebelo
- Sustancia blanca
- Núcleo oculomotores y función auditiva
- Impregnación de núcleos basales

- BHE alterada
- Valor tóxico RNT >25 mg/dl
- RNPT en relación a EG

FACTORES DE RIESGO DE NEUROTOXICIDAD
Edad gestacional < a 38 sem, riesgo aumenta a menor edad gestacional
Albumina <3,0g/dl
Hemolisis isoinmune(Prueba de Antiglobulina directa positiva)
Deficiencia de G6PD u otras afecciones hemoliticas
Sepsis
Inestabilidad clínica significativa dentro de las 24hr previas.

Toxicidad por Bilirrubina

Encefalopatía aguda bilirrubínica (EAB) - Kernicterus

Manifestación clínica de la bilirrubina

- **Fase aguda:** signos precoces (inespecíficos) , mala succión, llanto agudo, hipotonía.
- **Fase intermedia:** hipertonía de músculos extensores, crisis oculógiras, irritabilidad, fiebre, convulsiones
- **Fase avanzada:** opistótonos, llanto débil o estridente, apnea, convulsiones o coma

→**Daño neuronal irreversible**→ **Encefalopatía Crónica** :

- Primer año de vida evolucionan con hipotonía, retraso del desarrollo psicomotor, alteraciones auditivas.
- Después del primer año se presenta Parálisis cerebral coreoatetoide con déficits neuromotores, hipoacusia sensorioneural, parálisis de la mirada vertical, displasia del esmalte dental

Búsqueda de factores de riesgo para desarrollar HBR significativa

Factores de riesgo
• Edad gestacional más baja (es decir, el riesgo aumenta con cada semana adicional menos de 40 semanas)
• Ictericia en las primeras 24 h después del nacimiento.
• Concentración de bilirrubina transcutánea (BTc) o bilirrubina sérica total (TSB) previa al alta cercana al umbral de fototerapia
• Hemólisis por cualquier causa, si se conoce o se sospecha, basándose en una tasa rápida de aumento de la TSB o la TcB de >0,3 mg/dL por hora en las primeras 24 h o >0,2 mg/dL por hora después.
• Fototerapia antes del alta
• Padre o hermano que requiere fototerapia o exanguinotransfusión.
• Antecedentes familiares o ascendencia genética que sugieran trastornos hereditarios de los glóbulos rojos, incluida la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

• Lactancia materna exclusiva con ingesta subóptima
• Hematoma del cuero cabelludo o hematomas importantes
• Síndrome de Down
• Bebé macrosómico de madre diabética

EXÁMENES DE LABORATORIO

Ictericia en las primeras 24 horas	-Bilirrubinemia total
Ictericia que parece excesiva para la edad, por ejemplo, una ictericia de palmas y plantas a los 2 días de vida	-Bilirrubinemia total
RN en quien la bilirrubina aumenta rápidamente sin explicación dada por la clínica o la historia	-Grupo y Rh -Test de Coombs directo -Frotis de serie roja con recuento de reticulocitos (descartar hemolisis y anormalidades estructurales de GR) -Bilirrubina diferenciada (descartar hiperbilirrubinemia de predominio directo) -Repetir bilirrubina cada 4, 6, 24 horas según nivel de bilirrubinemia -Estudio de G6PD según historia
Hiperbilirrubinemia directa	-Examen de orina (descartar infección urinaria) -Estudio de sepsis si hay clínica -Evaluar colestasia (transaminasas) -TORCH (toxoplasma, rubeola, citomegalovirus, sífilis congénita, etc.)
Hiperbilirrubinemia después de la tercera semana o si el niño se ve comprometido	-Bilirrubina diferenciada, si hay hiperbilirrubinemia directa se debe evaluar causas de colestasia -Revisar TSH/PKU o repetirlo (hipotiroidismo) -Pensar en galactosemia

Prevención

HEMOLISIS:
Se solicitará grupo y Rh con Test de Coombs directo a todo recién nacido en el Hospital de puerto Montt por punción directa o por sangre de cordón umbilical, especialmente hijos de madre Rh-.

LACTANCIA MATERNA: Se debe aconsejar a las madres que amamanten a sus RN **al menos 8-12 veces** al día durante los primeros días. Los RN que pierdan **más del 10%** de su peso deben ser derivados a médico y evaluación de lactancia. No se recomienda suplementar con agua o suero glucosado a los RN con LM no deshidratados.

CON ICTERICIA:

- **Anamnesis y examen físico** (considerar los factores de riesgo de hiperbilirrubinemia)
- Control a las **12 horas y previo al alta.** (el primer control debe tener bilirrubina conjugada, no conjugada y albumina)
- **Evaluar con curvas correspondientes a EG**, factores de neurotoxicidad y horas de vida para decidir tratamiento. (opcionalmente la aplicación BiliApp ® disponible en Play Store)
- Si se cuenta con **Bilirrubinometro transcutáneo** considerarlo como screening y realizar una **BST si su valor: >p75 en nomograma >15mg/dl <3mg/dl de rango de fototerapia**

Manejo de Hiperbilirrubinemia no

Pilares: Alimentación, fototerapia y exanguinotransfusión.

a. Previo al alta de puerperio cada RN debe ser evaluado por el riesgo de desarrollar HBR
b. Si fue dado de alta antes de las 72hrs, control pediátrico dentro de los siguientes 2 días
c. Fototerapia
d. Inmunoglobulina endovenosa
e. Exanguíneotransfusión

Fototerapia

Intervención inicial para tratar y prevenir HBR severa en RN asintomáticos

La BT disminuye en pocas horas del inicio de FTT
La velocidad de descenso se incrementa a mayor superficie expuesta

Mecanismo de acción

Fotoisomerización (lumirrubina) (Más importante)

Fotooxidación (menos importante)

La dosis de la fototerapia es la que determina la rapidez que actúe

- Distancia entre la luz y el RN
- Longitud de onda
- Intensidad de la luz (irradiancia)
- Superficie corporal expuesta

Distancia entre la luz y el RN

Se debe aumentar el **área de superficie cutánea** o aumentar la irradiación para llegar a una **intensidad mayor de 30 microwatts/cm2**

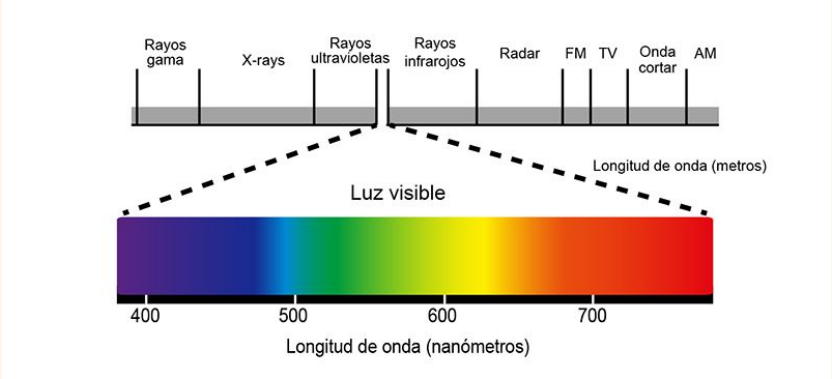
Se coloca a una distancia **de 15 cm del RN** (con protección ocular)

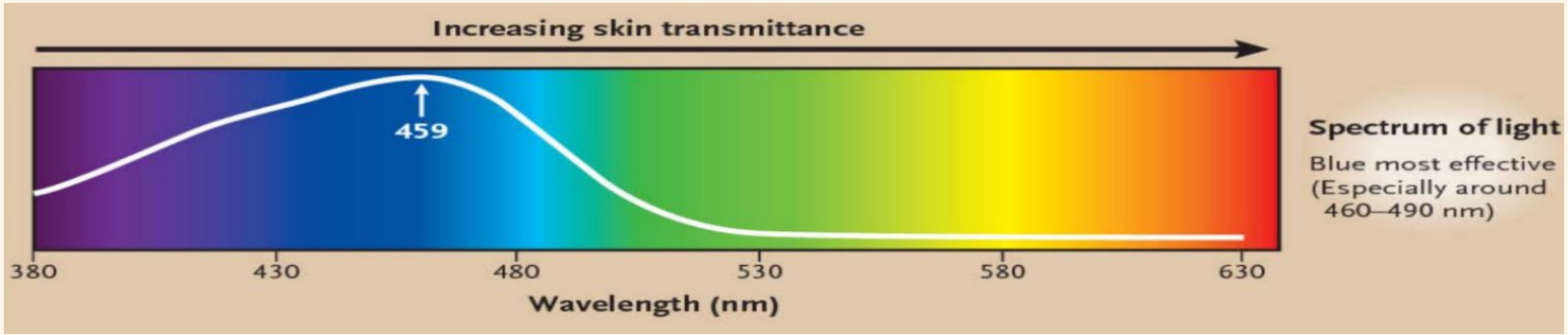
Si se administran entre **30 a 35 microwatts/cm2**, el nivel de bilirrubina puede disminuir **hasta 45% en un día.**

→ Cuando se utiliza la fototerapia intensiva se puede esperar una caída entre **0,5 mg y 1 mg/dl por hora** durante las primeras 4-8 horas de terapia

Longitud de onda

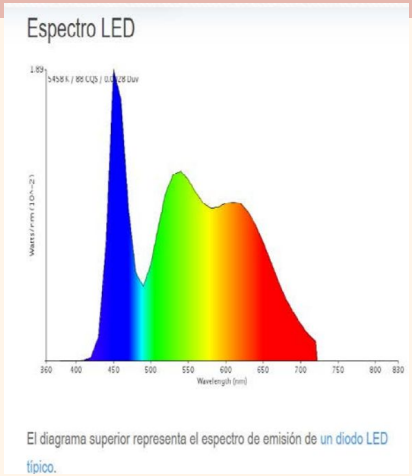
El espectro de absorbancia de la bilirrubina unida a albúmina se muestra superpuesto al espectro de la luz azul visible.
La transmitancia de la piel aumenta al aumentar la longitud de onda, las mejores longitudes de ondas para usar están en el **rango 460 – 490 nm.**





Irradiancia → Intensidad de la luz

Se refiere al número de fotones recibidos por centímetro cuadrado de superficie corporal expuesta.
Se cuantifica como uW/cm2.
Aumenta en la medida que la fuente de luz se acerque al paciente
Irradiancia para una fototerapia d**ebe ser igual o superior a 10 µW/cm2/nm**
Para fototerapia **intensiva** igual o superior a **30 µW/cm2/nm**



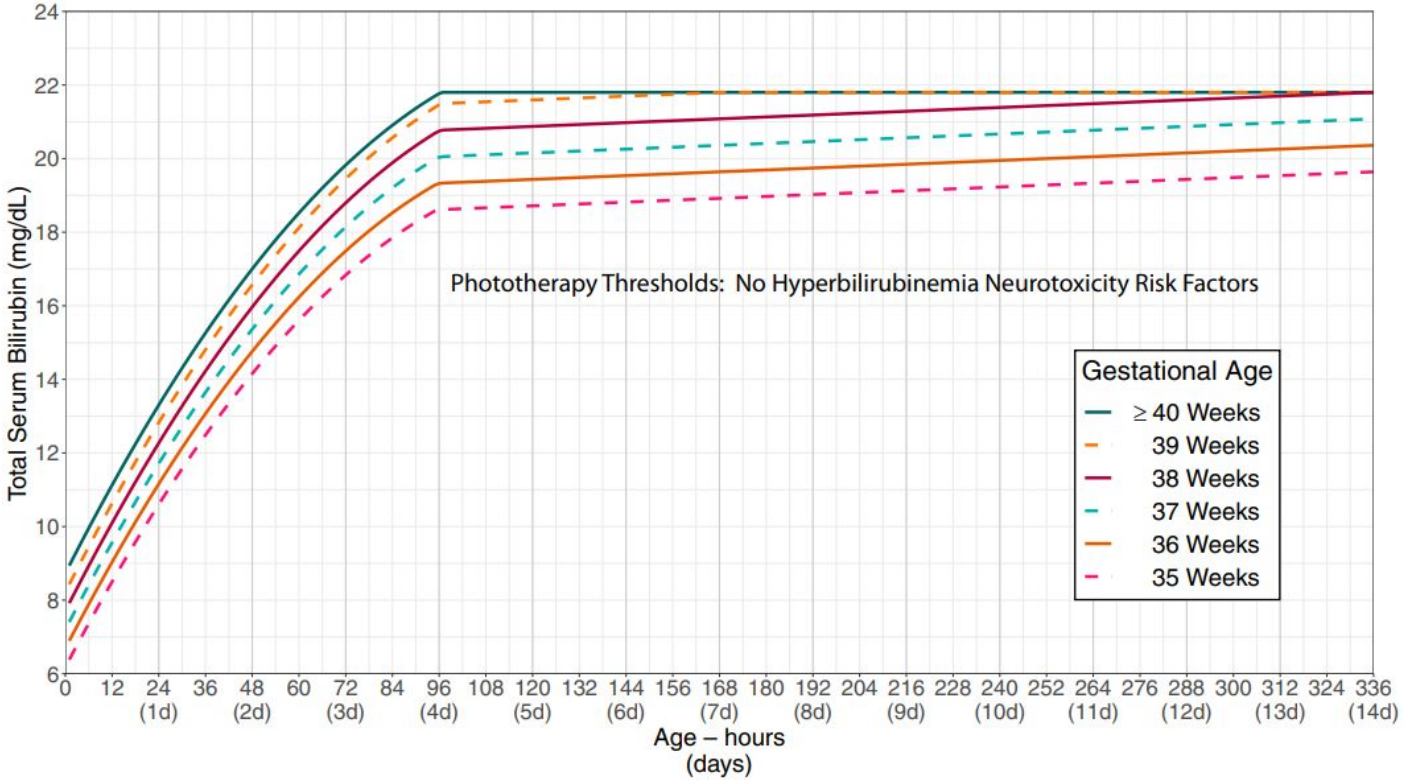
Radiómetros

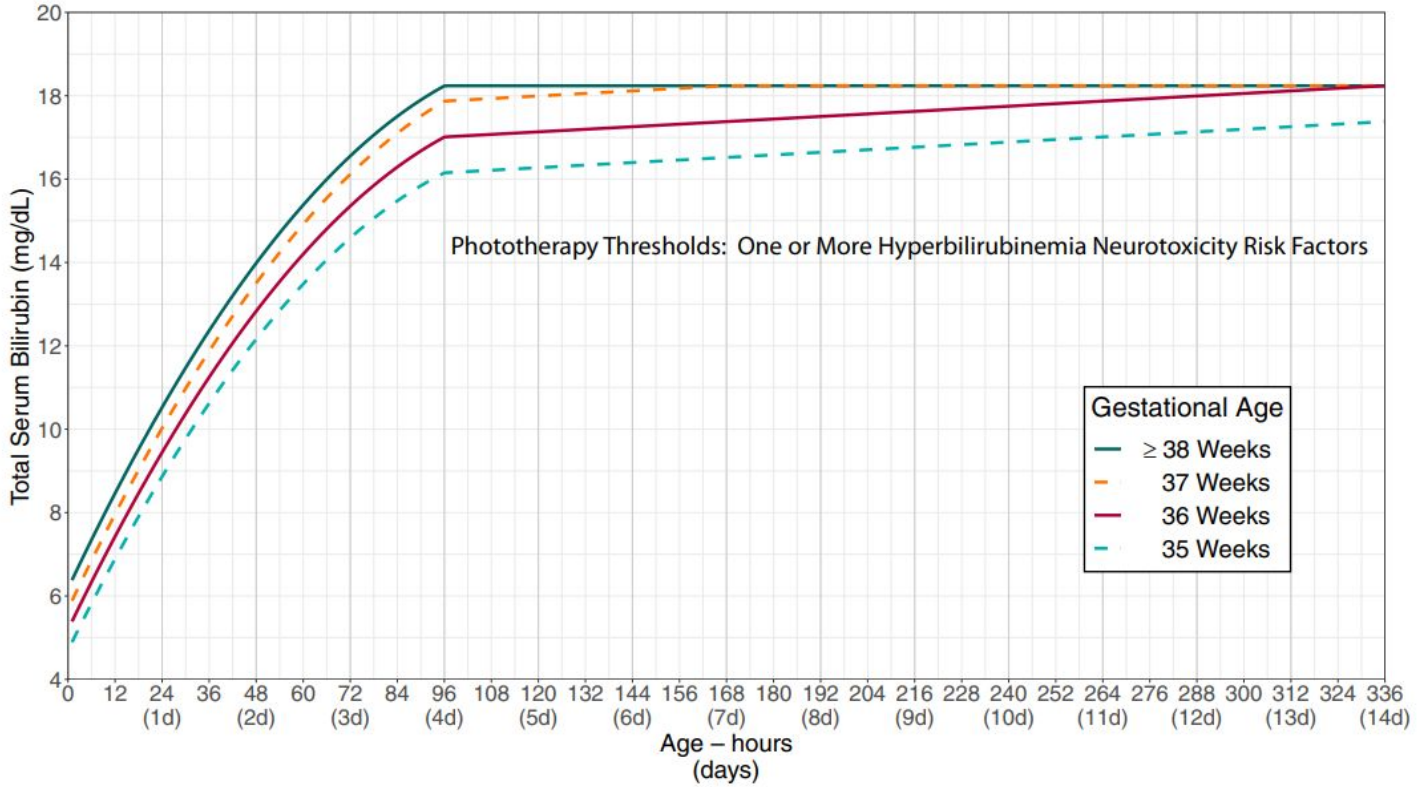
FOTOTERAPIA

Indicación: según curva de fototerapia de la AAP 2022 en RN con EG >35 sem

Factores de riesgo de neurotoxicidad

- Edad gestacional < 38 sem, riesgo aumenta a menor edad gestacional
- Albúmina < 3.0 g/dl
- Hemolisis isoinmune (prueba de antiglobulina directa postitiva)
- Deficiencia de G6PD y otras afecciones hemolíticas
- Sepsis
- Inestabilidad clínica significativa dentro de las 24hrs previas


Phototherapy Thresholds: No Hyperbilirubinemia Neurotoxicity Risk Factors
Total Serum Bilirubin (mg/dL)
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
0 12 24 36 48 60 72 84 96 108 120 132 144 156 168 180 192 204 216 228 240 252 264 276 288 300 312 324 336
(1d) (2d) (3d) (4d) (5d) (6d) (7d) (8d) (9d) (10d) (11d) (12d) (13d) (14d)
Age – hours
(days)
Gestational Age
≥ 40 Weeks
39 Weeks
38 Weeks
37 Weeks
36 Weeks
35 Weeks


Phototherapy Thresholds: One or More Hyperbilirubinemia Neurotoxicity Risk Factors
Total Serum Bilirubin (mg/dL)
20
18
16
14
12
10
8
6
4
0 12 24 36 48 60 72 84 96 108 120 132 144 156 168 180 192 204 216 228 240 252 264 276 288 300 312 324 336
(1d) (2d) (3d) (4d) (5d) (6d) (7d) (8d) (9d) (10d) (11d) (12d) (13d) (14d)
Age – hours
(days)
Gestational Age
≥ 38 Weeks
37 Weeks
36 Weeks
35 Weeks

Fototerapia

Complicaciones de la fototerapia

1. **Hipertermia o hipotermia:** se debe monitorizar la temperatura .
2. **Aumento de pérdidas insensibles:** medir diuresis
3. Alteraciones de las **deposiciones**
4. **Rash eritematosos**
5. El síndrome del **niño bronceado** ocurre en los RN con Hiperbilirrubinemia directa que han recibido FTT
6. **Daño retiniano**, se cubren los ojos en todos los RN que reciben FTT

¿Cuándo suspender? Una vez que la bilirrubina sérica haya descendido a un nivel de 2 mg/dl por debajo del umbral para inicio de fototerapia

Inmunoglobulina endovenosa

Se han utilizado en RN con enfermedad hemolítica por Rh o ABO, cuando la BT aumenta a pesar de fototerapia o dentro de 2-3mg/dl del nivel de ET, su uso permitiría reducir la necesidad de ET

Su mecanismo de acción sería ocupación de receptores Fc en macrófagos, disminuyendo la remoción de GR cubiertos por anticuerpos desde la circulación

Existe poca evidencia sobre su uso para disminuir la necesidad de ET, pero sugiere que los riesgos versus los beneficios de ambas terapias, favorece el uso de Ig EV.

La dosis es 0.5 – 1 gr/Kg en dos horas y repetir en 12 hrs si es necesario

No se recomienda su uso rutinario (riesgo de enterocolitis necrotizante)

Exanguineotransfusión

Procedimiento que se usa para **remover la bilirrubina cuando la FTT intensiva falla** en prevenir un aumento en niveles a **valores potencialmente tóxicos**

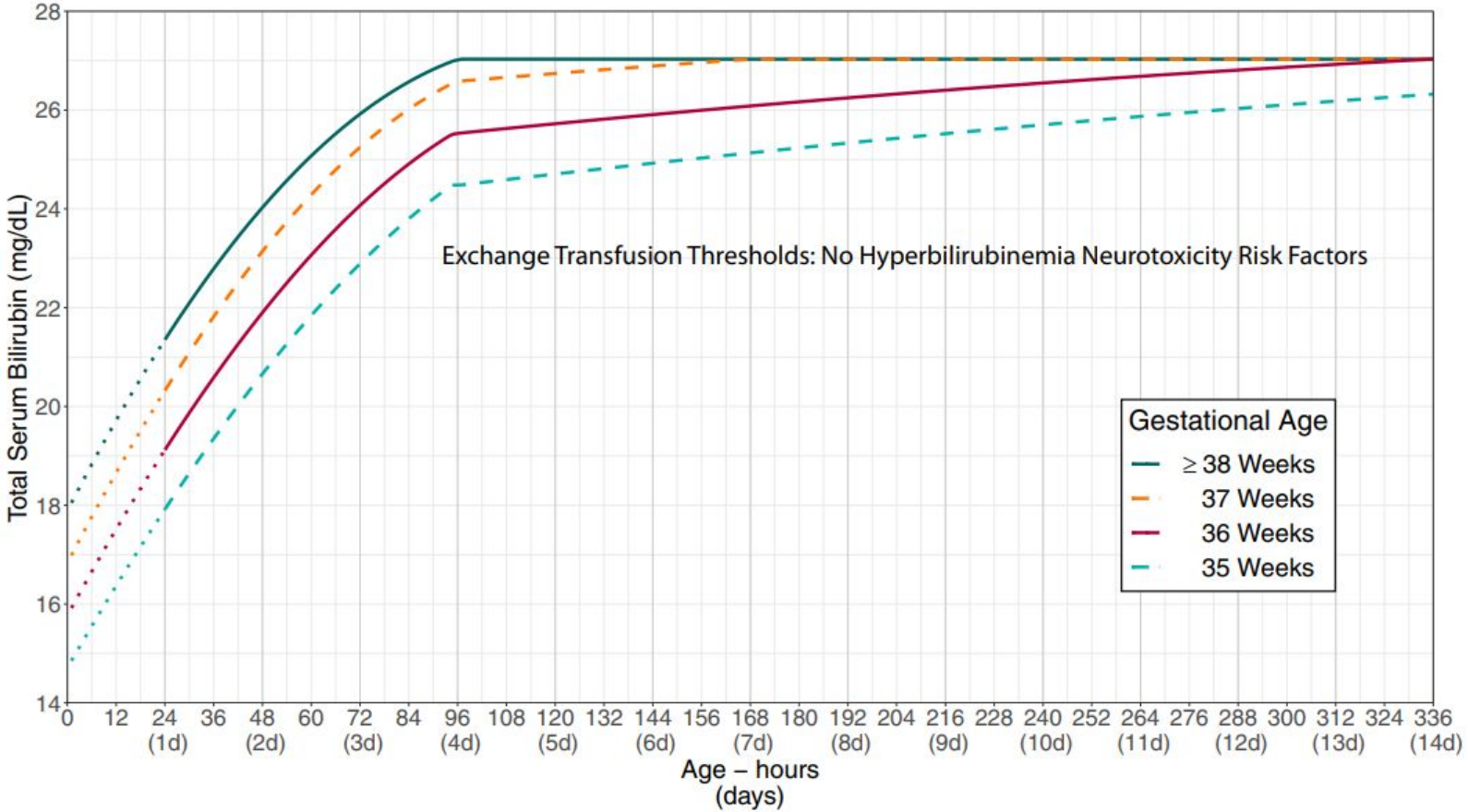
Mecanismo: Se remueve la bilirrubina y los anticuerpos de la circulación retirando alícuotas pequeñas de sangre del paciente y reemplazandola con sangre donada a través de uno o dos catéteres.

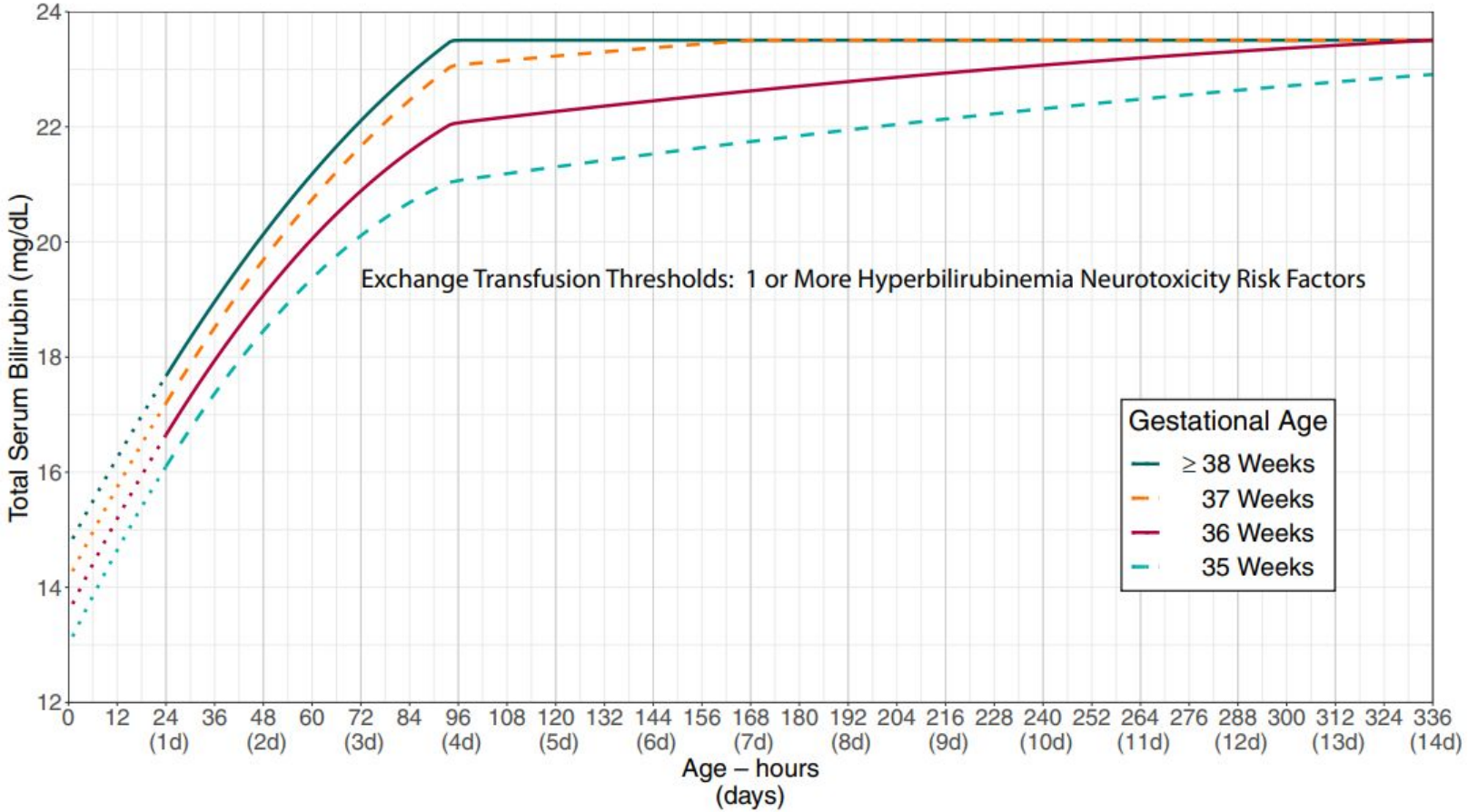
Permite retirar anticuerpos y GR sensibilizados y los reemplaza por GR de donante que carecen de antígeno sensibilizante (enfermedad hemolítica isoinmune)

– 85% de los GR circulantes.

Indicaciones

- Según curva de ET de la AAP 2022 en RN con EG >35 sem, que considera horas de vida y factores de riesgo
- Fracaso de la fototerapia intensiva
- Ascenso de bilirrubinemia es >0.5 mg/hr en las primeras 72 hrs
- Rn con signos de encefalopatía aguda por bilirrubina


Exchange Transfusion Thresholds: No Hyperbilirubinemia Neurotoxicity Risk Factors
Total Serum Bilirubin (mg/dL)
28
26
24
22
20
18
16
14
0 12 24 36 48 60 72 84 96 108 120 132 144 156 168 180 192 204 216 228 240 252 264 276 288 300 312 324 336
(1d) (2d) (3d) (4d) (5d) (6d) (7d) (8d) (9d) (10d) (11d) (12d) (13d) (14d)
Age – hours
(days)
Gestational Age
≥ 38 Weeks
37 Weeks
36 Weeks
35 Weeks

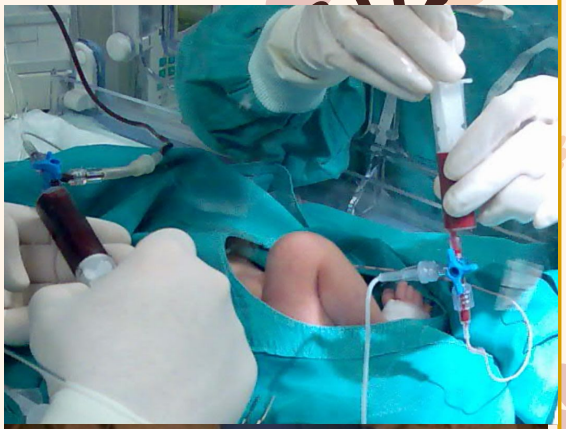

Exchange Transfusion Thresholds: 1 or More Hyperbilirubinemia Neurotoxicity Risk Factors
Total Serum Bilirubin (mg/dL)
24
22
20
18
16
14
12
Gestational Age
≥ 38 Weeks
37 Weeks
36 Weeks
35 Weeks
0 12 24 (1d) 36 48 (2d) 60 72 (3d) 84 96 (4d) 108 120 (5d) 132 144 (6d) 156 168 (7d) 180 192 (8d) 204 216 (9d) 228 240 (10d) 252 264 (11d) 276 288 (12d) 300 312 (13d) 324 336 (14d)
Age – hours
(days)

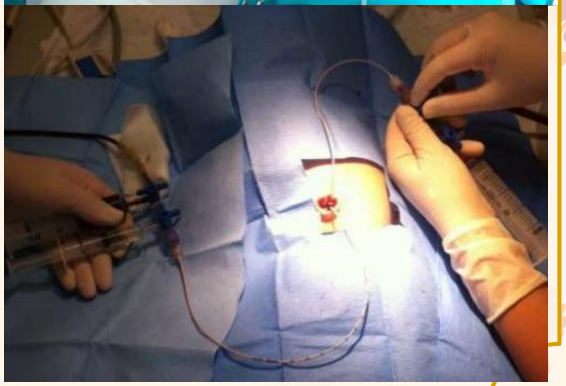
Exanguineotransfusión- ***Procedimiento***

1. Preparación del RN: colocar al RN en cuna radiante o incubadora si en prematuro. Monitorización cardíaca, saturación de oxígeno y presión arterial. Debe disponerse de personal y material para reanimación. Vía venosa disponible. Dispositivo de sujeción de brazos y piernas del RN. No alimentar al RN desde 3 horas antes de ET. De ser posible instalar SNG/SOG para vaciamiento gástrico. Asegurarse que RN esté estable para realizar el procedimiento

2. Instrumental: adecuado para cateterizar, gasas, jeringas de 5, 10 y 20 ml (dos de cada uno), llaves de 3 pasos (al menos dos), catéter umbilical, bajada de suero, receptáculo para desechos

3. Se utiliza sangre fresca o reconstituida (citrato – fosfato – dextrosa – anticoagulada). La unidad es reconstituida para tener hematocrito entre 50 y 55%. Se entibia hasta 37°C





Exanguineotransfusión- ***Tecnica***

1. Extracción- inyección a través de inserción de catéter en vena umbilical
2. Isovolumétrica: extracción simultánea de sangre de arteria umbilical e introducción de sangre nueva en vena umbilical.
3. La sangre se elimina en alícuotas, de acuerdo a peso de RN
4. Duración promedio entre 1 – 2 horas.
5. Gluconato de calcio 10% (1ml) lento cada 100 ml de recambio, para evitar hipocalcemia
6. Medir Bt pre y post ET: post ET el valor de BT se espera sea la mitad del valor de Bt pre ET. 30 a 60 minutos después, la BT vuelve a 2/3 valores de los preET.
7. Fototerapia continua post ET para evitar “rebote” y medir BT cada 4 horas post ET, y luego , cada 12 a 24 horas hasta que los niveles bajen lo suficiente para descontinuar la FTT

Conclusiones

- Siempre evaluar **factores de riesgo** en todo RN antes del alta.
- Ictericia **antes de las 24 horas NUNCA** es fisiológica y siempre debe evaluarse.
- **NO** existe correlación entre evaluación visual y nivel de BT.
- Siempre pedir bilirrubinemia ante la duda.
- Dentro de las causas, siempre tener presente a la enfermedad hemolítica del recién nacido, tanto autoinmune como no autoinmune, y pedir los exámenes pertinentes.

Referencias

● American Academy of Pediatrics. (2004). Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant. Pediatrics, 114(1), 297-316. https://doi.org/10.1542/peds.114.1.297

● American Academy of Pediatrics. (2022). Clinical practice guideline: Revision: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics, 150(3). https://doi.org/10.1542/peds.2022-058859

● Amaro, S. (2024, mayo). Como manejamos la hiperbilirrubinemia [Presentación en una reunión clínica]. Servicio de Neonatología, Hospital de Puerto Montt, Chile.Disponible en: http://www.neopuertomontt.com/ReunionesClinicas/hiperbilirrubinemia.pptx_Amaro.pdf

● González, A., Molina, A., & Toso, P. (2018). Capítulo 57: Hiperbilirrubinemia neonatal. En J. Tapia & Á. González (Eds.), Neonatología (4ª ed., pp. 493-506). Editorial Mediterráneo.

● Peña, A., & Carvajal, F. (2020). Capítulo 44: Hiperbilirrubinemia neonatal. En F. Arat, y cols. (Eds.), Guías de práctica clínica: Unidad de paciente crítico neonatal (5ª ed., pp. 304-317). Hospital San Juan de Dios de La Serena. Disponible en: http://www.manuelosses.cl/Guias/Guias%20La%20Serena%202020.pdf

● Sehlke, P. (2020). Hiperbilirrubinemia. En H. Salvo, A. Ríos, J. Flores, & C. Sánchez (Eds.), Guías clínicas de neonatología (pp. 139-152). Servicio de neonatología, Hospital Santiago Oriente - Dr. Luis Tisné Brousse. Disponible en: http://www.manuelosses.cl/BNN/Guias%20clinicas%20de%20neonatologia.pdf