

Exanguinotransfusión. Experiencia de un hospital de tercer nivel

I. Tofé Valera, C. Herráiz Perea, J.M. Guzmán Cabañas, M.J. Parraga Quiles, M.D. Ruiz González, M.V. Rodríguez Benítez, R. Álvarez Marcos, M.D. Huertas Muñoz, M. Zapatero Martínez
Servicio de Pediatría, Críticos y Urgencias Pediátricas. Unidad de Neonatología.
Hospital Universitario «Reina Sofía». Córdoba

Resumen

Introducción: Un porcentaje de recién nacidos (RN) a término sanos desarrollan ictericia clínica en la primera semana de vida. El objetivo principal del tratamiento es evitar la aparición de encefalopatía. La tendencia actual al alta precoz en las plantas de maternidad se ha relacionado con un aumento de la incidencia de hiperbilirrubinemia, que requiere tratamiento intensivo. La exanguinotransfusión (ET) es una técnica que, aunque invasiva, permite disminuir rápidamente la concentración de bilirrubina y minimizar el riesgo de daño neurológico.

Propósito y objetivos: Conocer las características clínicas y epidemiológicas de los RN que requieren ET y las complicaciones derivadas de la técnica.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de las historias clínicas de los RN ≥ 35 semanas y de ≤ 28 días de vida que ingresaron en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario «Reina Sofía» de Córdoba en los últimos 6 años y que requirieron la realización de ET. Se analizaron las siguientes variables: edad gestacional media, sexo, etiología de la ictericia, tipo de lactancia, horas de vida en el momento de la técnica, concentración máxima de bilirrubina sérica, y necesidad o no de repetición. Además, se revisaron las complicaciones asociadas a la técnica y la necesidad de su repetición.

Resultados: Se diagnosticaron 16 RN con hiperbilirrubinemia extrema que requirieron ET. La etiología más frecuente fue la isoimmunización ABO (56,25%), seguida de la enfermedad por Rh (37,5%). No se encontraron diferencias en cuanto al sexo. Un 68,75% eran alimentados con lactancia materna exclusiva. El promedio de estancia hospitalaria fue de 7 días. El efecto adverso más frecuente fue la trombocitopenia. En un caso se detectó un aumento del trabajo respiratorio y bradicardia. No se diagnosticó ningún caso de convulsiones, kerníctero, sepsis o parada cardíaca. En un caso se produjo perforación intestinal puntiforme con buena evolución posterior. Las otoemisiones acústicas y la ecografía cerebral fueron normales en todos los casos. En 2 RN con isoimmunización Rh fue necesario repetir la ET.

Conclusiones: La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con la técnica son alteraciones hematológicas, asintomáticas y tratables.

Palabras clave

Exanguinotransfusión, hiperbilirrubinemia, isoimmunización, recién nacido

Abstract

Title: Exchange transfusion. Experience of a third level hospital

Introduction: A percentage of term newborns develop jaundice in the first week of life. The main purpose is to avoid the onset of encephalopathy. The current tendency of early discharge in maternity hospitals is related to a high incidence of hyperbilirubinemia that requires intensive therapy. Exchange transfusion (ET) is a technique, though invasive allows a rapid decrease of bilirubin and the minimization of the neurological damage risk.

Purposes and objectives: To know about the clinical and epidemiological characteristics of the NBs who require exchange transfusion and the complications derived from the technique.

Patients and methods: A retrospective study of the medical records of NBs ≥ 35 weeks and ≤ 28 days of life who were admitted at the Neonatology Unit of Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (HURS) during the last 6 years and who had to undergo an ET. The following variables have been analyzed: medium gestational age, sex, jaundice etiology, lactation type, hours of life at the moment of the technique, maximum concentration of serum bilirubin, need or not of repetition. The complications associated to the technique and the needs of repetition have also been revised.

Results: 16 newborn with extreme hyperbilirubinemia required exchange transfusion have been diagnosed. The most common etiology was the isoimmunization ABO immunization (56.25% followed by Rh disease (37.5%). There were no differences between sexes. Up to 68.75% of the newborn received exclusive breastfeeding. The mean hospital stay was of 7 days. The most common adverse event was thrombocytopenia. An increase of the respiratory work and bradycardia has been detected in only one case. No case was diagnosed with convulsions, kernicterus, sepsis or heart failure. There was one case with point form intestinal perforation with a later evolution. The acoustic otoemissions and brain echography were normal in all the cases. It was necessary to repeat the ET in 2 NBs with isoimmunization Rh.

Conclusions: Most of the adverse events associated with the technique are haematology, asymptomatic and treatable impairments.

Keywords

Exchange transfusion, hyperbilirubinemia, isoimmunization, newborn

Introducción

La concentración de bilirrubina sérica total (BT) representa el total de la bilirrubina acumulada en la circulación. La carga de BT depende del balance entre producción, conjugación, eliminación y circulación enterohepática. Los factores biológicos que influyen en la producción de bilirrubina incluyen desde la caída del hematocrito hasta la hemólisis extravascular (cefalohematoma) o intravascular inmunomediada (ABO, Rh o incompatibilidad de grupo menor) o no inmunomediada (déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, esferocitosis, déficit de piruvato cinasa).

La conjugación de bilirrubina se ve afectada en algún grado en la mayoría de los recién nacidos (RN), pero el grado de este defecto viene determinado por la edad gestacional y otros factores, como la raza y el sexo. Influyen en la circulación enterohepática determinados factores, como la frecuencia de las deposiciones que, a su vez, se relacionan con el volumen y la frecuencia de la toma y el reflejo gastrocólico. El retraso en la eliminación de meconio y la desconjugación de bilirrubina por las glucuronidasas intestinales pueden aumentar la circulación enterohepática.

Aproximadamente, un 60% de los recién nacidos a término (RNT) sanos tienen ictericia clínica en la primera semana de vida^{1,2}. Un 0,02-0,1% de estos RN desarrollarán hiperbilirrubinemia extrema. El objetivo principal en el manejo de los RN que desarrollan hiperbilirrubinemia extrema es evitar la encefalopatía^{3,4}. La ET permite, a pesar de las complicaciones asociadas, disminuir la concentración de bilirrubina y, por tanto, minimizar el daño neurológico¹.

Identificar RN con riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa y kerníctero es un problema al que se enfrentan los clínicos desde que se conoce la ictericia, hace más de 100 años⁵. Todos los RN deben ser evaluados en busca de ictericia. Aunque tradicionalmente se ha utilizado la distribución y la intensidad de la ictericia como indicador de la concentración sanguínea de bilirrubina, algunos estudios clínicos recientes han observado una escasa correlación entre la estimación visual y los niveles sanguíneos⁶, por lo que la recomendación actual es que el grado de ictericia debe comprobarse con la medición sérica o transcutánea de la bilirrubina³. Además, la cifra de bilirrubina debe interpretarse en relación con la edad del niño en horas de vida.

La tendencia actual a dar un alta precoz tras el parto, junto con el aumento de la lactancia materna, acompañado por un deficiente apoyo a las madres lactantes, son factores de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia^{7,8}.

El objetivo de nuestro estudio era revisar los RN de ≥ 35 semanas de edad gestacional (EG) con ≤ 28 días de vida que ingresaron en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario «Reina Sofía» de Córdoba, durante el periodo comprendido entre enero de 2003 y septiembre de 2008 por hiperbilirrubinemia extrema, en los que se realizó una exanguinotransfusión (ET), así como analizar la etiología de la hiperbilirrubinemia y conocer las complicaciones asociadas a la técnica.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de hiperbilirrubinemia severa que requirieron ET, ingresados en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario «Reina Sofía» con ≤ 28 días de vida y ≥ 35 semanas de EG, desde enero de 2003 hasta septiembre de 2008. Los criterios utilizados para la realización de ET fueron los recomendados por la Academia Americana de Pediatría (AAP), que publicó en 1994 las primeras guías de tratamiento de la hiperbilirrubinemia, revisadas posteriormente en 2004³, donde se dictan las bases del diagnóstico y el tratamiento del RN con hiperbilirrubinemia.

Se analizaron las siguientes variables: edad gestacional media, sexo, distribución de casos por año, etiología de la ictericia, tipo de lactancia, horas de vida en el momento de la técnica, concentración máxima de bilirrubina sérica en el momento del procedimiento, necesidad o no de repetición, complicaciones derivadas de la técnica, terapéutica asociada y días de estancia hospitalaria. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 12.0.

Las reacciones adversas se revisaron utilizando definiciones previas descritas en la bibliografía⁸.

Las historias clínicas se obtuvieron a través del Servicio de Documentación Clínica y Archivo del Hospital Universitario «Reina Sofía», realizando la búsqueda según las técnicas y procedimientos. Se excluyeron las ET parciales.

Resultados

Ingresaron 16 RN de ≥ 35 semanas de EG y ≤ 28 días a causa de una hiperbilirrubinemia extrema, que requirieron ET según las recomendaciones de la AAP. No hubo diferencias en cuanto al sexo (50% masculino y 50% femenino). La EG media, determinada según el examen físico y la fecha de la última regla fue de 37 semanas. En la distribución anual de nuevos casos por año destaca el año 2008, en el que se han realizado 5 ET (figura 1).

La etiología más frecuente fue la incompatibilidad ABO (56,25%; n= 9), seguida de la enfermedad por Rh (37,5%; n= 6). Hubo un caso de hiperbilirrubinemia severa grave por leche materna. En uno de los casos de Rh se inició el tratamiento terapéutico con transfusiones intraútero en otro hospital. En todos los casos se asoció tratamiento con fototerapia intensiva y en un 75% se administraron inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.).

El nivel máximo de BT alcanzado fue de $18,04 \pm 8,03$ mg/dL (media \pm desviación estándar) a las 32 horas de vida (media). El RN diagnosticado de hiperbilirrubinemia severa por leche materna fue el único ingreso externo que había sido dado de alta de la planta de maternidad en los días previos.

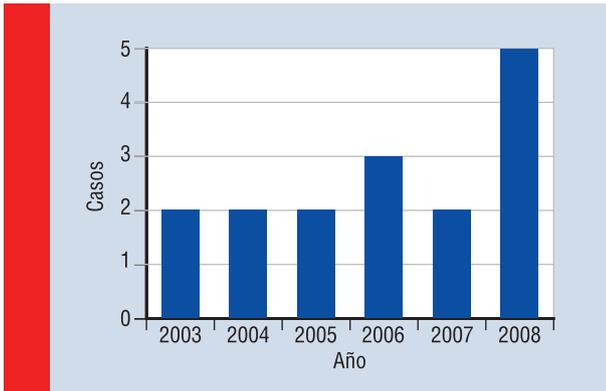


Figura 1. Distribución anual de nuevos casos de exanguinotransfusión realizadas en el Hospital Universitario «Reina Sofía» de Córdoba desde enero de 2003 hasta septiembre de 2008

TABLA 1

Complicaciones asociadas a la exanguinotransfusión en recién nacidos ingresados en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario «Reina Sofía» en los últimos 6 años

Complicación	n (%)
Muerte	0
Crisis convulsiva	0
Plaquetopenia	15 (93,75)
Hipocalcemia (<8 mg/dL)	3 (18,75)
Hipoglucemia (<50 mg/dL)	2 (12,5)
Bradycardia (<100 lat/min)	1 (6,25)
Perforación intestinal	1 (6,25)
Sepsis	0
Insuficiencia respiratoria	1 (6,25)
Parada cardíaca	0

TABLA 2

Factores de riesgo de hiperbilirrubinemia severa en recién nacidos ≥ 35 semanas (AAP³, 2004)

Factores de riesgo mayores	Factores de riesgo menores	Factores de riesgo leves
Enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh, ABO u otras causas		
BT o transcutánea al alta en zona de riesgo	BT o transcutánea al alta en zona de riesgo intermedio	BT o transcutánea al alta en zona de bajo riesgo
Ictericia en las primeras 24 h de vida	Ictericia detectada >24 h y ≤ 72 h	Alta hospitalaria después de las 72 h de vida
EG de 35-36 semanas	EG de 37-38 semanas	EG de ≥ 41 semanas
Hermano con antecedentes de tratamiento fototerápico por ictericia	Hermano con antecedentes de ictericia	
Cefalohematoma	Hijo de madre diabética macrosómico	
Lactancia materna exclusiva, sobre todo si asocia pérdida de peso elevada	Edad materna ≥ 25 años	Lactancia artificial exclusiva
Asiáticos	Sexo masculino	Raza negra

BT: bilirrubina sérica total; EG: edad gestacional.

Se consideró efecto adverso relacionado con la técnica a cualquier complicación que surgiera en los 7 días siguientes a su realización. En todos los casos se realizó ET a través de un catéter venoso, central y umbilical. La complicación más frecuente fue la trombocitopenia, seguida de la hipocalcemia (n= 3) (tabla 1). Quince RN precisaron transfusión de plaquetas. La mayoría de las complicaciones fueron asintomáticas y transitorias. Un RN previamente intubado por insuficiencia respiratoria severa precisó aumentar la asistencia respiratoria. Se produjo un caso de perforación intestinal puntiforme cecal, con buena evolución posterior. De forma sistemática se administró 1 mL de gluconato cálcico al 10% por cada 100 mL de sangre. No hubo ningún caso de kerníctero. En 2 RN con isoimmunización Rh hubo que repetir la ET por aumento de la BT hasta el rango de ET.

El promedio de estancia hospitalaria fue de $6,75 \pm 2,3$ días. La ecografía cerebral y las otoemisiones acústicas fueron normales en todos los casos.

Finalmente, un 68,7% de los RN (n= 11) estaban siendo alimentados con lactancia materna exclusiva.

Discusión

La hiperbilirrubinemia neonatal es uno de los motivos de consulta más frecuente⁴. El aumento de la bilirrubina se debe principalmente a tres causas: aumento de la hemólisis, inmadurez de la glucoronil transferasa y la interferencia con la recaptación hepática de la bilirrubina no conjugada.

Algunos estudios epidemiológicos, como el de Chou et al.⁹, han identificado determinados factores de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia severa. Estos factores pueden estar relacionados con la madre o el recién nacido (tabla 2). Es necesario destacar que algunos factores, como la lactancia materna y la EG se consideran predictores importantes para el desarrollo de hiperbilirrubinemia^{9,10}. Estos hallazgos son similares a los de nuestro estudio, en el que destaca que la mayor parte de los RN que requirieron ET estaban siendo alimentados con lactancia materna exclusiva, aunque la causa principal es la enfermedad hemolítica ABO, seguida de la enfermedad por Rh.

Es preciso destacar que no hay ninguna evidencia de que la leche materna aumente la gravedad de la hiperbilirrubinemia, por lo que interrumpir la lactancia no está justificado. Debe promoverse una lactancia materna eficaz, con objeto de reducir el riesgo de deshidratación y desnutrición por ingesta insuficiente. Se debe recomendar a las madres que ofrezcan tomas frecuentes (8-10 al día) en los primeros días; además, deben conocer los signos que indican que el niño está tomando bien, como son: moja el pañal 4-6 veces al día, las deposiciones son blandas (la frecuencia es variable) y adquieren un color amarillento alrededor del quinto día, la piel está tersa y la boca húmeda. Una pérdida de peso $\geq 10\%$ obliga a una evaluación minuciosa.

A pesar de que se seleccionaron los RN a término o casi término, la EG media de los que necesitaron ET como parte del tratamiento fue de 37 semanas^{3,11}.

El uso extendido de la fototerapia y la administración de Ig i.v. como tratamiento de la ictericia junto con la Ig anti-D para prevenir la eritroblastosis fetal se ha visto reflejado en un descenso de los casos de hiperbilirrubinemia severa^{12,13}. En nuestra revisión, un 25% de los RN (n= 4) no recibió tratamiento con Ig i.v. En un caso no estaba justificado porque el origen de la ictericia no era isoimmune; sin embargo, en los otros 3 casos diagnosticados en los años 2003 y 2004, existía una isoimmunización ABO. En estos años se reservaba la utilización de las Ig i.v. para los casos de enfermedad hemolítica por Rh, en parte por la falsa creencia de que la incompatibilidad ABO no era tan crítica y podría ser controlada con fototerapia y excepcionalmente mediante ET. Actualmente es bien conocido que las Ig i.v. bloquean la fracción Fc de los receptores, inhiben la hemólisis y reducen así la formación de bilirrubina. El mejor entendimiento del mecanismo de acción y el uso clínico, junto con la escasez de efectos secundarios, ha hecho que se extienda su utilización.

Paradójicamente, nosotros hemos detectado un aumento en la necesidad de ET en el último año, en el que se registraron 5 casos frente a una media de 2 casos/año¹⁴⁻¹⁶. La percepción de que la ictericia nuclear es un problema extinguido y que la hiperbilirrubinemia neonatal es un asunto menor ha conducido a una relajación en los criterios de identificación, diagnóstico y tratamiento^{17,18}. Algunos autores recomiendan la medición de la bilirrubina transcutánea¹⁹ junto con la identificación de RN con riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa a través de los modelos basados en el riesgo clínico (las variables que tie-

TABLA 3

Variables asociadas con riesgo de hiperbilirrubinemia

Variables

- *Recién nacido*
 - Edad gestacional
 - Pequeño para la edad gestacional
 - Cefalohematoma
 - Frecuencia de deposiciones
 - Historia familiar de ictericia
 - Ictericia previa al alta
- *Madre*
 - Edad materna (<25 años)
 - Oxitocina
 - Primípara
 - Vacuoextracción
 - Tipo de lactancia
 - Incompatibilidad de grupo

Modificada de Keren et al., 2005²¹.

nen en cuenta los modelos de riesgo clínico están reflejadas en la tabla 3)^{9,10,20}. En nuestro centro no hay posibilidad de medición de la bilirrubina transcutánea; sin embargo, sí se evalúan minuciosamente los factores de riesgo de hiperbilirrubinemia al alta hospitalaria, dando las recomendaciones anteriormente referenciadas a los familiares y realizando una colemia en caso necesario.

Al igual que en otras series, la causa más frecuente de ET fue la isoimmunización ABO²⁰⁻²².

El nivel máximo de bilirrubina alcanzado fue de 30,1 mg/dL a las 96 horas de vida y, aunque no se registró ninguna afectación neurológica, no se debe olvidar el término de «vigintofobia»²³, relacionado con una mayor morbimortalidad.

La complicación de la hiperbilirrubinemia severa más temida es la encefalopatía. La encefalopatía aguda puede transformarse en crónica, o kerníctero. Los casos de kerníctero, aunque infrecuentes, siguen describiéndose en la bibliografía, e incluso algunos autores lo consideran una patología emergente²⁴⁻²⁸. En nuestra revisión no se ha observado ningún caso de kerníctero. Sin embargo, una limitación del estudio es que no se reflejó la aparición de encefalopatía bilirrubínica en fase precoz, resaltando únicamente la ausencia de kerníctero; además, sólo se realizaron otoemisiones acústicas y no potenciales evocados auditivos, técnica de elección para la detección de la lesión auditiva neurosensorial retrococlear por bilirrubina, que está disponible actualmente.

Las complicaciones más frecuentes relacionadas con la técnica fueron asintomáticas y transitorias, como la trombocitopenia y la hipocalcemia. Se han descrito casos de complicaciones similares en la bibliografía²⁹⁻³¹. Los artículos revisados parten de un tamaño de muestra pequeño, hasta el punto de que algunos autores, como Steiner et al.¹², hacen referencia a que la falta de experiencia en la realización de la técnica puede aumentar el número de efectos adversos.

La velocidad de recambio tiene poca influencia sobre la cantidad de bilirrubina retirada, ya que el pigmento se encuentra en el compartimento intravascular y extravascular; no obstante, influye en las condiciones hemodinámicas del RN. La presión aórtica disminuye progresivamente, al igual que la presión del pulso, cuando la ET se realiza rápidamente o las alícuotas son excesivas para el peso del RN. Estos cambios en la presión aórtica, y quizá los transmitidos retrógradamente por las venas mesentéricas, pueden explicar las alteraciones intestinales isquémicas que se producen tras la realización de una ET. La duración mínima para la realización de una ET de dos volúmenes es de 1 hora, si bien, en pacientes inestables, el tiempo necesario puede ser de 90-120 minutos. En el curso de las ET realizadas muy rápidamente y con grandes alícuotas, se pueden producir cambios en la saturación de oxígeno, disminución de la frecuencia cardíaca, glucemia, calcemia y aparición de niveles de electrolitos que pueden ser mal tolerados por estos RN. La duración de la técnica no fue inferior a 1 hora, ni en el caso de perforación intestinal ni en el de bradicardia o insuficiencia respiratoria. Por el contrario, estos RN se habrían beneficiado del recambio de una volemia, o bien de la realización de la técnica con alícuotas menores en un tiempo más prolongado. No debemos olvidar que es una técnica invasiva que no está exenta de riesgo.

Finalmente, en todos los casos se realizó ET a través de la vía venosa umbilical, aunque recientemente se ha publicado que la utilización de las vías periféricas para la realización de la técnica es igual de eficiente y efectiva para obtener un descenso de las cifras de BT, con menor número de efectos adversos³².

Conclusiones

La ET consigue el triple objetivo de eliminar la mayor parte de la bilirrubina vascular, los hematíes fijados con anticuerpos maternos y suministrar albúmina con capacidad de unirse a la bilirrubina. Aunque la tasa de mortalidad y las complicaciones de esta técnica haya disminuido y la mayoría de ellas sean alteraciones analíticas asintomáticas y tratables, continúa siendo un procedimiento complejo que debe llevarse a cabo en unidades de cuidados intensivos neonatales.

El alta precoz de la maternidad limita la posibilidad de los clínicos para detectar la ictericia durante el periodo en que se alcanza el pico máximo de bilirrubina, por lo que los hallazgos de nuestro estudio subrayan la necesidad de mejorar y/o desarrollar programas de seguimiento que conviertan a la hiperbilirrubinemia severa en un diagnóstico raro.

Agradecimientos

Al servicio de Documentación Clínica y Archivo del Hospital Universitario «Reina Sofía» de Córdoba, por su valiosa colaboración en la búsqueda de historias clínicas. ■■■

Bibliografía

1. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am.* 2004; 51: 843-861.
2. Kaplan M, Hammerman C. Understanding and preventing severe neonatal hyperbilirubinemia: is bilirubin neurotoxicity really a concern in the developed world? *Clin Perinatol.* 2004; 31: 555-575.
3. AAP. Practice guidelines subcommittee on hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 weeks or more of gestation. *Pediatrics.* 2004; 114: 297-316.
4. Smitherman H, Stara AR, Bhutani VK. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006; 11: 214-224.
5. Holt LE. *The diseases of infancy and childhood: for use of students and practitioners of medicine.* Nueva York: D Appleton, 1897.
6. Moyer VA, Ahn C, Sneed S. Accuracy of clinical judgement in neonatal jaundice. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154: 391-394.
7. Ebbsen F. Recurrence of kernicterus in term and near term infants in Denmark. *Acta Paediatr.* 2000; 89: 1.213-1.217.
8. Hansen W. Kernicterus: an international perspective. *Semin Neonatol.* 2002; 7: 103-109.
9. Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S. Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance by using benchmarking model. *Pediatrics.* 2003; 12: 1.264-1.273.
10. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ. Prediction of hyperbilirubinemia in near term and term infants. *Pediatrics.* 2001; 108: 31-39.
11. Keren R, Bhutani VK. Predischarge risk assessment for severe neonatal hyperbilirubinemia. *NeoReviews.* 2007; 8: 68-76.
12. Steiner LA, Bizarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallager PG. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-morbidity and mortality. *Pediatrics.* 2007; 120: 27-32.
13. Huizing K, Roislien H, Hansen T. Intravenous immune globulin reduces the need for exchange transfusions in Rhesus and ABO incompatibility. *Acta Paediatr.* 2008; 97: 1.362-1.365.
14. Davidson L, Thilo EH. How to make kernicterus a never event. *NeoReviews.* 2003; 4: 308-314.
15. Brown AK. Kernicterus: past, present and future. *NeoReviews.* 2003; 4: 33-40.
16. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S, Maisels MJ, Lau J; Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2004; 114: 130-153.
17. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatrics.* 2002; 140: 396-403.
18. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med.* 2008; 358(9): 920.
19. Kaplan M, Shchors I, Algur N, Bromiker R, Schimmel MS, Hammerman C. Visual screening versus transcutaneous bilirubinometry for predischarge jaundice assessment. *Acta Paediatr.* 2008; 97: 759-763.
20. Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinemia: a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 415-421.
21. Sanpavat S. Exchange transfusion and its morbidity in ten year period at King Chulalongkorn Christian Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2005; 88: 588-592.

22. Sgro M, Campbell D, Shaf V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ*. 2006; 175(6): 587-590.
23. Watchko JF. Vigintiphobia revisited. *Pediatrics*. 2005; 115: 1.747-1.753.
24. Bhutani VK, Donn SM, Johnson LH. Risk assesment of severe neonatal hyperbilirubinemia to prevent kernicterus. *Clin Perinatol*. 2005; 32: 125-139.
25. Eggert LD, Wiedmeiser SE, Willson J, et al. The effect on instituting a prehospital discharge newborn bilirubin screening program in an 18 hospital health system. *Pediatrics*. 2006; 117: 855-862.
26. Tiker F, Gulcan H, kilicdag H, et al. Extreme hyperbilirubinemia in newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006; 45: 257-261.
27. Colletti JE, Kothari S, Jackson D, Kilgore K, Barringer K. An emergency approach to neonatal hyperbilirubinemia. *Emerg Med Clin North Am*. 2007; 25: 1.117-1.135.
28. Martínez Biarge M, García Alix A. Hiperbilirrubinemia en el recién nacido a término. *An Pediatr Contin*. 2005; 3: 298-302.
29. Chima RS, Jonson LH, Bhutani VK. Evaluation of adverse events due to exchangetransfusion in term and near term newborns. *Pediatr Res*. 2001; 49: 324A.
30. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in 1990's. *J Pediatr*. 2004; 144: 626-631.
31. Badiie Z. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinaemia: experience in Isfahan, Iran. *Singapore Med J*. 2007; 48(5): 421-423.
32. Hsiao-Neng C, Meng-Luen L, Lon-Yen Tsao. Exchange transfusion using peripheral vessels is safe and effective in newborn infants. *Pediatrics*. 2008; 122(4): 1-6.