

---

---

## Utilidad diagnóstica del método de Kramer para la detección clínica de la hiperbilirrubinemia neonatal.

Sara M. Acosta-Torres<sup>1</sup>, Marco T. Torres-Espina<sup>1,2</sup>, José A. Colina-Araujo<sup>3,5</sup> y José A. Colina-Chourio<sup>3,4</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría, Hospital Materno-Infantil “Dr. Raúl Leoni”,

<sup>2</sup>Cátedras de Clínica Pediátrica, <sup>3</sup>Farmacología y <sup>4</sup>Fisiología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, y

<sup>5</sup>Departamento de Medicina Interna del Hospital “Coromoto”. Maracaibo, Venezuela

**Palabras clave:** ictericia, ictericia neonatal, bilirrubina, índice de Kramer.

**Resumen.** El objetivo de la presente investigación fue correlacionar los valores séricos de bilirrubina con el índice de Kramer en un grupo de pacientes con ictericia neonatal de tres diferentes etnias. Representa un estudio prospectivo, aleatorio, observacional descriptivo-analítico, longitudinal, comparativo y controlado en 50 recién nacidos con ictericia neonatal sin complicaciones. Se dividieron en 3 grupos: A (Control), n = 25 de origen caucásico; B, n = 15 de origen indígena local Wayúu y C, n = 10 de origen Afro americano. Al ingreso, a cada neonato se le determinaron las zonas dérmicas de Kramer y se le tomó una muestra de sangre venosa braquial para medir la bilirrubina de ingreso. Los valores al ingreso fueron: bilirrubina sérica  $12,02 \pm 3,41$  mg/dL y el 62,8% estaban en nivel 3 de Kramer. No hubo diferencias entre los grupos étnicos estudiados y la correlación bilirrubina sérica-índice de Kramer fue de  $r= 0,93$  ( $p < 0,005$ ). Al 3er día se empezó a notar el descenso de la bilirrubina y de los índices de Kramer. El método de Kramer ofrece múltiples ventajas en la evolución del RN icterico. No se encontraron diferencias raciales. Se recomienda implementar la aplicación de este método de Kramer en todas las unidades de neonatos en los hospitales, preferentemente en aquellas que carezcan de bilirrubinómetros transcutáneos.

## **Usefulness of the Kramer's index in the diagnosis of hyperbilirubinemia of the newborn.**

*Invest Clin 2012; 53(2): 148 - 156*

**Key words:** neonatal jaundice, bilirrubin, Kramer's Index.

**Abstract.** The objective of the present study was to correlate seric values of bilirubin with the Kramer's index in a group of newborns with neonatal jaundice, from three different ethnic groups. This was a prospective, randomized, observational, descriptive-analytical, longitudinal, comparative and controlled study of 50 newborns with neonatal jaundice, without complications. They were divided into three groups: A (Control), n = 25, of Caucasian descent; B, n = 15, of local indigenous descent (Wayúu) and C, n = 10, of Afro-American descent. Each newborn was screened at the start of the study for their Kramer's dermic areas and simultaneously, a venous blood sample from the arm was taken for bilirubin quantification. They were compared through a correlation-regression analysis. Values at the beginning of the study were: serum bilirubin  $12.02 \pm 3.41$  mg/dL, and 62.8% of neonates were at Kramer's level 3. There were no differences among the ethnic groups studied and the correlation bilirubin/Kramer's index was  $r = 0.93$  ( $p < 0.005$ ). At the third day, both bilirubin and Kramer's indexes started to decrease. There were no ethnic differences. In conclusion, the Kramer's method offers multiple advantages to evaluate a jaundiced newborn; it is a safe, non-invasive method with no cost. Besides, it is of great help in the prevention of the kernicterus. It is recommended to implement the use of the Kramer method in all the newborns units in our Hospitals, preferably in those lacking transcutaneous bilirubinometers.

*Recibido: 17-10-2011. Aceptado: 07-06-2012*

### **INTRODUCCIÓN**

La ictericia recibe su nombre (icterus) derivado del francés "jaune" (1) que significa amarillo y de allí también se deriva su nombre en inglés "jaundice". La ictericia puede variar con el grupo étnico, así, según la literatura los asiáticos tienen mayor incidencia (2). Desde 1929 en Inglaterra (3) se describía la observación clínica del avance cefalo-caudal de la ictericia que empieza en la cara, sigue en el tronco, extremidades y finalmente en las palmas de las manos y plantas de los pies (Fig. 1), pero no había sido correlacionada con los niveles séricos de bilirrubina.

El RN a término promedio normal llega a tener de 5 a 6 mg/dL de bilirrubina no-conjugada, por encima de lo cual ya deja de ser "fisiológica", y es francamente patológica cuando alcanza valores  $>17$  mg/dL. El adulto alcanza valor normal  $< 2$  mg/dL por encima del cual lo hace ser icterico (4). Por otra parte, es sabido que la ictericia neonatal (IN) es la causa más común de morbilidad neonatal que requiere atención médica (5). Aunque en la mayoría de los infantes representa un fenómeno transitorio, en algunos de ellos los niveles séricos de bilirrubina pueden elevarse excesivamente. La bilirrubina no-conjugada es neurotóxica (2, 4) ya que la barrera hemato-encefálica del

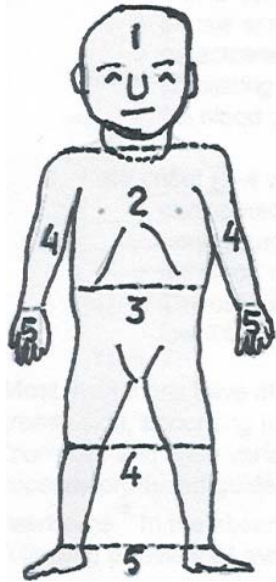


Fig. 1. Índice de Kramer. Este autor observó en 1969 que era posible cuantificar los niveles séricos de bilirrubina a través de la observación analítica de la ictericia cutánea del RN, y por consiguiente, se podrían evitar las numerosas punciones que habría que hacer, La contribución de Kramer consiste en que este método ofrece muchas ventajas en beneficio del RN.

neonato, y especialmente la del prematuro defiende muy débilmente al SNC de elevados niveles de bilirrubina no-conjugada (4) y puede dejar secuelas neurológicas permanentes o ser letal (el *kernicterus*) (6, 7) y es indudable que el primer y mejor método es la cuantificación de la bilirrubina sérica. Dado que esta evaluación se debe hacer repetitivamente en el RN, hay que confrontar el hecho del trauma de las tomas de muestras de sangre venosa (radial o cubital) o

capilar (en el talón), de las infecciones y de la determinación de la bilirrubina en forma seriada o en aquellas áreas donde no se disponga de la instrumentación adecuada. Por otra parte, hay otros factores que se pueden considerar en la interpretación de la bilirrubina como la edad gestacional, edad de la madre y el peso del RN (Tabla I) (21, 22), pero no han demostrado su utilidad en la predicción de los valores de la bilirrubina y se considera que no tienen efecto alguno (23).

Ya desde 1969 el panorama se vio clarificado por la descripción del método o índice de Kramer (Fig. 1) (8) y corroborado después por Thong (9), quienes tomando en cuenta el hecho que la IN evoluciona en sentido céfalo-caudal descrito en 1929 (3), es posible cuantificar la bilirrubina sérica del neonato de acuerdo a su distribución cutánea, y así evitar las extracciones de sangre repetidas. Con el propósito de establecer la validez y precisión en nuestro medio de un método incruento no-invasivo para estimar la bilirrubina sérica y el estado clínico del RN icterico, el presente estudio estableció estudiar la correlación entre los niveles séricos de bilirrubina con el índice de Kramer en los RN con IN nacidos en nuestra institución, y de diferentes grupos étnicos que cohabitan entre nosotros.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorio, observacional, descriptivo, analítico, longitudinal, comparativo y controlado en 50 RN pretérmino o prematuros y a térmi-

TABLA I  
CARACTERÍSTICAS DE LOS RN AL MOMENTO DEL NACIMIENTO

Grupo	Edad gestacional (semanas)		Peso (gramos)
		n	%
Pretérmino (Prematuros)	34,9 ± 0,8	18	36
A término	38,2 ± 1,8	32	64

no (Tabla I), en el Hospital Materno-Infantil "Dr. Raúl Leoni" de Maracaibo (Venezuela) en el lapso correspondiente a Agosto 2009-Diciembre 2009, que presentaron ictericia de cualquier tipo o causa, de madres con adecuado control prenatal y sin patologías asociadas ni en las madres ni en los niños. La Tabla I muestra los detalles corporales de cada grupo. Todos los RN recibieron fototerapia, como procedimiento de rutina del Departamento. El tamaño de la muestra se determinó por conveniencia. El proyecto fue aprobado por el Departamento Pediátrico del Hospital y un comité de Ética institucional; las madres de los infantes dieron su consentimiento para su desarrollo.

Los RN icterícos fueron analizados para este estudio de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión establecidos: edad gestacional  $\geq 34$  semanas y peso al nacer  $\geq 1.500$  g (Tablas I y II) y se dividieron en 3 grupos de acuerdo a su origen étnico (Tabla II): Grupo A (Control,  $n = 25$ ) de origen caucásico; Grupo B (de origen indígena wayuu,  $n = 15$ ), y grupo C (de origen afro-americano,  $n = 10$ ). A su vez, cada grupo tuvo 2 subgrupos de RN a término y RN pretérmino o prematuro. No se presentó ningún RN de origen asiático. A cada RN se le determinaron los niveles de bilirrubina por 2 métodos: uno clínico observacional, que fue el índice de Kramer (8, 9) (Fig. 1) realizado a diario por lo menos por 2 obser-

**TABLA II**  
DISTRIBUCIÓN DE LOS RN POR GRUPOS ÉTNICOS

Grupo étnico	n	%
Caucásicos	25	50
Indígenas	15	30
Afro-descendientes	10	20
Totales	50	100

vadores a simple ciego, y otro mediante la determinación de la bilirrubina en el suero obtenido por punción venosa radial al inicio de la ictericia clínica, y a las 24 y 72 horas después (Fig. 2) usando método colorimétrico (Wiener Lab BT 3000 computerized), expresado en mg/dL. La evaluación cutánea de Kramer y la bilirrubina sérica se determinaron simultáneamente y en conjunto con la evaluación metabólica. A cada infante se le tomó un máximo de una muestra de sangre por día y 3 totales en días consecutivos.

Los resultados se expresaron en sus valores absolutos, porcentajes o como Media  $\pm$  Desviación Estándar ( $M \pm DE$ ). Para analizar las diferencias entre los grupos estudiados se utilizaron el test de Chi-cuadrado (para el índice de Kramer), el test "t" de Student (para la bilirrubina sérica) y el test de ANOVA para hacer comparaciones múltiples; adicionalmente, se realizó un análisis de correlación y regresión para corroborar

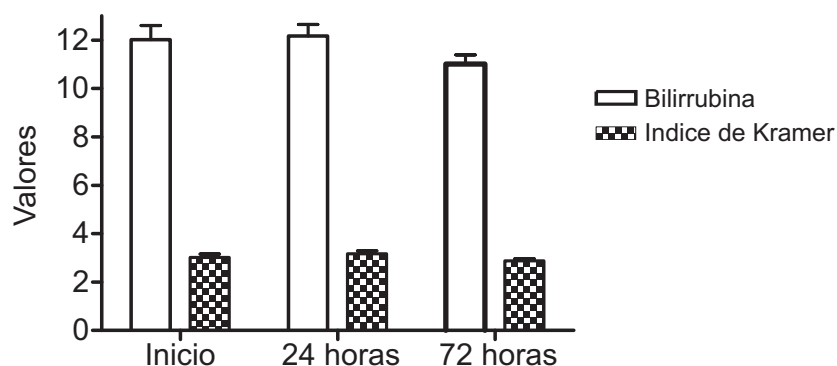


Fig. 2. Comparación entre los niveles de bilirrubina e índice de Kramer en pacientes estudiados durante 72 horas.

la validez y correspondencia de los 2 métodos empleados. Se tomó un valor de  $p < 0,05$  para determinar significancia estadística, y para todo ello se utilizó un programa estadístico GraphPad.4-Instat (GraphPad software, Inc, San Diego, California, USA 2005).

## RESULTADOS

Durante el estudio no se presentaron casos de mortalidad entre los infantes estudiados y todos terminaron el estudio satisfactoriamente. En la Tabla I se señalan las características de peso y edad gestacional de los grupos estudiados, así como su distribución por origen étnico (Tabla II). Se observó la tendencia céfalocaudal descrita por Kramer (8,9). Se realizaron 150 determinaciones simultáneas de bilirrubina sérica y por el método o índice de Kramer, las cuales fueron determinadas en la Unidad Neo-

natal del Hospital con un promedio de vida de 48 horas y valores de la bilirrubina al ingreso  $12,02 \pm 3,41$  mg/dL; la mayoría (62,8 %) estaban en el grado 3 de la escala de Kramer (Fig. 1, Tabla III).

La Tabla III muestra y compara los valores reportados originalmente por Kramer en 1969 (8) y su correspondencia con los valores de las zonas dérmicas; así mismo se encontró una relación muy cercana en los valores obtenidos en este estudio. La Tabla IV también detalla los hallazgos obtenidos al analizar los diferentes grupos étnicos que acuden a nuestro Hospital.

Dado que el grupo de niños de la etnia wayuu constituye una población considerable de nuestro medio, se les analizó individualmente en la Fig. 3 que básicamente señala lo ya visto para toda la población, excepto que a las 24 horas de evolución se observó un discreto aumento significativo de la bilirrubina sin modificaciones en el índi-

**TABLA III**  
DETALLES DE LA CORRESPONDENCIA ENTRE LOS NIVELES DE BILIRRUBINA SÉRICA Y LAS ZONAS DÉRMICAS QUE KRAMER DESCRIBIÓ, Y LOS VALORES ENCONTRADOS AL INICIO DE ESTE ESTUDIO

Zona	1	2	3	4	5
Bilirrubina ( $\mu\text{mol/L}$ )	100	150	200	250	>250
Bilirrubina (mg/dL)	5,8	8,82	11,76	14,7	>14,7
Bilirrubina* (mg/dL)	$5 \pm 0,9$	$8,75 \pm 1,09$	$11,79 \pm 1,6$	$15,5 \pm 0,7$	$19,5 \pm 1,9$

Nótese la correspondencia que existe entre la descripción de Kramer y los valores obtenidos en este estudio. Los valores en  $\mu\text{mol/L}$  no se utilizan frecuentemente en la práctica clínica y 1 mg/dL corresponde a 17  $\mu\text{mol/L}$  de bilirrubina. \* = Resultados del presente estudio.

**TABLA IV**  
RELACIÓN DE LOS VALORES (MEDIA) DE LOS 2 MÉTODOS UTILIZADOS ENTRE TODOS LOS RN ESTUDIADOS Y LOS 4 GRUPOS ANALIZADOS

Periodo	Todos			Caucásicos			Afrodescendientes			Wayuu			Pretérminos		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Bilirrubina	12,0	12,0	11	11,5	11,9	10,8	12,4	13,3	14,6	11,5	13,1	12,6	11,0	14	12,6
Índice Kramer	3,2	3,1	2,8	3,0	3,2	2,7	3,4	3,2	3,8	3,3	3,4	3,0	3,2	3,5	3,0

Período 1 = Al inicio del estudio. Período 2 = A las 24 horas de iniciado el estudio. Período 3 = A las 72 horas de iniciado el estudio. Obsérvese que las cifras obtenidas no difieren estadísticamente entre sí, ni con todo el grupo total.

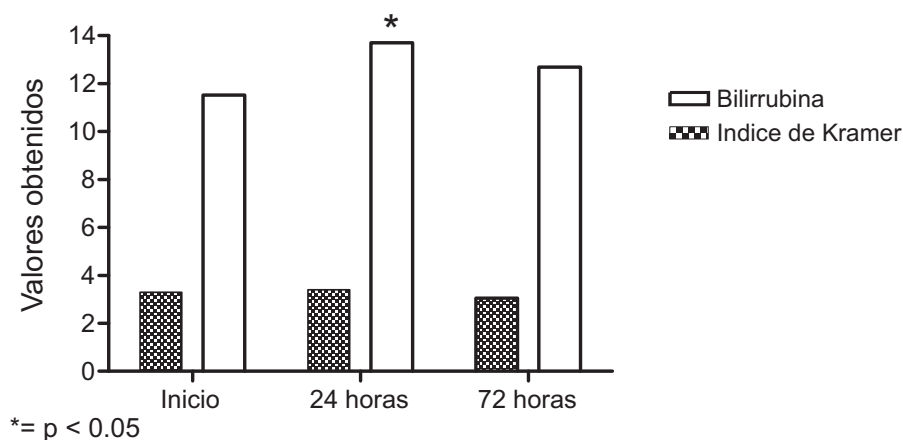


Fig. 3. Comparación entre los niveles de bilirrubina e índice de Kramer en pacientes de la etnia wayuu (n = 15) estudiados durante 72 horas.

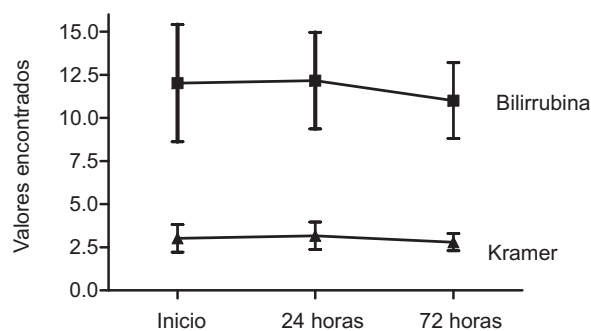


Fig. 4. Cuantificación de la bilirrubina sérica en los RN ictericos.

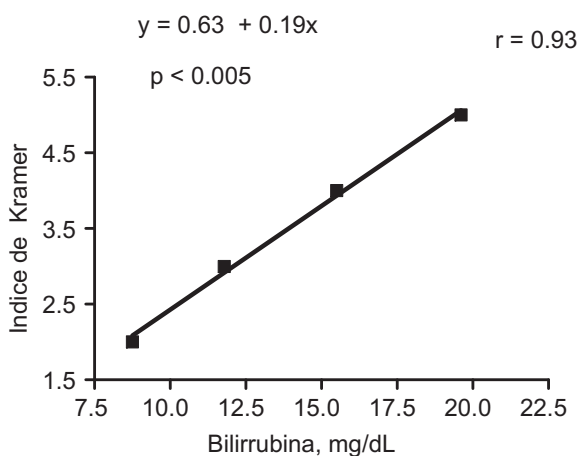


Fig. 5. Correlación y regresión entre los dos métodos de cuantificación de la bilirrubina utilizados en este estudio.

ce de Kramer, que no ocasionó trastorno alguno y todos se recuperaron totalmente.

Un análisis más detallado se observa en la Fig. 4 donde se correlacionan sin diferencias significativas entre los periodos estudiados, y se establece la regresión (Fig. 5) de ambos métodos utilizados para cuantificar la bilirrubina. Así mismo, la Fig. 5 muestra una excelente correlación y una regresión > 0,9.

## DISCUSIÓN

El esquema de Kramer, descrito en 1969(8) es útil para decidir si se debe medir la bilirrubina sérica o no en el RN; Kramer dividió al infante en 5 zonas (Fig. 1), de manera que el rango de la bilirrubina está asociada con la progresión a cada zona, de acuerdo con el esquema de la Tabla III. Los resultados obtenidos en este estudio concuerdan con este esquema, con una correlación positiva muy estrecha >0,93 (Fig. 5, pero no es válido si el médico es daltónico, razón por la cual se exige que la medición sea realizada por lo menos por 2 observadores.

Los resultados del presente estudio también confirman los hallazgos de Kramer y Thong (8, 9) (Fig. 1) según los cuales la progresión más distal de la ictericia corres-

ponde predeciblemente a los niveles más elevados de bilirrubina en los RN ictericos. La razón de este fenómeno de progresión céfalo-caudal de la hiperbilirrubinemia no está bien clarificada; sin embargo, este fenómeno no es un evento aislado en la naturaleza ya que algunas enfermedades tienen una distribución dermatológica peculiar afectando áreas de la piel como algunos exantemas virales, la púrpura de Schönlein-Henoch o la erupción de algunas enfermedades auto-inmunes (9). Adicionalmente, en el presente estudio se encontraron valores de bilirrubina al ingreso de los RN que concuerdan con los encontrados por otros autores, estos son de  $12,02 \pm 3.41$  mg/dL y  $12,3 \pm 3.2$  mg/dL (25). Este estudio también concuerda con lo visto en la Fig. 2, en la cual se observa el hecho de la disminución progresiva de la bilirrubina a medida que el tiempo avanza y el RN va madurando, y esta disminución de la bilirrubina en esta fase de recuperación no se hace en forma céfalo-caudal sino en forma de parches, como está descrito (9). También se observó que la pigmentación racial no interfiere con la interpretación de la ictericia en la piel, y sugiere que la simple inspección clínica dérmica del RN proporciona información útil sobre los niveles de bilirrubina sérica y la evolución clínica de los RN ictericos; tal como se demuestra en la Fig. 5 donde se observa una relación estadística. Se hace la salvedad de que lo que se denomina grupo "caucásico" en nuestra población muy probablemente está constituido por mezclas étnicas ancestrales y sólo se separaron por el color de la piel, pero esto no constituyó una diferencia llamativa pues no hubo cambios estadísticos.

La técnica de Kramer es, por lo tanto, un método clínico confiable y conveniente para estimar la concentración sérica de la bilirrubina en niños ictericos sin necesidad de tomar muestras de sangre continuas y repetidas. Sería de una gran ayuda para el

equipo de salud involucrado en el cuidado de RN ictericos en aquellas áreas donde la determinación bioquímica de la bilirrubina no está disponible, y también en aquellas situaciones en las cuales la incidencia de la ictericia del RN momentánea o permanente sea elevada y se necesite atender altas cifras de pacientes con buen margen de seguridad (11). Por otra parte, es muy conveniente tener en cuenta que cuando se haya utilizado la fototerapia (12, 13) antes de aplicar el método de Kramer, ésta interfiere con la evaluación por la foto-descomposición de la bilirrubina producida, y por ello es clínicamente útil clasificar la ictericia por grupos etarios al momento en el cual llega a ser visiblemente icterico; en las Figs. 2 y 3 se observa claramente que a partir de las primeras 72 horas empieza la recuperación de los niveles de bilirrubina.

La bilirrubina sérica puede ser estimada hasta por 9 métodos usando los invasivos o cruentos y no-invasivos (2, 4, 9, 10, 14, 15). Los invasivos se realizan por la clásica punción vascular (venosa, en el brazo habitualmente) o punción capilar en el talón (16-18). En ambos casos se causa dolor puesto que el RN tiene desde la etapa fetal conexiones tálamo-corticales, la sinapsis intercorticales y nociceptores cutáneo-mucosos con sus fibras aferentes, lo que hace que desde el nacimiento tienen la capacidad de percibir sensaciones algésicas (9), y si se necesitan muestras seriadas como es el caso de la IN, podría resultar como complicación la infección (19). Los métodos no-invasivos incluyen: la evaluación clínica (Fig. 1), de los cuales el método de Kramer es el más exacto y menos subjetivo (8, 9); el bilirrubinómetro transcutáneo que tiene alta precisión pero su validez debe ser cuestionada por la existencia de un importante margen de error respecto a la bilirrubina sérica, especialmente en los pacientes con concentraciones elevadas (14, 20); instrumentos para medir muestras de sangre por

método fotométrico no-químico que utiliza un analizador de gases (15), y el método de laboratorio para medir fotométricamente los niveles de bilirrubina previa reacción química, que fue el utilizado en este estudio. Cada uno de los métodos descritos (19) presenta una dificultad pequeña o grande bien sea en el costo, operatividad, precisión o confiabilidad. Desde estos puntos de vista, el Método de Kramer representa el más beneficioso y ventajoso, y además proporciona los valores que se ajustan a los reales de la bilirrubina sérica como se demostró, especialmente la excelente correlación entre los métodos (Fig. 5) con un nivel de correlación  $r = 0,93$ . Este tipo de metodología descrito también contribuye a un mejor abordaje del RN icterico (22, 24, 25) y es un aspecto fundamental en su papel de la prevención del desarrollo de la encefalopatía bilirrubínica (6, 7). El hecho de que algunos grupos étnicos como los asiáticos, indígenas norteamericanos y griegos están propensos a la hiperbilirrubinemia no ha sido bien entendido (4). En este estudio no se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos étnicos estudiados (Tabla III), aunque en nuestro grupo no hubo descendientes de ninguno de los grupos en riesgo reportados (4, 5).

## REFERENCIAS

1. **Neonatal jaundice.** <http://www.california-websites.com/neo/index.html>. Last updated: 09-10-2006.
2. **Neonatal jaundice.** [http://en.wikipedia.org/wiki/Neonatal\\_jaundice](http://en.wikipedia.org/wiki/Neonatal_jaundice).
3. **Schmorl G.** Zur Kenni des Ikterus-neonatorum, insbesondere der dabeiauftrenderen Gehirnveränderungen. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1904; 6:109-115.
4. **Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK:** Neonatal hyperbilirubinemia. *N Eng J Med* 2001; 344:581-590.
5. **Maisels MJ:** Bilirubin: On understanding and influencing its metabolism in the newborn infant. *Pediat Clin N Am* 1972; 19: 447-459
6. **Newman TB, Maisels MJ.** Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full-term infants? *Clin Perinat* 1990; 17: 331-358.
7. **Watchko JF, Oski FA.** Kernicterus in preterm newborns. Past, present and future. *Pediatrics* 1992; 90:707-715.
8. **Kramer LI.** Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child* 1969; 118:454-458.
9. **Thong YH, Rahman AA, Choo M, Tor ST, Robinson MJ.** Dermal icteric zones and serum bilirubin levels in neonatal jaundice. *Sing Med J* 1976; 17:184-185.
10. **Ochoa-Sangrador C, Marugán-Isabel VM, Tesoro-González R, García-Rivera MT, Hernández-Calvo.** Evaluación de un instrumento de medición de la bilirrubina transcutánea. *An Esp Ped* 2000; 52:561-568.
11. **Maldlong-Key OJ.** Recognition of the presence and severity of newborn jaundice by parents, nurses, physicians, and icterometer. *Pediatrics* 1997; 100:E3. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9271018](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9271018). Last updated: 13-06-2000.
12. **Neonataljaundice** <http://www.sswahs.nsw.gov.au/rpa/neonatal/html/newprot/jaund2.html>. Last updated: 24.08-2009.
13. **Lucey JF.** Neonatal jaundice and phototherapy. *Ped Clin N Am* 1972; 19:827-839.
14. **Kazmierczak SC, Robertson AF, Catrou PG, Briley KP, Kremer BL, Gourley GR.** Direct Spectrophotometric method for measurement of bilirubin in newborns: Comparison with HPLC and automated diazo method. *Clin Chem* 2002; 48:1096-1097.
15. **Jurado E.** Epidemiología de la prematuridad y definición y ensayo de clasificación. Características del agente y del huésped. *Bol Méd Hosp Inf Méx* 1968; 25:105-120.
16. **Furzán J.** Texto Práctico de Neonatología: Ictericia Neonatal. 1ª edición, editorial Miranda. Caracas (Venezuela) 2004. pp 97.
17. **Cruz M.** Tratado de Pediatría. Vol. 1, 9ª ed., Editorial Ergon, Madrid (España). 2006, pp 327.
18. **Correa J, Gómez J, Posada R:** Analgesia Pediátrica. En: Urgencias y UCI. Funda-



- mentos de Pediatría. 3ª edición. Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín (Colombia) 2006, pp 317.
19. **Grohmann K, Roser M, Roliski B, Kadow I, Müller C, Goerlach-Graw A, Nauck M, Küster H.** Bilirubin measurement for neonates: Comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics* 2006; 117:1174-1183.
  20. **Echeverría J, Allen A.** Utilidad diagnóstica de la icterometría transcutánea para detectar hiperbilirrubinemia. Estudio de correlación clínica y bioquímica. *Ed Méd Hosp Inf Méx Federico Gómez*. México 2002; 59.
  21. **Bataglia F, Lubchenco L.** A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediat* 1967; 71:159-163.
  22. **Dodd KL.** Neonatal jaundice-a lighter touch. *Arch Dis Child*. 1993; 68:529-533.
  23. **Holt LE.** The diseases of infancy and childhood: for the use of students and practitioners of medicine. New York: D. Appleton, 1897.
  24. **American Academy of Pediatrics.** Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297-316.
  25. **Newman TB, Maisels MJ.** Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn. A Kinder, Gentier approach. *Pediatrics* 1992; 89:809-818.