

Estudio de los factores predictivos de la hiperbilirrubinemia en recién nacidos a término

X. Carbonell Estrany, F. Botet Mussons, J. Figueras Aloy, A. Riu Godó

Resumen. Fundamento: Criterios económicos obligan a altas maternas antes de 48 horas, lo que conlleva reingresos por ictericia neonatal. Se pretende predecir qué neonatos sanos a término pueden desarrollar una hiperbilirrubinemia significativa (≥ 17 mg/dL en los primeros 4 días de vida).

Métodos: En 610 neonatos se analizó la bilirrubina en sangre de cordón y en mediciones transcutáneas a las 24, 48 y entre 60 y 96 horas de vida, momento en que se determinaba también la bilirrubina sérica. En 169 neonatos se recogió la bilirrubina sérica en los mismos momentos. Se utilizó el bilirrubinómetro transcutáneo Minolta/Air-Shields JM-102.

Resultados: La incidencia de hiperbilirrubinemia significativa es 2,95%. La correlación de la bilirrubina sérica y transcutánea es alta ($r = 0,92$; $p < 0,000$). La bilirrubina de cordón con punto de corte en $\geq 2,2$ mg/dL muestra poca utilidad predictiva. A las 24 y 48 horas de vida, una bilirrubinemia sérica ≥ 6 mg/dL y ≥ 9 mg/dL respectivamente predicen la aparición de hiperbilirrubinemia significativa con una sensibilidad ambas del 100%, especificidad 45,7% y 64,3%, valor predictivo positivo 7,3% y 16,4% y valor predictivo negativo siempre del 100%. La medición transcutánea a las 48 horas con punto de corte en 13 (equivalente a bilirrubina sérica de 9 mg/dL) es predictora con una sensibilidad 94,4%, especificidad 51,7%, valor predictivo positivo 6,0% y valor predictivo negativo 99,6%.

Conclusiones: Las altas maternas deberían postponerse si sus neonatos presentan una bilirrubinemia ≥ 6 mg/dL a las 24 horas, ≥ 9 mg/dL o lecturas transcutáneas ≥ 13 a las 48 horas, para poder practicarles otra bilirrubinemia a las 48-72 horas de vida.

An Esp Pediatr 1999;50:389-392.

Palabras clave: Alta maternal precoz; Recién nacido; Hiperbilirrubinemia.

HYPERBILIRUBINEMIA IN FULL-TERM NEWBORNS. PREDICTIVE FACTORS

Abstract. Objective: Nowadays economical criteria lead to early maternal hospital discharge, even before 48 hours after labor, producing an increase in neonatal readmissions for hyperbilirubinemia. We tried to predict the healthy term newborns that may develop a significant hyperbilirubinemia (≥ 17 mg/dl in the first 4 days of life).

Servicio de Neonatología. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia. IDIBAPS*. Hospital Clínic - Maternitat. Unitat Integrada de Pediatria. Corporació Sanitària Clínic. Universitat de Barcelona.

* Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer

Correspondencia: C/ Sabino de Arana, 1. 08028 Barcelona.

Recibido: Noviembre 1998

Aceptado: Marzo 1999

Methods: Bilirubin in umbilical cord blood, transcutaneous measurements of bilirubin at 24, 48 and between 60 and 96 hours of life and bilirubin in blood obtained from heel-sticks at 96 hours was analyzed in 610 newborns. Moreover, serum bilirubin was determined at the same time-points in 169 newborns submitted to blood extractions for different reasons. The transcutaneous bilirubinometer used was a Minolta/Air-Shields JM-102.

Results: A significant hyperbilirubinemia was present in 2.95% of the newborns. The correlation between serum and transcutaneous bilirubin was high ($r = 0.92$; $p < 0.0001$). Umbilical cord blood bilirubin with a cut-off point of 2.2 mg/dl was not an useful predictor of neonatal jaundice. At 24 and 48 hours of life serum bilirubin levels ≥ 6 mg/dl and ≥ 9 mg/dl, respectively, predicted a subsequent hyperbilirubinemia with a sensitivity of 100% at both time-points, specificity of 47.5% and 64.3%, positive predictive value of 7.3% and 16.4%, respectively, and a negative predictive value of 100% for both. Transcutaneous measurement at 48 hours with a cut-off point of 13 (equivalent to a bilirubinemia of 9 mg/dl) predicts hyperbilirubinemia with a sensitivity of 94.4%, specificity of 51.7%, positive predictive value of 6.0% and negative predictive value of 99.6%.

Conclusions: If the newborn presents a bilirubinemia ≥ 6 mg/dl at 24 hours and ≥ 9 mg/dl or a transcutaneous measurement ≥ 13 at 48 hours a new bilirubin measurement must be performed between 48 and 72 hours of life.

Key words: Early maternal discharge. Newborn. Hyperbilirubinemia.

Introducción

En la actualidad criterios económicos obligan a programar las altas maternas de forma precoz, antes de las 48 horas. Ello conlleva la aparición de una problemática nueva, como el aumento de los reingresos por ictericia en las primeras dos semanas de vida. De hecho, al dar las altas neonatales antes de las 36 horas de vida, la ictericia se convierte en un problema de la pediatría ambulatoria o primaria. La ictericia es uno de los síntomas más frecuentes en neonatología (30 a 50% de los recién nacidos), careciendo en la mayoría de los casos de significación patológica. No obstante, un 6-10% de hiperbilirrubinemias superan las cifras consideradas fisiológicas (13 mg/dL en lactancia artificial y 15 mg/dL en lactancia materna).

La actitud frente a la hiperbilirrubinemia ha cambiado con el tiempo. De la rigidez e intransigencia inicial de los años 1950 a 1980 se pasó a la fase permisiva de los años 80. Desde 1991 se han

descrito nuevos casos de kernicterus en recién nacidos a término (RNT) sin problemática neonatal evidente, siempre en niños dados de alta precozmente y lactados al pecho⁽¹⁾. Ante esta situación, la Academia Americana de Pediatría en 1995⁽²⁾ alertó sobre la necesidad de efectuar un seguimiento de estos niños, y consideró que en los RNT la cifra de bilirrubina ≥ 17 mg/dL después de las 72 horas de vida sería una hiperbilirrubinemia significativa, ya que suele incluir a todos los RNT que van a desarrollar una ictericia potencialmente peligrosa⁽³⁾ y, por lo tanto, tributaria de tratamiento. Una estancia en las maternidades superior a 72 horas permite detectar la inmensa mayoría de ictericias no previsibles, es decir, la ictericia de los RNT sin patología de ningún tipo.

Hoy en día deben evaluarse las cifras de bilirrubinemia precoz en relación a las horas de vida y no por días. La actitud ante un RNT con niveles de bilirrubina de 8 mg/dL es muy diferente si se sitúa en las 25 ó 47 horas, ambas correspondientes al segundo día de vida. Como métodos de "screening" se han mencionado en la literatura la medición de monóxido de carbono^(4,5), bilirrubina de cordón^(6,7), bilirrubina sérica el primer día^(5,8,9) y bilirrubina transcutánea^(10,11).

El objetivo del presente estudio es delimitar el grupo de RN sanos de igual o más de 37 semanas de gestación susceptibles de desarrollar hiperbilirrubinemia significativa con unos métodos de "screening" con valor predictivo correcto, y analizar si existen diferencias raciales propias respecto a los escasos resultados publicados en la literatura^(5,8,9).

Pacientes y métodos

Se estudiaron 610 RN sanos de igual o más de 37 semanas de gestación, nacidos en el Hospital Clínic - Maternitat entre el 20 de abril y el 20 de septiembre de 1998 (5 meses). Las características de la población se resumen en la tabla I. En todos los RN se analizó la sangre de cordón (hematócrito, bilirrubina, grupo sanguíneo y factor Rh, test de Coombs directo) y se practicaron mediciones transcutáneas de bilirrubina a las 24, 48 y entre 60 y 96 horas de vida. En este momento, coincidiendo con la extracción sanguínea para el "screening" metabólico, se determinaba también la bilirrubina sérica. En 169 RN también se recogió simultáneamente la bilirrubina sérica y transcutánea a las 24, 48 y 60 a 96 horas de vida al estar sometidos a extracciones sanguíneas por otros motivos, pero sin objetivar patología en ningún momento. Otras variables analizadas fueron: edad materna, paridad, instrumentación en el parto, tipo de lactancia, sexo, tabaquismo, momento de expulsión del meconio (antes o después de las 10 horas de vida) y porcentaje de pérdida de peso (inferior o superior al 10%). Antes de efectuar las determinaciones se obtuvo el consentimiento informado de los padres.

La bilirrubina sérica se determinó con el bilirrubinómetro Bil-Red por lectura directa a 461 μm . Si existía hemólisis o turbidez, se corregía con lectura con filtro de 551 μm . Se calibraba con Precibil (Boehringer M.), pasando diariamente 2 niveles de controles "triliquid-dade".

El índice transcutáneo de bilirrubina se practicó con el bilirrubinómetro Minolta/Air-Shields JM-102 calibrado diariamente.

Tabla I Características de la población

Nº Casos:	610 RN de raza blanca y sin patología
Edad materna:	29 \pm 4,8 (17-43) años
Paridad:	1,8 \pm 0,9 (1-7)
Peso nacimiento:	3237 \pm 406 (2.280-4.200) g
Edad gestación:	39 \pm 1,2 (37-42) semanas
Sexo:	Varones: 53%
Lactancia:	Materna: 89,3%
	Mixta: 1,2%
	Artificial: 9,5%
Pérdida de peso:	7,1 \pm 2,2 (3-13)%
Hiperbilirrubinemia significativa: (≥ 17 mg/dL)	18 RN (2,95%)

Se efectuaron 3 mediciones frontales y 3 esternales, obteniéndose la media para cada una de las localizaciones. Estas cifras se correlacionaron con los valores séricos y se determinaron los coeficientes de variación porcentual (DS*100/media) para detectar problemas de aprendizaje en el uso del aparato y variabilidad de las cifras obtenidas según el nivel de bilirrubinemia.

Se aceptó como "hiperbilirrubinemia significativa" una cifra de bilirrubina sérica ≥ 17 mg/dL entre el 2º y 4º díaa. Teniendo en cuenta esta cifra, se calcularon los valores predictivos de los diferentes métodos de "screening" (bilirrubinemia de cordón, bilirrubinemia sérica y mediciones transcutáneas en diferentes momentos evolutivos). El análisis de las variables consideradas en función de la presencia o no de hiperbilirrubinemia significativa se realizó con la t de Student para las variables cuantitativas y la chi-cuadrado o sus variantes para las cualitativas. Se aceptó como significativa una $p < 0,05$.

Resultados

En nuestro hospital la incidencia de una bilirrubinemia ≥ 17 mg/dL en los primeros 4 días de vida en RN de ≥ 37 semanas de gestación es del 2,95%, con un 89,3% de lactancia materna. La correlación global de la bilirrubina sérica y transcutánea es alta ($n=996$; $r=0,92$; $y=5,916+0,804x$; $p < 0,000$). El análisis de los coeficientes de variación demuestra que existen leves problemas de aprendizaje no significativos (CV de 3,4 \pm 3,1% en 100 mediciones de los 50 primeros niños vs. CV de 2,7 \pm 3,1% en 100 mediciones de los 50 últimos). Así mismo, se detecta una discreta mayor variabilidad del aparato con los valores bajos del primer día respecto a los más altos del 3º día (CV de 3,3 \pm 3,2% en 100 determinaciones de primer día vs CV de 2,7 \pm 3% en 100 muestras del tercer día) sin diferencia significativa. En la tabla II se muestra que la mejor correlación fue siempre con la medición esternal y cuando los valores eran altos. Para cribar valores de bilirrubina sérica ≥ 13 mg/dL, el bilirrubinómetro transcutáneo muestra una sensibilidad del 98% y especificidad del 72%, pudiendo comportar un ahorro de un 56% de las determinaciones de bilirrubinemia (valores verdaderamente negativos).

Tabla II Correlación bilirrubina sérica y transcutánea

	<i>n</i>	<i>Frontal media</i> <i>r</i>	<i>Esternal media</i> <i>r</i>
Primeras 24 horas	164	0,77	0,82
24 -48 horas	164	0,85	0,87
Más de 48 horas	571	0,91	0,94

(Todas las *r* son estadísticamente significativas)

El análisis en 585 RNT del valor de la bilirrubina de cordón, situando el límite de corte en cifras $\geq 2,2$ mg/dL, para predecir bilirrubinas en los primeros 4 días de vida ≥ 17 mg/dL da una sensibilidad del 22,2%, especificidad del 94,7%, valor predictivo positivo del 11,7% y valor predictivo negativo del 97,4%. Estos resultados muestran poca utilidad predictiva de la bilirrubina de cordón.

En la tabla III se resume la capacidad discriminante de la cifras de bilirrubina sérica a las 24 (23,8 \pm 1) y 48 (47,6 \pm 3) horas de vida en 169 casos. Los límites de bilirrubina sérica a las 24 y 48 horas predictoras de ulterior hiperbilirrubinemia serán 6 y 9 mg/dL respectivamente. A las 24 y 48 horas de vida, una bilirrubinemia sérica ≥ 6 mg/dL y ≥ 9 mg/dL respectivamente predicen la aparición posterior de una hiperbilirrubinemia ≥ 17 mg/dL con una sensibilidad ambas del 100%, especificidad del 45,7% y 64,3%, valor predictivo positivo del 7,3% y 16,4% y valor predictivo negativo del 100% en las dos situaciones. La medición del monitor transcutáneo a las 48 horas, practicada en 574 casos, con punto de corte en 13 (equivalente a una bilirrubina sérica de 9 mg/dL) es útil como predictor de hiperbilirrubinemia ≥ 17 mg/dL con una sensibilidad del 94,4%, especificidad del 51,7%, valor predictivo positivo del 6,0% y valor predictivo negativo del 99,6%. Su poder discriminante a las 24 horas es menor (Tabla III).

No se ha observado ninguna relación estadísticamente significativa entre los RNT con hiperbilirrubinemia significativa (18 RNT) y los que no la presentaban (592 RNT) respecto a la edad materna, paridad, instrumentación en el parto, tipo de lactancia, hematocrito de cordón, sexo, tabaquismo o expulsión de meconio. En los RNT con hiperbilirrubinemia significativa fue más frecuente la pérdida de peso superior al 10% (50% versus 14%, $p=0,000$).

Discusión

No existen muchos datos sobre la frecuencia real de las hiperbilirrubinemias significativas (≥ 17 mg/dL) en los RNT. Además, los factores que pueden modificar la intensidad de la ictericia (sexo masculino, raza asiática o negra, lactancia materna, momento de la ligadura del cordón y de la evacuación del meconio, etc.), explican las diferencias en las publicaciones y justifican la investigación en la propia comunidad. Bhutani en USA halla un 4,5% de RNT que alcanzan o sobrepasan cifras de bilirrubina de 17 mg/dL⁽¹²⁾, Martínez en Argentina el 12%⁽¹³⁾,

Tabla III Valor predictivo de la bilirrubina de cordón, sérica y transcutánea respecto a una bilirrubinemia ≥ 17 mg/dl

	<i>Casos</i> <i>n</i> °	<i>Sensibilidad</i> %	<i>Especificidad</i> %	<i>VPP</i> %	<i>VPN</i> %
Bilirrubinemias:					
- cordón $\geq 2,2$ mg/dL	4/585	22,2	94,7	11,7	97,4
- 24 horas:					
. sérica ≥ 6 mg/dL	7/169	100	45,7	7,3	100
. transcutánea ≥ 11 (equivale a sérica de 6 mg/dL)	15/574	83,3	66,1	7,3	99,1
- 48 horas:					
. sérica ≥ 9 mg/dL	11/169	100	64,3	16,4	100
. transcutánea ≥ 13 (equivale a sérica de 9 mg/dL)	17/574	94,4	51,7	6,0	99,6

Sheidman en Israel el 1,7%⁽⁹⁾ con una proporción de lactancia materna de 63%, 100% y 93% respectivamente. En nuestro hospital la incidencia de un bilirrubinemia ≥ 17 mg/dL en los primeros 4 días de vida en RN de ≥ 37 semanas de gestación es del 2,95%, con un 89,3% de lactancia materna.

La práctica de un alta precoz parece generar un mayor número de reingresos por hiperbilirrubinemia. La falta de uniformidad en los controles postalta de estos niños afecta el resultado de los estudios. Mientras algunos autores⁽¹⁴⁾ concluyen que no existen diferencias en el número de reingresos si se comparan los RNT dados de alta a las 24 horas (alta muy precoz) con los dados de alta a las 36 ó 48 horas (alta precoz), otros contradicen dicha afirmación⁽¹⁵⁾. Lo que parece más claro es el aumento del número de reingresos si la comparación se establece entre los dados de alta antes de las 72 horas vs los que se dan de alta a partir del tercer día^(16,17) que sigue siendo la práctica habitual en nuestro centro (media en partos normales: 74 \pm 11 horas). Los ingresos superiores a 72 horas permiten que la madre sea informada con mayor detención y asimile mejor los consejos, en particular los relativos a la lactancia materna. Además, existen de un 10-20% de pérdidas en las visitas programadas en RN dados de alta precozmente, lo que configura un riesgo sobreañadido. Otros factores relacionados con el aumento de reingresos por ictericia son una edad gestacional igual o inferior a 38 semanas y la constatación de ictericia durante la estancia en el nido⁽¹⁷⁾.

El análisis del valor predictivo de la bilirrubina de cordón no ha sido satisfactorio, ya que no se puede aceptar en un test de "screening" el porcentaje tan elevado de falsos negativos. Lo contrario ocurre con la bilirrubina sérica determinada a las 24 y 48 horas de vida. Su poder discriminante en los casos estudiados es muy alto evidenciándose, prácticamente sin falsos negativos, que cifras de bilirrubina sérica superiores a 6 mg/dL a las 24 horas y 9 mg/dL a las 48 horas de vida obligarían, en

caso de alta precoz, al ulterior control de este RN por presentar un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia significativa. Si se consideran los RN que a las 24 horas de vida presentan un bilirrubinemia ≥ 6 mg/dL se delimita una subpoblación (95 de 169) que representa el 56% de RN y que en relación al total presenta una mayor posibilidad de alcanzar una hiperbilirrubinemia ≥ 17 mg/dL (7,36% frente a 2,95%; OR =2,61; IC 95%: 1,06-6,44).

El hecho de efectuar las determinaciones de bilirrubinemia a las 24 y 48 horas exactamente nos ha permitido situar las cifras de bilirrubina discriminantes en 6 y 9 mg/dL al final del primer y segundo día respectivamente, a diferencia de otros autores^(8,9) que sitúan el punto de corte en 5 mg/dL el primer día, pero cuyas muestras sanguíneas son tomadas en un amplio abanico de tiempo (20 a 28 horas de vida). Un 47% de los recién nacidos con control de bilirrubinemia a las 48 horas presentaba una cifra ≥ 9 mg/dL.

Las mediciones del bilirrubinómetro transcutáneo muestran una buena correlación con la bilirrubina sérica y permiten un elevado ahorro de muestras de laboratorio. Sin embargo, no pueden utilizarse como predictivas de una ulterior hiperbilirrubinemia significativa en las primeras 24 horas al presentar entre un 30% de falsos positivos y un 20% de falsos negativos, con un valor predictivo positivo muy bajo. No obstante, su utilización para tal efecto a las 48 horas puede considerarse muy útil pues mejora claramente su poder discriminante con alta sensibilidad (94%) y aceptable especificidad (51%). Un 50% de los recién nacidos con control transcutáneo de bilirrubina a las 48 horas presentaba una cifra ≥ 13 , equivalente a 9 mg/dL de bilirrubina sérica.

En la práctica asistencial cotidiana es aceptable el alta materno precoz en los RN a término sin antecedentes patológicos y que presenten una homeostasis y alimentación correctas, con curva de peso sin pérdidas anormales. Todo neonato dado de alta antes de las 72 horas de vida debería ser visitado por un profesional sanitario dentro de los 2-3 días posteriores al alta⁽¹⁷⁾. Las altas maternas deberían postponerse en los niños con cifras de bilirrubina ≥ 6 mg/dL el primer día, ≥ 9 mg/dL el segundo o lecturas transcutáneas ≥ 13 a las 48 horas, para poder practicarles otra bilirrubinemia a las 48-72 horas de vida. Si la cifra de bilirrubina sérica el primer día es superior a 8 mg/dL no deben darse de alta y han de ser sometidos a un estudio más amplio⁽¹⁾.

El tratamiento farmacológico de la ictericia puede en un futuro modificar y simplificar los parámetros requeridos para el alta precoz. La posibilidad de controlar la producción de bilirrubina con Sn-mesoporfirinas, un inhibidor de la hemooxigenasa, administradas en dosis única y pequeña (6 μ mol/kg) poco después de nacer, abre una nueva vía terapéutica^(18,19). También están en estudio ciertas drogas con alta capacidad para aumentar la depuración hepática de la bilirrubina. Cabe citar el flumecinol, superior a los inductores conocidos y probablemente con menos efectos secundarios⁽²⁰⁾.

Bibliografía

- 1 Brown AK, Johnson L. Loss of concern about jaundice and the reemergence of kernicterus in full-term infants in the era of managed care. En: Fanaroff AA, Klaus M(editores)Year Book of Perinatal Medicine, Mosby, St Louis :XVII-XXVIII;1996.
- 2 American Academy of Pediatrics,Committee on fetus and newborn. Hospital stay for healthy term newborn. *Pediatrics* 1995; **96**:788-790.
- 3 American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice Parameter: Management of Hyperbilirubinemia in the Healthy Term Newborn. *Pediatrics* 1994; **94**:558-562.
- 4 Stevenson DK,Vreman HJ. Carbon monoxide and bilirubin production in neonates. *Pediatrics* 1997; **100**:252-254.
- 5 Maisels MJ. Early discharge and neonatal jaundice. Abstracts Ross Special Conference, Hot Topics in Neonatology, Washington DC, 1996;269-275.
- 6 Knudsen A. Prediction of the development of neonatal jaundice by increased umbilical cord blood bilirubin. *Acta Paediatr Scand* 1989; **78**:217-221.
- 7 Rataj J, Kornacka M, Korman E. Usefulness of measuring bilirubin levels in cord blood for predicting hyperbilirubinemia in newborns. *Ginekol Pol* 1994; **65**:276-280.
- 8 Bhutani VK, Johnson LH, Abbasi S, Geredes JS. Early prediction of subsequent hyperbilirubinemia in term and near term newborns. Abstracts Ross Special Conference, Hot Topics in Neonatology, Washington DC,1996;276-283.
- 9 Seidman DS, Ergaz Z, Revel-Vilk S, Stevenson DK, Paz I, Gale R. The use of bilirubin measurements on the first day of life for prediction of neonatal jaundice. Abstracts Ross Special Conference, Hot Topics in Neonatology, Washington DC,1996;284-294.
- 10 Knudsen A. Prediction and non-invasive assessment of neonatal jaundice in the term healthy newborn infant. *Acta Paediatr* 1996; **85**:393-397.
- 11 Maisels MJ, Kring E, Dmuchowski C. Using transcutaneous bilirubin (TcB) measurements to predict hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 1993; **33**:224A.
- 12 Bhutani VK, Johnson LH, Sivieri EM, et al. Universal newborn bilirubin screening. *Pediatr Res* 1997; **41**:191A.
- 13 Martínez JC, Othegui LE, García HO, et al. Hyperbilirubinemia in the healthy term breast-fed newborn: conclusions of a close follow-up. Abstracts Ross Special Conference, Hot Topics in Neonatology, Washington DC 1996,517-520.
- 14 Soskolne EI, Schumacher R, Fyock C, Young ML, Schork A.The effect of early discharge and other factors on readmission rates of newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; **150**:373-379.
- 15 Liu LL, Clemens CJ, Shay DK, Davis RL, Novak AH. The safety newborn early discharge. The Washington State experience. *JAMA* 1997; **278**:293-298.
- 16 Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics* 1998; **101**:995-998.
- 17 Maisels MJ, Newman TB. Jaundice in full-term and near term babies who leave the hospital within 36 hours. *Clin Perinatol* 1998; **25**:295-302.
- 18 Kappas A, Drummond G, Valaes T. Control of hyperbilirubinemia in newborns by inhibiting bilirubin production;current status.Abstracts Ross Special Conference, Hot Topics in Neonatology,Washington DC 1996;295-296.
- 19 Kappas A, Drummond GS, Henschke C, Valaes T. Direct comparison of Sn-Mesoporphyrin, an inhibitor of bilirubin production, and phototherapy in controlling hyperbilirubinemia in term and near-term newborns. *Pediatrics* 1995; **95**:468-474.
- 20 Brown EG, Krouskop RW. The use of flumecinol in the prevention