



Test de Coombs y su relación con la ictericia neonatal en el Hospital Dr. Verdi Cevallos Balda entre enero a marzo del 2021.

Coombs test and its relationship with neonatal jaundice in the neonatal jaundice at the Dr. Verdi Cevallos Balda Hospital between January and March 2021

Jorge David Giler Macías, Lcdo. Laboratorio Clínico¹
Zulbey Rivero de Rodríguez, PhD²
Pedro Alex Centeno Loor, Lcdo. Laboratorio Clínico³

¹Universidad Técnica de Manabí, Correo: jgiler1996@utm.edu.ec, Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4870-0685>

²Universidad Técnica de Manabí, Correo: zulbey.rivero@utm.edu.ec, Código Orcid: <http://orcid.org/0000-0001-8658-7751>

³Hospital Regional Dr. Verdi Cevallos Balda, Código ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1365-6060>
Contacto: jgiler1996@utm.edu.ec

Recibido: 15-01-2024

Aprobado: 18-05-2024

Resumen

La ictericia neonatal clínicamente se detecta cuando el recién nacido presenta una coloración amarillenta de piel y mucosas ocasionada por el depósito de bilirrubina, esto ocurre cuando la bilirrubina sobrepasa la cifra de 5 mg/dL. Cuando la bilirrubina no retorna rápidamente a los valores normales, comienza la preocupación médica de conocer el origen de esta situación. Una causa importante de ictericia neonatal es la incompatibilidad materno-fetal y para ello se solicitan algunas pruebas diagnósticas, entre ellas el test de Coombs. El objetivo de esta investigación, radica en evaluar la relación entre la ictericia neonatal y el test de Coombs en el Hospital Dr. Verdi Cevallos Balda. El estudio fue observacional, retrospectivo, descriptivo y de corte transversal, analizando los datos del área de Neonatología, Medicina Transfusional y Estadística. Se determinó ictericia neonatal en

49 neonatos nacidos entre enero y marzo 2021. De estos 49 neonatos, 39 presentaron un test de Coombs directo positivo (79,59%). Se determinó asociación significativa entre ambas variables $p=0.000$. El 66,67% de los neonatos presentó grupos sanguíneo B y 98% era Rh positivo. El elevado número de test de Coombs positivos en los neonatos, se relaciona con casos de incompatibilidad materno fetal como una de las principales causas de ictericia en dicho centro hospitalario.

Palabras clave: Inmunización; incompatibilidad; bilirrubina; enfermedad hemolítica del recién nacido.

Abstract

Neonatal jaundice is clinically detected when the newborn presents a yellowish coloration of the skin and mucous membranes caused by the deposit of bilirubin, this occurs when the bilirubin exceeds the figure of 5 mg/dL. When

bilirubin does not quickly return to normal values, medical concern begins to find out the origin of this situation. An important cause of neonatal jaundice is maternal-fetal incompatibility and for this some diagnostic tests are requested, including the Coombs test. The objective of this research is to evaluate the relationship between neonatal jaundice and the Coombs test at the Dr. Verdi Cevallos Balda Hospital. The study was observational, retrospective, descriptive and cross-sectional, analyzing data from the area of Neonatology, Transfusion Medicine and Statistics. Neonatal jaundice was determined in 49 neonates born between January and March 2021. Of these 49 neonates, 39 presented a positive direct Coombs test (79.59%). A significant association was determined between both variables $p=0.000$. 66.67% of the neonates presented blood group B and 98% were Rh positive. The high number of positive Coombs tests in neonates is related to cases of fetal-maternal incompatibility as one of the main causes of jaundice in said hospital.

Keywords: Immunization; incompatibility; bilirubin; hemolytic disease of the newborn.

Introducción

Ictericia es un concepto clínico que se aplica a la coloración amarillenta de piel y mucosa ocasionada por el depósito de bilirrubina, la hiperbilirrubinemia como concepto bioquímico indica una cifra de bilirrubina plasmática superior a la normal 1. La bilirrubina (Bb) es un compuesto que se produce en el catabolismo del grupo Hemo, mismo que tiene su cantidad normal en el organismo, pero que, cuando se

generan cantidades excesivas, pueden llegar a causar patologías, las cuales pueden ser leves, o llegar a ser crónicas para quien la sufre. Cuando un paciente presenta niveles altos de bilirrubina en sangre, se define como una hiperbilirrubinemia, la cual desencadena un cuadro de ictericia, afección en la que el organismo no es capaz de producir eritrocitos de manera eficiente, lo que puede desencadenar también anemia; y que se puede identificar muy fácilmente, ya que se observa la coloración amarillenta en la piel, mucosas y en los oculares^{1,2}.

La hiperbilirrubinemia es monitoreada por su aumento con el paso de las 24hs, si este no sobrepasa de los 5mg/dl/hora, y empieza a corregirse, se trata de una ictericia fisiológica, pero, de darse el caso de que sigan incrementando los niveles de bilirrubina sérica, se considera como patológica y esta puede persistir hasta 15 días, convirtiéndose en ciertos casos, mortal para el paciente³. La encefalopatía bilirrubínica o toxicidad aguda y el kernicterus o toxicidad crónica se usan actualmente en forma intercambiable y se deben a la deposición de bilirrubina no conjugada en el cerebro. Cuando la cantidad de bilirrubina libre no conjugada sobrepasa la capacidad de unión de la albúmina, cruza la barrera hematoencefálica y cuando ésta, está dañada, complejos de bilirrubina unida a la albúmina también pasan libremente al cerebro. La concentración exacta de bilirrubina asociada con la encefalopatía bilirrubínica en el neonato a término saludable es impredecible¹.

La ictericia neonatal clínicamente se observa en el recién nacido, cuando la bilirrubina sobrepasa la cifra de 5 mg/dL. Puede detectarse blanqueando la piel mediante la presión con el dedo, lo que pone de manifiesto el color subyacente de piel y tejido subcutáneo. Aproximadamente, el 60 a 70% de los recién nacidos a término y 80% más de los recién nacidos pre término, se muestran clínicamente ictéricos, su temprano reconocimiento y la instauración de una terapéutica adecuada, son tareas habituales para el Neonatólogo y el Pediatra⁴. El manejo correcto de la ictericia neonatal se basa en el reconocimiento de factores de riesgo y/o en los niveles de bilirrubina sérica total, el objetivo principal y de mayor importancia en el tratamiento es evitar la neurotoxicidad. Como principio general, es importante mantener una hidratación adecuada, ya sea incrementando y estimulando la alimentación oral y/o canalizando una vena que permita la administración de fluidos⁴.

En el Ecuador, un estudio realizado en el Hospital José Carrasco Arteaga⁵, informó un porcentaje del total de recién nacidos con hiperbilirrubinemia del 43,5% en los años 2010 y 2011, con el paso de los años, el número de casos de ictericia neonatal, al parecer va en aumento. Una investigación realizada en el año 2017 en el Hospital General Julius Doepfner de Zamora Chinchipe⁴, señaló que el porcentaje de ictericia neonatal fue del 57, 9%; este estudio también reveló que el factor predisponente en la ictericia neonatal, es la incompatibilidad feto – materna con el 31,51% del total de los casos.

A nivel regional, una investigación realizada en el 2017, en el área de neonatología del Hospital Dr. Verdi Cevallos Balda, determinó que, del total de pacientes neonatos con ictericia neonatal, el 69% fueron del sexo femenino, y el 31%, del sexo masculino; a diferencia de los datos obtenidos en el estudio efectuado el mismo año en el Hospital “Pablo Arturo Suarez”, en el que el porcentaje mayor era para los niños con el 52% y las niñas 48%^{6,7}.

Existen varios factores que pueden provocar una hiperbilirrubinemia neonatal, entre las más frecuentes están la lactancia materna, Síndrome de Crigler-Najjar tipo 1, la enfermedad hemolítica causada por incompatibilidad entre la madre y el feto y los trastornos hereditarios del metabolismo de las bilirrubinas, como por ejemplo el Síndrome de Gilbert⁸.

La causa hematológica, dada por la incompatibilidad feto – materna, según lo descrito por Villegas y colaboradores⁹, puede ser relacionada al grupo sanguíneo ABO o al factor Rh. Esto debido al paso de anticuerpos IgG hacia la placenta, afectando a los glóbulos rojos del feto, y provocando su futura lisis. Así mismo, Omeñaca y colaboradores¹⁰ explican en su investigación sobre el riesgo de la incompatibilidad por el sistema Rh, que existen otros grupos sanguíneos que son atribuibles a Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido, entre los más importantes se encuentran el sistema Kell, Duffy, Diego y Kidd.

Las pruebas de laboratorio utilizadas para medir los niveles de bilirrubina en sangre, son las Bilirrubina total y sus fracciones, tanto la

directa como la indirecta. González y Cols¹¹, señalan que las técnicas útiles para el diagnóstico de ictericia neonatal, son la tipificación sanguínea y el test de Coombs, y que, junto a estas, se pueden añadir otras determinaciones, como el hemograma completo. El test de Coombs, utilizado frecuentemente en recién nacidos y pacientes destinados a transfusión, sirve para identificar la presencia de anticuerpos que se fijan a la membrana eritrocitaria, y que causan sensibilización. Vale recalcar que existen dos clases de tests de Coombs, el directo y el indirecto, la primera es aplicada en los niños y la segunda en la madre¹².

González y Cols¹¹ refieren que el tratamiento comúnmente usado en la ictericia neonatal, es el uso de fototerapia, después de valorar el riesgo de la patología, alto, intermedio o bajo. Se debe monitorear constantemente la bilirrubina, para esperar la conversión de la bilirrubina sérica, en lumirrubina, misma que es excretada irreversiblemente. Pasada una hora, en el caso de que continúe el aumento, se duplica la dosis lumínica, si los niveles de bilirrubina llegan a 14 mg/dl, se recomienda la exanguíneotransfusión, técnica invasiva que elimina el exceso de Bb y los anticuerpos hemolíticos.

La intención de esta investigación es, evaluar la relación existente entre la ictericia neonatal y los resultados del test de Coombs, en el área de Neonatología del Hospital Verdi Cevallos entre los meses de enero a marzo del año 2021.

Metodología

Tipología de investigación

La investigación se realizó en las áreas de Neonatología, Medicina Transfusional y Estadística del Hospital Dr. Verdi Cevallos Balda, en el que es común la determinación de tipificación sanguínea y Coombs a neonatos, teniendo en cuenta datos retrospectivos, de corte transversal, de los meses de enero – marzo del año 2021. Este estudio es de tipo observacional y descriptivo.

Población y muestra

Población

Pacientes del área de Neonatología del Hospital Dr. Verdi Cevallos Balda de Portoviejo, nacidos en los meses de enero a marzo del 2021, siendo un total de 676 pacientes.

Muestra

La muestra incluye los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, resultando un total de 49 recién nacidos con ictericia neonatal, en los meses antes mencionados.

Diseño de la investigación

Para el desarrollo de la investigación, los datos se obtuvieron de las historias clínicas anonimizadas en el área de Neonatología y los resultados de tipificación y test de Coombs, en Medicina Transfusional. Por otro lado, también se usó la técnica de la entrevista con el médico tratante, con la intención de determinar las principales causas de test de Coombs positivo en neonatos y sobre la ictericia neonatal.

Métodos, técnicas e instrumentos para la recolección de información

Se utilizaron técnicas de observación y extracción de datos en las áreas de Neonatología y Medicina Transfusional, para la recolección de la información extra, se utilizó la técnica de la entrevista para poder encaminar esta investigación.

Procesamiento y análisis de los datos

Análisis estadístico: Se realizaron tablas de frecuencias y gráficos para las variables cualitativas y cuantitativas, se utilizó la herramienta de análisis de Microsoft Excel 2019, donde se relacionaron los resultados de test de Coombs de los neonatos, la ictericia neonatal y los datos recopilados en el área de estadística del Hospital Dr. Verdi Cevallos Balda. Se realizó la prueba de Chi cuadrado, para evaluar la relación entre ictericia neonatal y test de Coombs positivo.

Aspectos éticos

El proyecto de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética Institucional de la Universidad Técnica de Manabí. Se asegura la total confidencialidad de los datos obtenidos, por lo que la información de los pacientes no fue revelada. Los autores declaran no tener conflicto de intereses con la investigación.

Resultados y discusión

Gráfico #1 Ictericia neonatal en relación a nacidos vivos e ingresos a Neonatología

En relación a los datos recogidos, se observa en la gráfica 1 el número de individuos con ictericia neonatal en los tres meses estudiados. Durante el periodo de estudio, nacieron vivos 676 neonatos, de los cuales 46, presentaron ictericia neonatal, representando una prevalencia de 7,24%. El mayor número de casos se detectó en el mes de febrero (21 pacientes).

Es verosímil definir a la ictericia como una de las principales patologías postnatales dándose en el 60% de los recién nacidos y el 80% en nacidos pretérminos¹³ que ingresan a neonatología, La ictericia neonatal puede considerarse patológica luego de un aumento progresivo de la bilirrubina pasadas las 24 horas, y por lo general la ictericia neonatal se la asocia con los cuadros hemolíticos, causados por incompatibilidad de tipo ABO o Rh¹⁴. De hecho, una vez se detecta y confirma la ictericia neonatal, se deben determinar el grupo y Rh sanguíneo materno y del neonato, bilirrubina sérica, hematocrito hemoglobina, recuento de reticulocitos, prueba de Coombs y frotis sanguíneo¹.

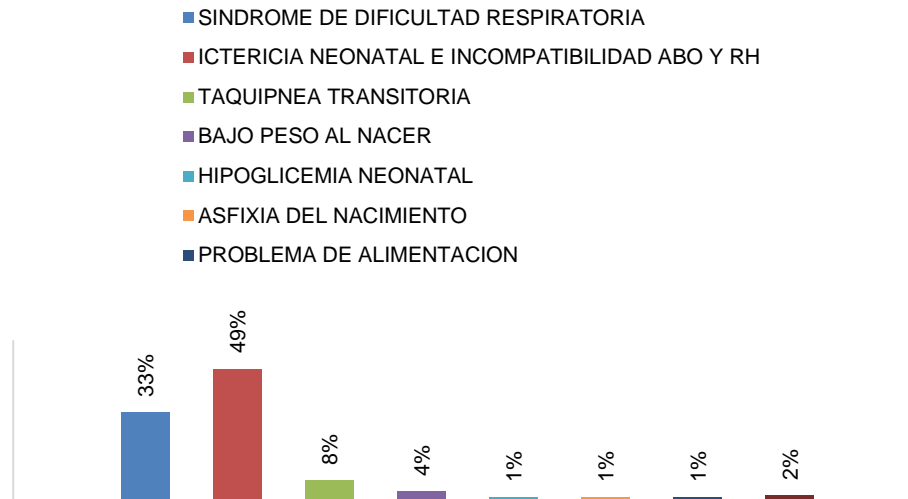


Gráfico #2 Principales causas de ingreso a Neonatología durante los meses de enero a marzo del 2021

En este gráfico se observan las principales causas de ingreso al servicio de neonatología, donde se observa que el primer lugar lo ocupa la presencia de ictericia neonatal (49%), esto demuestra la importancia del estudio de esta patología en recién nacidos. En el año 2017, se realizó un estudio en el Hospital Dr. Verdi Cevallos Balda, en el que se identificó a la ictericia como la principal razón de reintegración a neonatología¹⁵, similar a lo observado en la investigación actual. Una investigación realizada en el Hospital José Carrasco Arteaga de Cuenca señala que la hiperbilirrubinemia se presentó en el 43,5% de los pacientes ingresados al servicio de neonatología⁵. Todo ello evidencia que casi la mitad de los neonatos, generalmente presenta este cuadro clínico.

Las primeras horas de vida de un ser humano son cruciales, debido a que puede ser el inicio de enfermedades que suelen ser leves, pero que en ocasiones, y sin tratamiento precoz y eficaz, puede llegar a ser fatal para el paciente. Entre estas patologías, una de las más frecuentes es la ictericia neonatal, la cual, se asocia, en la mayoría de casos, a la lactancia materna⁸, dado un pronóstico de mejora favorable; la segunda causa que puede provocar ictericia neonatal, es la incompatibilidad materno-fetal, debido a que la madre al tener contacto con antígenos propios del feto, pero desconocidos para ella, crea anticuerpos que luego desencadenan reacciones ante los antígenos impregnados en los glóbulos rojos del feto, provocando patologías hematológicas y hepáticas. Las principales incompatibilidades materno – fetal son causadas por el grupo ABO y RH^{16,17,18}.

$\chi^2=529.594$ $p=0.000$ (altamente significativo)

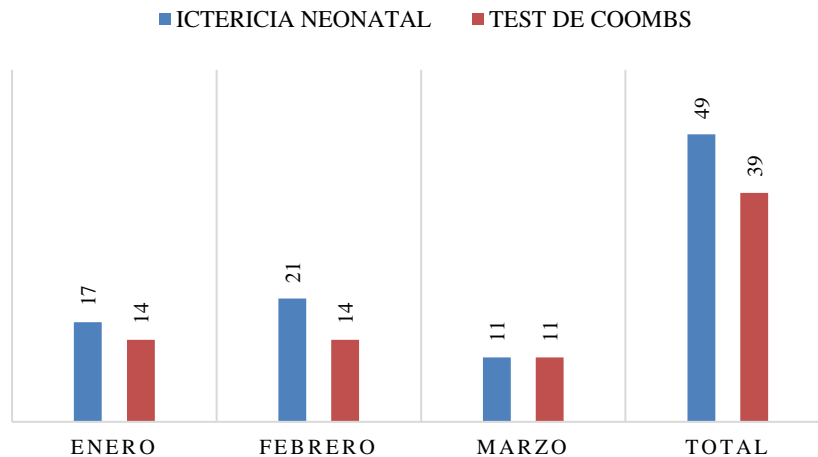


Gráfico #3 Resultados de Test de Coombs Directo en pacientes con Ictericia Neonatal

En este gráfico se puede identificar el número de casos con ictericia por mes y los respectivos resultados del Test de Coombs positivos. En enero, de 17 pacientes icterícos, 14 presentaron la prueba positiva, en febrero de igual forma, aunque la mayoría resultó positiva (14), algunos dieron negativos a la prueba; en el mes de marzo la coincidencia fue total, resultandos positivos todos los casos con ictericia. Se destaca que la mayoría de los pacientes con ictericia presentaron un Test de Coombs

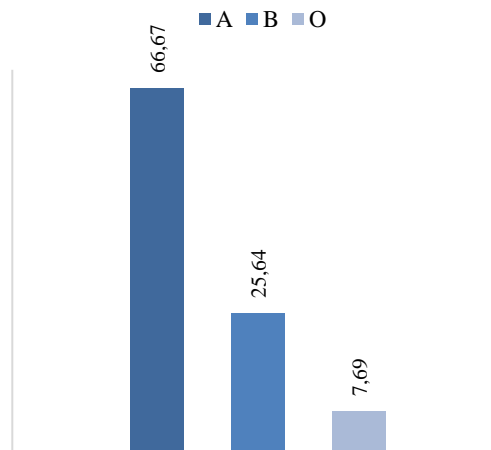
directo positivo ($39/49=79,59\%$). Solo una pequeña proporción de los casos de ictericia no coinciden con una prueba de Coombs positiva, lo que indica que su ictericia tiene un origen diferente a la sensibilización de los glóbulos rojos del neonato. En estos casos, el origen puede ser por lactancia materna, Síndrome de Crigler-Najjar tipo 1 o los trastornos hereditarios del metabolismo de las bilirrubinas, como por ejemplo el Síndrome de Gilbert⁸

Se evidenció una asociación significativa ($p=0.000$) entre la presencia de ictericia y una prueba de Coombs directa positiva. Es importante reconocer que el test de Coombs se determina como una de las principales pruebas para diagnosticar una hemólisis por incompatibilidad ABO o Rh¹⁹, esta última es una de las principales causas de la ictericia neonatal, por lo que se identifica una relación en ambos, teniendo en cuenta a los pacientes neonatos y el tiempo estudiado. Esto implica que el mayor número de casos de ictericia era ocasionado por incompatibilidad materno-fetal; lamentablemente no se pudo determinar el tipo de incompatibilidad (grupo sanguíneo o Rh), pues no se tenían los datos de las madres de estos neonatos.

Estudios anteriores realizados en el Verdi Cevallos arrojaron datos similares, en estos se determinó que la ictericia neonatal era una de las principales afecciones en estos pacientes y que la incompatibilidad y la lactancia materna puntuaban como las principales causas de

dichas patologías²⁰. En el 2018, se realizó una investigación en Panamá, donde se investigó la importancia del diagnóstico temprano de la enfermedad hemolítica del recién nacido, ya que así el tratamiento, al ser temprano, puede

resultar con mayor eficacia; en dicho estudio se realizó del test de Coombs y las pruebas de bilirrubina, con lo que se hacía un seguimiento del paciente con la patología, resultando efectivo para su mejora²¹.

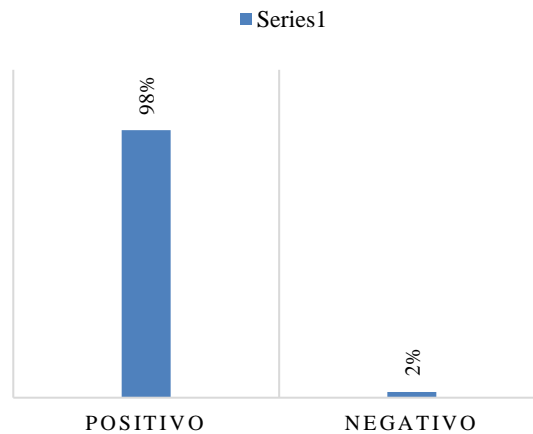


Luego del nacimiento, se considera que las primeras 72 horas de vida son de mucha importancia para los neonatos, puesto que pueden presentar cuadros clínicos por los que son internados en el área de neonatología, la ictericia neonatal o hiperbilirrubinemia, es la principal causa²⁰ la cual se puede desarrollar en picos altos de bilirrubina en sangre hasta pasadas las 120 horas postnatales, esta afección puede ser fisiológica, disminuyendo sus valores con el paso de las horas, mientras que las patológicas necesitan tratamiento eficaz.

Gráfico #4 Grupos sanguíneos de neonatos con Test de Coombs Directo positivo

En el gráfico 3 se observan los grupos sanguíneos de los neonatos con ictericia. Se

destaca que estos pacientes son, en su mayoría, de grupo A (28 pacientes-61%), seguido por el B con 15, es decir 33%, y, con un poco frecuencia el O con 3 pacientes (6%), teniendo en cuenta solo el sistema ABO. Se ha determinado que uno de los grupos sanguíneos más relacionado a incompatibilidad materno fetal, es el grupo A¹⁸, lo cual guarda relación con los resultados obtenidos aquí. Lamentablemente, no se obtuvo información sobre el grupo sanguíneo de las madres de los neonatos, para poder relacionar si los pacientes icterícos realmente presentaban un grupo sanguíneo diferente al de su madre y comprobar la incompatibilidad por grupo sanguíneo.



La incompatibilidad hemolítica por ABO, es la más frecuente de las enfermedades hemolíticas del recién nacido. Ocurre en neonatos A o B de madre O. La enfermedad se puede presentar en el primer embarazo de una madre O que tiene anticuerpos anti-A o anti-B, los anticuerpos que se pueden encontrar en el suero materno son de tres tipos IgA, IgM e IgG; siendo este último el causante de la producción de la enfermedad y en este primer embarazo la madre que dar sensibilizada. Esta incompatibilidad en la mitad de los casos ocurre con el primer hijo y es más frecuente en niñas que niños (3/1) ⁵

Gráfico #5 Sistema Rh en recién nacidos con Test de Coombs Directo positivo

En el gráfico 5 se observa que la mayoría de los neonatos icterícos eran Rh positivo (98%). Si sus respectivas madres eran Rh negativo, esta podría ser la causa de la anemia hemolítica del recién nacido; sin embargo, esta situación es ahora infrecuente pues el control prenatal regularmente resuelve esta situación mediante la inmunización materna. La isoimmunización Rh se puede evitar con la ayuda de la

tipificación de la madre en las primeras semanas del embarazo, ya que, en el caso de ser Rh negativo, se le puede administrar antiglobulina D y evitar el desarrollo de anticuerpos en contra del feto, que puede desencadenar en una anemia hemolítica del recién nacido²².

En cuanto a la incompatibilidad materno – fetal debida al sistema Rh, a diferencia de la ocasionada por el sistema ABO, esta es menos frecuente, con una prevalencia estimada entre el 15% al 8%, teniendo en cuenta la etnia de los pacientes²¹

Un estudio previo realizado en el mismo hospital en el año 2017, para determinar los factores de riesgo para ictericia neonatal, señala que, de los 16 casos de la muestra, sólo 1 fue por incompatibilidad de grupo ABO y no hubo casos por incompatibilidad Rh. Todos los neonatos estaban recibiendo lactancia materna, por ende, fue considerada la causa principal de ictericia en los recién nacidos en dicho estudio. En el campo obstétrico 1 neonato (6%) sufrió trauma en el parto, cefalohematoma. En cuanto a problemas hematológicos 1 neonato (6,25%)

sufrió anemia hemolítica y 2 (13%) sufrieron policitemia⁷

Una investigación realizada en el Hospital Julius Doepfner de Loja, señala que los factores de riesgo más importantes asociados al diagnóstico de ictericia neonatal fueron: el género masculino 54,79% (n=40), la incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO 31, 51% (n=23) y la lactancia materna exclusiva insuficiente 27,40% (n=20)⁴.

Con el análisis de la información recopilada en las áreas de Neonatología y Estadística, en los meses de enero a marzo, los pacientes recién nacidos que sufrieron de ictericia, pudieron sobrellevar un tratamiento eficaz por parte de los profesionales del Hospital Verdi Cevallos

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias Bibliográficas

1. Gonzales E. Hiperbilirrubinemia Neonatal. Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría. 2005; 44(26-35).
2. Madrigal C. Ictericia Neonatal. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXI. 2014; 613(759 - 763).
3. Menalled A. Ictericia Neonatal. Pediatría Práctica. 2011; 2(1-80).
4. Pico M, Alarcón F, Alvarado M. Causas de ictericia en recién nacidos en el Hospital Provincial Verdi Cevallos Balda de Portoviejo durante el año 2017. Revista Científica Dominio de las Ciencias. 2019 Enero; 5(589-602).
5. Quesada D, Arbulú P, Polo L. Hiperbilirrubinemia Neonatal. Prevalencia en un hospital de tercer nivel: Julio 2010 a junio 2011.. Revista Médica HJCA. 2013; 1(57).
6. Pacheco W. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. [Online].; 2018 [cited 2017. Available from: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/14980/TEISIS%2C%20CARACTERIZACION%20DE%20LA%20ICTERICIA%20NEONATAL%20POR%20SUBGRUPOS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
7. Hurtado J. Ictericia neonatal, factores de riesgo y fototerapia en el Hospital General Julius Doepfner. Universidad Nacional de Loja. [Online].; 2018 [cited 2017. Available from:

Balda, por lo que no se presentaron bajas mortales y todos fueron dados de alta.

Conclusiones

Se concluye que el Test de Coombs directo presentó una asociación significativa con la ictericia; ya que fue positivo en la mayoría de los recién nacidos ictericos; determinándose que el origen de la ictericia era la incompatibilidad materno-fetal. Tomando en cuenta la información recopilada en el área de Neonatología del Hospital Verdi Cevallos Balda, los pacientes neonatos que presentaron ictericia neonatal, recibieron un tratamiento exitoso (no se presentaron casos mortales), puesto que todos fueron dados de alta.

<https://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/20503/1/TESIS%20ICTERICIA%20NEONATAL%20C%20FACTORES%20DE%20RIESGO%20Y%20FOTOTERAPIA%20EN%20EL%20HOSPITAL%20GENERAL%20JULIUS%20DOEPFNER.pdf>.

8. López S, Morise S, Ramonet M, Pérez R, Nucifora S, Ciocca M, et al. Consenso de hiperbilirrubinemia del primer trimestre de la vida. Sociedad Argentina de Pediatría. 2020; 118(12-49).
9. Villegas D, Durán R, Alfonso A, López M, Cortina L, Vilar M, et al. Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO. Revista Cubana de Pediatría. 2007; 4(79).
10. Omeñaca F, De la Camara C, Valverde E. Asociación Española de Pediatría. [Online].; 2008. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/39.pdf>.
11. González-Valcárcel M, Raynero R, Caballero S. Ictericia Neonatal. Pediatría Integral. 2019; XXIII(147-153).
12. Bautista J, Arévalo C, Castillo R. Taller de Inmunohematología. Asociación Mexicana de Medicina Transfusional. 2014 Enero-Abril; 7(16-24).
13. Aguilar A, Noyola C, De Jesús E, Montes O. Detección de ictericia neonatal durante la visita para tamiz metabólico neonatal. Revista Mexicana de Pediatría. 2018 Noviembre - Diciembre; 85(212-215).
14. Rodríguez C, Rojas S, Huelman J. Prevalencia de ictericia neonatal patológica en el servicio de neonatología del hospital universitario Dr. Ángel Larralde, Valencia estado Carabobo. Venezuela. febrero 2012 - abril 2012. Avances en Ciencia de la Salud. 2012; 2(38-43)
15. Vallejo V. Impacto en el diagnóstico temprano de la enfermedad hemolítica del recién nacido en neonatos mayores de 2kg mediante el tamizaje de la bilirrubinas por método transcutáneo. Revista Pediatría Panamá. 2018; 47(20-31).
16. Pico M, Alarcón F, Alvarado M. Causas de ictericia en recién nacidos en el Hospital Provincial Verdi Cevallos Balda de Portoviejo durante el año 2017. Revista Científica Dominio de las Ciencias. 2017 Enero; 5(589-602).
17. Santiago C, Barrera M, Achina L, Juma J. Enfermedad Hemolítica del recién nacido. Revista Sinapsis, Ecuador. 2017; 1.
18. Hernández M, Iglesias T, González E. Isoinmunización ABO en recién nacidos en Pinar del Río. Rev. Ciencias Médicas de Pinar del Río. 2017 Julio - Agosto; 21(471-479).
19. Del Covas M, Medina M, Ventura S, Gamero D, Giuliano A, Esandi M, et al. Enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO y desarrollo de ictericia grave en recién nacidos de término: factores predictivos precoces. Arch Argent Pediatr. 2009; 107(16-25).
20. Alcocer S, Preciado T, Zamora L, Acebo J. Factor Rhesus: Manejo en el embarazo. Polo del Conocimiento. 2021 Agosto; 6(441-461).
21. Tepán M, Córdova F. Hiperbilirrubinemia en neonatos hospital José Carrasco - IESS 2015 - 2017. Revista Médica Ateneo. 2019 Junio; 21(41-50).
22. Zapata L, Martínez L, Jaramillo L. Incompatibilidad Rh e isoinmunización en la gestante. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2020; 46(1-13).