

NOTA CLÍNICA



Gac Med Bilbao. 2016;113(2):61-66

Sangre total reconstituida “vieja”, como alternativa de uso en exanguineotransfusión en enfermedad hemolítica del recién nacido

Bonifacio Caballero-Noguéz^a, Eduardo Rodríguez-Bucheli Jiménez^b, Cynthia Cahuantzi-Jacobo^b, Antonio Méndez Durán^c, José Daniel Caballero-Flores^d

(a) *Pediatra-Neonatólogo, Hospital Pediátrico de Peralvillo, Secretaría de Salud del Distrito Federal, México, D. F., México. Coordinador de Programas Médicos de la División de Ginec Obstetricia y Atención Perinatal. Dirección de Prestaciones Médicas, Instituto Mexicano del Seguro Social. México*

(b) *Pediatra, Hospital Pediátrico de Peralvillo, Secretaría de Salud del Distrito Federal, México, D. F., México*

(c) *Nefrólogo, Coordinador de Programas Médicos de la División de Hospitales de Segundo Nivel. Dirección de Prestaciones Médicas. Instituto Mexicano del Seguro Social. México*

(d) *Estudiante de la carrera de Médico Cirujano, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México*

Recibido el 18 de mayo de 2016; aceptado el 1 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Exanguinotransfusión.
Enfermedad hemolítica.
Hiperbilirubinemia.
Encefalopatía.

Resumen:

Las cifras de bilirrubina sérica total en el recién nacido de 35 semanas o más de gestación son superiores a 25 mg/dL, se considerará una emergencia médica, por lo que la exanguinotransfusión deberá realizarse de manera inmediata. Esta debe ser realizada solamente por personal capacitado en la unidad de cuidados intensivos, evaluando siempre los beneficios frente a los riesgos. Se recomienda que este procedimiento se lleve a cabo con sangre total reconstituida, donde el concentrado eritrocitario tenga una vigencia menor a cinco días después de la fecha de su extracción. Se reporta el caso de un recién nacido de 40.4 semanas de edad gestacional con enfermedad hemolítica por incompatibilidad a grupo sanguíneo ABO al que se le realizó una exanguinotransfusión utilizando sangre total reconstituida con un concentrado eritrocitario de 30 días posteriores de la fecha de extracción.

© 2016 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Exchange transfusion.
Hemolytic disease.
Hyperbilirubinemia.
Encephalopathy.

Total reconstituted blood “old” as an alternative use in exchange transfusion newborn hemolytic disease

Abstract:

The total in blood of bilirubin in newborns of 35 weeks gestation or more is in greater than 25 mg/dL, it is considered a medical emergency and the exchange transfusion

should be performed immediately. This should only be performed by trained personnel in the intensive care unit, always weighing the benefits against the risks. The case of a new born of 40.4 weeks of age gestation is informed with ABO hemolytic disease treatment with exchange transfusion with used old reconstituted blood of 30 days. The exchange transfusion is a procedure with high morbidity and mortality in the management of the hemolytic disease in the new born. To minimize the complications mainly of metabolic type it is recommended when used fresh (< 7 days old) reconstituted blood. The case of a new born of 40.1 weeks of age gestation is informed with Rh hemolytic disease treatment with exchange transfusion with used old reconstituted blood of 30 days.

© 2016 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

La hiperbilirrubinemia en el recién nacido, sin el tratamiento oportuno puede provocar daño neurológico irreversible. A los recién nacidos que se les realizan potenciales evocados del tallo cerebral con niveles elevados de bilirrubina total sérica muestran anormalidades¹⁻³. La encefalopatía aguda secundaria a bilirrubina también es llamada “Kernicterus” ha disminuido en los últimos años⁴.

La exanguinotransfusión (ET) es un procedimiento que se lleva a cabo para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia severa, sobre todo por enfermedad hemolítica aguda tanto por isoimmunización a grupo sanguíneo ABO o Rh en el recién nacido, para evitar la encefalopatía secundaria a hiperbilirrubinemia. Para disminuir las complicaciones relacionadas por la ET, se emplea sangre total reconstituida, con un concentrado eritrocitario (CE) menor a 5 días de extracción.

Este reporte presenta el caso de un recién nacido de término con hiperbilirrubinemia severa por enfermedad hemolítica debida a incompatibilidad por grupo sanguíneo ABO, al cual se le realizó una ET con sangre total reconstituida con un CE de 30 días de extracción.

Caso clínico

Se trató de un recién nacido del género masculino, de 40.4 semanas de edad gestacional por fecha de última menstruación, con peso al nacer de 2 700 g, obtenido por vía abdominal mediante operación cesárea. Madre de 21 años de edad, grupo sanguíneo O Rh positivo, producto deseado, procede de la G-II, P-0, A-0, C-I periodo intergenésico de 2 años, 7 consultas prenatales, se realizaron 3 ultrasonidos referidos como normales. Hijo previo con antecedente de ictericia en la etapa neonatal. Alimentación al seno materno a libre demanda, complementada con fórmula láctea artificial. Al cuarto día de vida extrauterina es enviado al servicio de urgencias por presentar tinte icterico, que inicio desde el segundo día de vida extrauterina, rechazo a la ingesta, fiebre no cuantificada y movimientos anormales referidos como “temblores”. La exploración física de ingreso mostró: perímetro cefálico de 35 cm, perímetro torácico de 33.5 cm, perímetro abdominal de 31 cm, pie de 8 cm, perímetro biparietal de 9 cm, talla 50 cm, temperatura 37.8 °C. Coloración icterica generalizada de piel y tegumentos

(Kramer IV), con datos de deshidratación moderada, con frecuencia cardiaca de 160 por minuto, frecuencia respiratoria de 67 por minuto. Abdomen globoso con borde hepático inferior a 2-2-3 cm por debajo del reborde costal derecho, con peristalsis ausente, extremidades con llenado capilar de 3 segundos. Se inició reposición hídrica con soluciones intravenosas. Los exámenes de laboratorio reportaron: hemoglobina 13.5 g/dL, hematocrito 41.3%, leucocitos 15,700 mm³, Plaquetas 287,000 mm³, no se cuantificó la cifra de reticulocitos. La glucosa sérica fue de 78 mg/dL, creatinina 0.1 mg/dL, urea 31 mg/dL; los electrolitos séricos fueron Na 154 mEq/L, K 4.1 mEq/L, Cl 105 mEq/L, Ca 6.7 mg/dL (iónico 0.39) bilirrubina sérica total (BST) 42.6 mg/dL, bilirrubina indirecta (BI) 40.8 mg/dL, bilirrubina directa (BD) 1.8 mg/dL, grupo sanguíneo A Rh positivo, Coombs directo negativo. Se solicitó sangre total reconstituida para realizar la ET, a los bancos de sangre de la red hospitalaria de apoyo. Se informó que únicamente se tenía disponible un CE compatible de 30 días de extracción. Por los valores de la BST y BI reportados se decidió realizar la ET, empleando la sangre total reconstituida con el CE disponible. La ET se realizó a través de un catéter colocado por venodisección en la vena yugular interna derecha, calculada a doble volumen de recambio (160 cm³/kg), con el CE diluido en plasma en una solución con anticoagulante de dextrosa citrato; con alícuotas de 10 cm³. No se suministró albúmina previamente o adicional al procedimiento. Se aplicó de manera intravenosa gluconato de calcio al 10%, 100 mg diluidos en 1 cm³ de solución de agua estéril por cada 100 cm³ de sangre intercambiada. La duración para realizar la ET fue de 80 minutos; se realizaron 40 recambios (alícuotas de 10 cm³) de 43 programados, por haber sido insuficiente la cantidad de sangre. Se decidió tomar además de las muestras sanguíneas habituales para este procedimiento, muestras para determinar la cifra de potasio sérico al inicio de la ET, como de la sangre empleada contenida en la bolsa, así como cada cinco recambios (50 cm³) y al término de la misma. El procedimiento se realizó con la autorización y la firma del consentimiento bajo información por parte de los padres. Las cifras de hemoglobina, plaquetas, bilirrubinas totales, fracciones y electrolitos (Na, K, Ca, Mg), antes, después de la ET como de la sangre empleada se muestran en la tabla I.

No se presentaron complicaciones durante el procedimiento, el neonato continuó con fototerapia intensiva al término de la ET. A las 24 horas los valores de BI fueron de 22.6 mg/dL, Na 144 mEq/L, K 4.4 mEq/L. Se transfundió CE en el segundo día posterior a la ET. Al tercer día los reportes de laboratorio fueron hemoglobina de 10.8, hematocrito 32%, leucocitos de 14 200, neutrófilos de 50.5%, linfocitos 26.7%, plaquetas de 144,000, BST 12.2 mg/dL, BI 10.2 mg/dL, BD 2.0 mg/dL. Se suspendió la fototerapia. Se realizó tamiz auditivo con oído derecho 0/8 (sin clara respuesta), oído izquierdo 8/8 (normal). Se egresó al décimo quinto día, con seguimiento en la consulta externa del servicio de pediatría, estimulación temprana, neurología y envío para realización de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral.

Discusión

El recién nacido de este caso había ingresado en el hospital materno donde nació días previos, estaba siendo alimentado con leche materna y formula artificial para recién nacidos de término, al cuarto día tuvo niveles muy elevados de BTS, con riesgo potencial de desarrollar encefalopatía por bilirrubina o Kernicterus. La hiperbilirrubinemia por enfermedad hemolítica continúa siendo una causa frecuente que afecta al recién nacido en la primera semana posterior al nacimiento. La prevención de la encefalopatía por bilirrubina se sustenta en la vigilancia estrecha de todo aquel neonato que tenga factores de riesgo para desarrollar una hiperbilirrubinemia significativa. La fototerapia intensiva debe ser considerada

como un tratamiento de urgencia en todo aquel recién nacido con ictericia importante y no debe esperarse a tener los resultados de BST para iniciarla en estos casos. También sirve como medida terapéutica inicial mientras se espera la sangre en caso de que el paciente vaya a ser sometido a una ET. La ET se realizará cuando los niveles séricos de bilirrubinas se encuentren en zona de alto riesgo o zona crítica para provocar lesión encefálica, considerando la edad gestacional y las horas de vida extrauterina^{5,6}. Se recomienda que la sangre total reconstituida, sea lo más fresca posible para evitar pérdida de factores de coagulación, acumulación de potasio, disminución de las plaquetas y deterioro de los glóbulos rojos. En su defecto, sangre reconstituida y lavada de acuerdo a técnicas modernas, con el hematocrito no menor a 52% y evitar el empleo de cualquier sangre después de 7 días.

La aplicación de inmunoglobulina intravenosa cuando existe incompatibilidad sanguínea a sistema ABO, Rh u otros subgrupos que causan hiperbilirrubinemia severa de tipo hemolítico en el recién nacido ha demostrado que reduce la necesidad de realizar la ET. En este caso no se aplicó inmunoglobulina por no contar con este recurso en el hospital⁷. Aunque existen trabajos que demuestran una reducción significativa de la necesidad de realizar ET en aquellos recién nacidos tratados con inmunoglobulina intravenosa, la aplicabilidad de los resultados hasta la fecha es limitada. El número de estudios y recién nacidos incluidos es pequeño y ninguno de los estudios ha sido de alta calidad metodológica. Se

Tabla I.
Valores de hemoglobina, plaquetas bilirrubinas y electrolitos (Na, K, Ca), previos y posteriores a la exanguinotransfusión y de la sangre empleada.

Parámetros	Valores previos	Valores posteriores	Valores de la bolsa de sangre empleada
Hemoglobina (Hb) g/dL	13.5	9.6	13.3
Leucocitos mm ³	15 700	10 200	468
Plaquetas mm ³	287 000	90 000	1 020
Bilirrubina sérica total mg/dL	42.6	23.4	1.4
Bilirrubina indirecta mg/dL	40.8	22.1	1.2
Bilirrubina directa mg/dL	1.8	1.3	0.2
Sodio (Na) mEq/L	154	139	148
Potasio (K) mEq/L	4.1	4.6	10.9
Calcio (Ca) mEq/L	6.7	8.8	ND

ND= no determinada

necesitan estudios adicionales bien diseñados antes de que se pueda recomendar el uso sistemático de la inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia por enfermedad hemolítica isoimmune. Hsia y cols, en el año de 1952 reportó que el 50% de los recién nacidos con diagnóstico de eritroblastosis fetal que tuvieron niveles séricos de bilirrubina total ≥ 30 mg/dL presentaron encefalopatía hiperbilirrubinémica⁸. La incidencia de encefalopatía secundaria a hiperbilirrubinemia se encuentra entre 1 en 100 000 a 1 en 1 000 000 recién nacidos que superen los niveles de bilirrubina sérica total ≥ 20 mg/dL, con un 10% de mortalidad y una morbilidad del 70% en los niños que sobreviven⁹. La enfermedad hemolítica en el recién nacido tiene una baja incidencia sobre todo en países con un sistema de salud bien consolidado, sin embargo continua siendo un problema de salud en aquellos países considerados en vías de desarrollo. La incompatibilidad a sistema sanguíneo ABO continua siendo la causa más frecuente de enfermedad hemolítica en países industrializados. La ET en el siglo pasado fue un procedimiento común, realizado básicamente en los recién nacidos con enfermedad hemolítica severa por isoimmunización a Rh. Hoy el número de recién nacidos que llegan a requerir ET es mucho menor y en muchas UCIN solamente se realizan unos cuantos procedimientos en el transcurso de un año¹⁰. La ET está indicada para evitar la neurotoxicidad por bilirrubina cuando otras medidas terapéuticas no resultan ser suficientes. Las secuelas de tipo neurológico se presentan entre un 5 a 10% de los sobrevivientes¹¹. La morbilidad y mortalidad relacionada con la ET se debe a las enfermedades de base que presenta el recién nacido y solo unos cuantos casos se considerarán directamente asociados a la realización del procedimiento¹². La enfermedad huésped versus injerto complicación rara pero fatal que ocurre en algunos pacientes por la transfusión de hemoderivados, por lo que la ET es un factor de riesgo potencial¹³. Los valores de bilirrubina en sangre para llevar a cabo una ET que estableció la Academia Americana de Pediatría redujeron el número de recién nacidos de 35 semanas o más de gestación que pudieran ser sometidos a este procedimiento¹⁴. Con estos criterios varios países redujeron el porcentaje de ET del 8.2% al 2.7%, aunque las causas para llevar a cabo este procedimiento actualmente ya no están relacionadas por la enfermedad hemolítica debida a incompatibilidad a Rh o grupo ABO¹⁵. Los riesgos asociados a la ET son bajos en recién nacidos de término, en reportes sobre eventos adversos durante o al término de este procedimiento, estos ocurrieron de 3 a 4 casos por cada 1 000 ET realizadas^{16, 17}. Los criterios considerados aun a principios de este siglo para realizar la ET se relacionaban con la presencia de anemia severa (<11 g/dL), valores de bilirrubina en sangre del cordón por arriba de >4.5 mg/dL, el incremento horario de los niveles de bilirrubina en sangre de 1 mg/dL/h y en algunas instituciones incrementos de 0.5 mg/dL/h. El nivel de bilirrubina sérica que justificó el incremento de la ET en recién nacidos con enfermedad hemolítica fue el de 20 mg/dL. El apego estricto a este valor de bilirrubina sobre

todo la fracción indirecta ≥ 20 mg/dL se le llamó vigintifobia, miedo al 20¹⁸. En el caso que se presenta se decidió realizar la ET con una sangre total reconstituida con un CE de 30 días de extracción, porque era la única disponible. Se valoró el riesgo versus beneficio al utilizar una sangre reconstituida con un CE más "viejo". Para minimizar el riesgo de complicaciones de la ET se recomendó en lo posible utilizar sangre total reconstituida con un CE idealmente menor a 3 días de extracción¹⁹. Algunas instituciones hospitalarias recomiendan el empleo de CE para reconstituir la sangre sea menor a 7 días de extracción. En México para minimizar el riesgo de hiperkalemia se recomienda que el CE con que se realice la reconstitución deba ser menor a cinco días de extracción²⁰. La ET es un procedimiento utilizado con éxito, con la finalidad de disminuir los niveles de BST del espacio intravascular, para eliminar eritrocitos sensibilizados con anticuerpos y para tratar de extraer al mismo tiempo dichos anticuerpos. Se decidió realizar la ET en el caso que aquí se describe, debido a los niveles elevados de bilirrubina (42.6 mg/dL) y los factores de riesgo con los que cursó el paciente para el desarrollo de encefalopatía por bilirrubina. Dentro de las complicaciones asociadas con la ET están las alteraciones hemodinámicas, cardiovasculares, hematológicas, infecciosas, inmunológicas y metabólicas como la hiperkalemia^{21, 22}; en este caso no existió evidencia de algún evento adverso de tipo metabólico asociado con las cifras de potasio, durante o posterior a la realización de la ET. Ya que el valor previo de 4.1 mEq/L solo se incrementó a 4.6 mEq/L al terminar el procedimiento, a pesar que el valor del mismo en la bolsa era de 10.9 mEq/L. Esto resulta significativo, ya que teóricamente la hemólisis que se presenta en los eritrocitos de la sangre almacenada incrementa notoriamente con el paso de los días. Otra circunstancia a considerar es que la sangre reconstituida utilizada en este caso contenía citrato-fosfato-dextrosa como anticoagulante. Se presentaron cambios significativos en los valores reportados para el sodio y calcio al inicio y como al término de la ET. La experiencia para realizar la ET ha disminuido en muchos países. Este procedimiento poco a poco se dejará de realizar por el avance y mejora de nuevos tratamientos que intervienen en el metabolismo de la bilirrubina²³⁻²⁷. Sin embargo la ET deberá ser considerada en todo aquel recién nacido con niveles séricos de bilirrubina elevados de acuerdo a su edad gestacional, horas de vida extrauterina, con factores de riesgo de producir encefalopatía²⁸. Las guías de referencia deben ser utilizadas solo como referencia, individualizando el manejo en cada recién nacido^{29, 30}.

El pronóstico en el desarrollo neurológico del recién nacido, estará íntimamente relacionado con los niveles séricos de BST, factores asociados que incrementen el riesgo de neurotoxicidad, por lo que se sugiere un manejo agresivo, con el empleo de fármacos, fototerapia intensiva y la realización de la exanguineotransfusión con sangre total no necesariamente con CE menor a cinco días de extracción.

Este trabajo tiene como finalidad romper con un paradigma y solo en condiciones "excepcionales", para re-

alizar la ET si con ello se logra evitar el daño neurológico secundario por la hiperbilirrubinemia.

Solo existe a la fecha un caso reportado en la literatura médica, por enfermedad hemolítica debida a incompatibilidad por Rh, donde se empleó en CE mayor a cinco días de extracción para realización de una ET³¹.

En México la donación de sangre es altruista, la cultura de la donación aún no es un proceso que se encuentre bien consolidado. Sin embargo la gran necesidad de los distintos derivados sanguíneos tiene una alta demanda, para una población calculada cercana a los 25 millones de habitantes en la ciudad de México y sus áreas conurbadas, lo que explica por qué en ocasiones, no se tengan reserva suficiente en los bancos de sangre de las unidades hospitalarias.

Agradecimientos

Damos las gracias a los padres del paciente por su cooperación y consentimiento. También reconocemos y agradecemos al personal de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Pediátrico de Peralvillo de la Secretaría de Salud del Gobierno del Distrito Federal, donde este niño fue tratado y al diseñador gráfico Francisca Nayely Caballero Noguéz por su ayuda en la transcripción de este manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

Bibliografía

- Sharma P, Chhangani NP, Meena KR, Jora R, Sharma N, Gupta BD. Brainstem evoked response audiometry (BERA) in neonates with hyperbilirrubinemia. *Indian J Pediatr*. 2006;73:413-416.
- Tan KL, Skurr BA, Yip YY. Phototherapy and the brain-stem auditory evoked response in neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr*. 1992;120: 306-308.
- Sabatino G, Verrotti A, Ramenghi LA, et al. Newborns with hiperbilirrubinemia: usefulness of brainstem auditory response evaluation. *Neurophysiol Clin*. 1996;26:363-368.
- Hansen. TW. Kernicterus: an international perspective. *Semin Neonatol*. 2002;7:103-109.
- Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103:6-14.
- Bertini G, Dani C, Pezzati M, Rubaltelli FF. Prevention of bilirubin encephalopathy. *Biol Neonate*. 2001;79:219-223.
- Alcock GS, Liley H. Infusión de inmunoglobulina para la ictericia hemolítica isoimmune en neonatos. *Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas* 2007, Número 4: CD003313. DOI: 10.1002/14651858.CD003313.
- Hsia D, Allen F, Cellis S, Diamond I. Erythroblastosis fetalis. VIII. Studies of serum bilirubin in relation to kernicterus. *N Engl J Med*. 1952;247: 668-671.
- Ip S, Lau J, Chung M, Kulig J, Sege R, Glick S; et al. Hyperbilirubinemia and Kernicterus: 50 years later. *Pediatrics*. 2004;114:263-264.
- Petrova A, Mehta R, Birchwood G, Ostfeld B, Hegyi T. Management of neonatal hyperbilirubinemia: Pediatricians' practices and educational needs. *BMC Pediatrics* 2006;6 DOI: 10.1186/1471-2431-6-6.
- Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S; et al. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2004;114:130-153.
- Weisz B, Belson A, Milbauer B, Raif S. Complications of exchange transfusion in term and preterm newborns. *Harefuah*. 1996; 130: 170-173.
- Rühl H, Bein G, Sachs UJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med Rev*. 2009;23:62-71.
- American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Hiperbilirrubinemia: Management of hiperbilirrubinemia in the newborn infant 35 or mor weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316.
- Abu-Ekteish F, Daoud A, Rimawi H. Kakish K, Abu-Heija A. Neonatal exchange transfusion: a Jordanian experience. *Ann Trop Paediatr*. 2000;20:57-60.
- Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics*. 1997;99: E7.
- Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr*. 2004; 144: 662-663.
- Watchko JF, Oski FA. Bilirubin 20 mg/dL = Vigintiphobia. *Pediatrics*. 1983; 71: 660-663.
- Hovi L, Siimes MA. Exchange transfusion with fresh heparinized blood is a safe procedure. Experiences from 1 069 newborns. *Acta Paediatr Scand*. 1985; 74:360-365.
- Asociación Mexicana de Medicina Transfusional. Guía para el uso clínico de la sangre. México. Secretaría de Salud de México. 2007.
- Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, Bryla DA, Fetterly KL. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics*. 1985;75(suppl): 417-421.
- Chima RS, Johnson LH, Bhutani BK. Evaluation of adverse events due to exchange transfusion in term and near-term newborns (abstract). *Pediatr Res*. 2001;49:324A.
- Kappas A, Drummond GS, Munson DP, Marshall JR. Sn-Mesoporphyrin interdiction of severe hyperbilirubinemia in Jehovah's Witness newborns as an alternative to exchange transfusion. *Pediatrics*. 2001;108:1374-1377.
- Suresh GK, Martin CL, Soll RF. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD004207.
- Caballero-Noguéz B, Hernández Peralta S, Rodríguez-Bucheli Jiménez E, Quiroz Maldonado M, Flores Colin I. Efecto del clofibrato asociado a

- fototerapia sobre la concentración de bilirrubina en niños recién nacidos. *Rev Mex Pediatr*. 2001;68:176-180.
- 26 Fallah R, Islami Z, Lotfi SR. Single dose of 50 mg/kg clofibrate in jaundice of healthy term neonates: randomized clinical trial of efficacy and safety. *Indian J Pediatr*. 2012;79:194-197.
- 27 Gholitabar M, McGuire H, Rennie J, Manning D, Lai R. Clofibrate in combination with phototherapy for unconjugated neonatal hyperbilirubinaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;Issue 12. Art. No.: CD009017. DOI: 10.1002/14651858.CD009017.pub2.
- 28 Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR and Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009;124:1193-1198.
- 29 Kaplan M, Hammerman C. American Academy of Pediatrics Guidelines for detecting neonatal hyperbilirubinemia and preventing kernicterus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2005;90:448-449.
- 30 Guía de Práctica Clínica Detección Oportuna, Diagnóstico y Tratamiento de la Hiperbilirrubinemia en Niños Mayores de 35 Semanas de Gestación Hasta las 2 Semanas de Vida Extrauterina. Secretaría de Salud. México. 2010.
- 31 Caballero-Noguéz B, Rodríguez-Bucheli Jiménez E, Trejo Maya JL, López Cruz R. Sangre reconstituida, no fresca, en la exanguinotransfusión de un neonato con enfermedad hemolítica por Rh. *Rev Mex Pediatr*. 2010;77:209-213.