

Medición simultánea de bilirrubina total transcutánea en frente y esternón como modelo predictivo de bilirrubina total sérica en recién nacidos prematuros y de término

María Esther Martínez-Mercado¹
Luis Fernando Torres-Bernal²
Javier Góngora-Ortega³
María del Rosario Sánchez-Ortiz⁴
José Antonio Guerrero-Díaz de León⁵

¹ Médico Pediatra. Departamento de Neonatología, Hospital de la Mujer de Aguascalientes, ISSEA. Av. Siglo XXI 109. Cd. Satélite Morelos. CP 20298. Aguascalientes, Aguascalientes, México.

² Médico Oftalmólogo. D en C. Departamento de Cirugía. Universidad Autónoma de Aguascalientes. Av. Universidad 940. Ciudad Universitaria, CP 20131, Aguascalientes, Aguascalientes, México.

³ Médico Cirujano. M en C. Coordinador de Investigación del ISSEA. Margil de Jesús 1501. Fracc. Arboledas. CP 20020. Aguascalientes, Aguascalientes, México.

⁴ Médico Pediatra Neonatóloga. Departamento de Neonatología, Hospital de la Mujer de Aguascalientes, ISSEA. Av. Siglo XXI 109. Cd. Satélite Morelos. CP 20298. Aguascalientes, Aguascalientes, México.

⁵ D en C. Departamento de Estadística. Universidad Autónoma de Aguascalientes. Av. Universidad 940. Ciudad Universitaria, CP 20131, Aguascalientes, Aguascalientes, México.

RESUMEN

Antecedentes: la detección de hiperbilirrubinemia en el neonato se ha convertido en un reto para los sistemas de salud. El objetivo de este estudio fue determinar la utilidad de mediciones simultáneas de bilirrubina total transcutánea en frente (BTTf) y bilirrubina total transcutánea en esternón (BTTe) como modelo predictivo de bilirrubina total sérica (BTS) en neonatos prematuros y de término.

Material y métodos: estudio transversal y analítico en neonatos con edad gestacional entre 30 y 42 semanas, del 21 de enero al 30 de abril de 2013 en un hospital público de ginecología, obstetricia y neonatología. Se determinó correlación de Pearson entre BTS/BTTf y BTS/BTTe. Se efectuaron análisis de regresión lineal para una y para diversas variables de independientes.

Resultados: para 89 determinaciones simultáneas la correlación entre BTS/BTTf fue de 0.8411 y para BTS/BTTe 0.7942 ($p < 2.2 \times 10^{-16}$ para ambos casos). Con el análisis de regresión simple entre BTS y BTTf la ecuación fue: $BTS = 2.1187 + 0.7035 \times BTTf$ ($p < 2.2 \times 10^{-16}$, $R^2 = 70.75\%$, $R^2_{ajustado} = 70.41\%$); para BTS y BTTe la ecuación fue: $BTS = 2.0405 + 0.6349 \times BTTe$ ($p < 2.2 \times 10^{-16}$, $R^2 = 63.07\%$, $R^2_{ajustado} = 62.65\%$). Con análisis de regresión múltiple para BTS vs. BTTf, BTTe la ecuación fue: $BTS = 1.620 + 0.503 \times BTTf + 0.224 \times BTTe$ ($p < 2.2 \times 10^{-16}$, $R^2 = 72.87\%$, $R^2_{ajustado} = 72.24\%$).

Conclusiones: se demostró que el modelo que incluyó BTTf y BTTe permitió obtener una mejor predicción de BTS que los modelos con una sola medición de BTT en neonatos prematuros y de término hospitalizados.

Palabras clave: bilirrubina transcutánea, bilirrubinómetro, hiperbilirrubinemia neonatal, kernícterus.

Recibido: octubre, 2013

Aceptado: marzo, 2014

Correspondencia

María Esther Martínez Mercado
Departamento de Neonatología Hospital de la Mujer de Aguascalientes, ISSEA. Av. Siglo XXI 109. Cd. Satélite Morelos
CP. 20298 Aguascalientes, Aguascalientes, México.
mariaesmtz@outlook.com

Este artículo debe citarse como:

Martínez-Mercado ME, Torres-Bernal LF, Góngora-Ortega J, Sánchez-Ortiz MR, Guerrero-Díaz de León JA. Medición simultánea de bilirrubina total transcutánea en frente y esternón como modelo predictivo de bilirrubina total sérica en recién nacidos prematuros y de término. Acta Pediatr Mex 2014;35:118-124.

Concurrent measurement of total transcutaneous bilirubin over forehead and sternum as predictive model for total serum bilirubin in premature and term newborns

ABSTRACT

Background. Detection of hyperbilirubinemia in newborn has become a challenge for health care systems. The aim of the study was to prove the usefulness of concurrent total transcutaneous bilirubin measurement over forehead (TTBf) and total transcutaneous bilirubin over sternum (TTBs) as predictive model for total serum bilirubin (TSB) in premature and term newborns.

Material and Method. Transversal and analytical study in 30-42 gestation week newborns from January 21st to April 30th 2013 in a gynecology, obstetrics and neonatology specialties public hospital. Pearson's correlation for TSB/TTBf and TSB/TTBs was carried out. Linear regression analysis for one and several predictive variables were performed.

Results. For 89 concurrent measurements, the correlation TSB/TTBf was 0.8411 and for TSB/TTBs, 0.7942 (p value $< 2.2E-16$ in both cases). With simple regression analysis for TSB and TTBf, the equation was: $TSB = 2.1187 + 0.7035 \times TTBf$ ($p < 2.2E-16$, $R^2 = 70.75\%$, $R^2_{adjusted} = 70.41\%$); for TSB and TTBs the equation was: $TSB = 2.0405 + 0.6349 \times TTBs$ ($p < 2.2E-16$, $R^2 = 63.07\%$, $R^2_{adjusted} = 62.65\%$). With multiple regression analysis for TSB vs. TTBf, TTBs, the equation was: $BTS = 1.620 + 0.503 \times TTBf + 0.224 \times TTBs$ ($p < 2.2 E-16$, $R^2 = 72.87\%$, $R^2_{adjusted} = 72.24\%$).

Conclusions. It was demonstrated that TTBf, TTBs model allowed to obtain better TSB prediction than TTB single measurement models for in-patient premature and term newborns.

Key words: Transcutaneous bilirubin, bilirubinometer, neonatal hyperbilirubinemia, kernicterus.

Una de las estrategias implementadas por los sistemas de salud, destinada a disminuir la incidencia de los diferentes subtipos de kernícterus en el recién nacido, es la detección temprana de hiperbilirrubinemia. La identificación de los neonatos en riesgo se complica, entre otros factores, porque el egreso hospitalario ocurre antes de que

los niveles de bilirrubina hayan alcanzado su pico máximo. El método de referencia para la medición de la bilirrubina ha sido su cuantificación en suero; sin embargo, la Academia Americana de Pediatría, en sus Guías de Práctica Clínica para el manejo de la hiperbilirrubinemia en los recién nacidos de 35 semanas o más,^{1,2} recomienda el

tamizaje de bilirrubinas, ya sean séricas o transcutáneas. Estas últimas presentan algunas ventajas: evitan punciones dolorosas y pérdidas sanguíneas para el neonato, se tienen los resultados de manera casi inmediata y la determinación puede realizarse por personal médico o de enfermería entrenado en el uso del dispositivo.³

El funcionamiento de los bilirrubinómetros transcutáneos se basa en dirigir luz blanca hacia la piel del recién nacido y medir la intensidad de las longitudes de onda específicas devueltas. Conociendo las propiedades espectrales de los componentes de la piel se restan de los componentes que causan interferencia y se determina la concentración de bilirrubinas. En los últimos años las mejoras en los bilirrubinómetros transcutáneos han permitido incrementar la precisión en sus resultados.⁴⁻⁶

Tradicionalmente se ha preferido seleccionar una sola región anatómica para la medición de la bilirrubina total transcutánea (BTT) en el recién nacido, generalmente la frente;^{7,8} cuando se ha hecho en más de un lugar se han descartado los resultados que presentan la menor correlación con la bilirrubina total sérica (BTS) perdiéndose información.⁹⁻¹³ Los bilirrubinómetros actuales son más ergonómicos y puede llevarse a cabo la medición en diferentes áreas anatómicas. Usar más de un sitio para las mediciones en un mismo individuo nos lleva a tener varias determinaciones de BTT que se pueden usar de manera simultánea en un modelo predictivo de BTS.

El objetivo de este estudio fue comprobar la utilidad de un modelo predictivo de BTS en el que se incluyen mediciones simultáneas de BTT en frente y esternón, en neonatos prematuros y de término.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal y analítico llevado a cabo en los servicios de alojamiento conjunto, cunero

patológico y unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de la Mujer del Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes, del 21 de enero al 30 abril de 2013. Este hospital atiende un promedio de 10,800 nacimientos al año; 10% de ellos prematuros.

Los recién nacidos elegibles para incluirse en el estudio tenían edad gestacional entre 30 y 42 semanas (catalogada por el método de Capurro A), peso al nacer igual o mayor de 1,000 g y cuantificación de bilirrubinas séricas.

Se excluyeron los que recibieron fototerapia o cualquier hemoderivado antes de la medición de BTS o BTT. Se eliminaron los pacientes con muestras inadecuadas o con más de dos horas antes de su procesamiento, con sospecha o diagnóstico de algún tipo de síndrome dismórfico, cardiopatía congénita o traslado a otra unidad hospitalaria. Se utilizó el expediente clínico para obtener los datos demográficos en cada caso y se empleó una hoja individual de recolección de datos.

Para las determinaciones de BTS el médico tratante o el personal de enfermería obtuvieron del paciente 500 microlitros de sangre por punción de vena periférica. La sangre se colectó en tubo seco cubierto en el exterior con papel pasante para protección de la muestra del contacto con la luz. Las muestras para BTS fueron procesadas en el laboratorio clínico del hospital por método fotométrico (Cobas Integra System 400plus, Roche Diagnostic). Todas las determinaciones de BTT en frente y esternón fueron hechas con un solo dispositivo Bilichex (Philips Children's Medical Ventures) por personal médico entrenado en su uso y de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las mediciones se efectuaron no más allá de 30 minutos antes o después de la toma de la muestra sanguínea. Los resultados de BTS y BTT se reportaron en mg/dL.

El análisis de los resultados se hizo con el programa para cómputo estadístico R. Las variables independientes en el análisis fueron: bilirrubinas totales transcutáneas frente (BTTf), bilirrubinas totales transcutáneas esternón (BTTe), edad gestacional (EDADg), peso al nacer (PESO) y horas de vida (HORASv) al momento de las determinaciones de bilirrubinas. La variable dependiente fue bilirrubinas totales séricas (BTS). Se determinó correlación de Pearson entre BTS/BTTf y BTS/BTTe y se realizaron análisis de regresión lineal para una o para diversas variables independientes.

La atención de los neonatos se hizo bajo los protocolos de manejo usuales del hospital. Se obtuvieron los consentimientos informados por parte de al menos uno de los padres. El estudio fue revisado y aprobado por el Comité Estatal de Investigación, que corroboró el cumplimiento de los criterios bioéticos de seguridad y riesgo en la investigación de seres humanos según la Ley General de Salud. Toda la información obtenida fue estrictamente confidencial. No existieron conflictos de intereses de ninguna índole por parte de los autores de este manuscrito.

RESULTADOS

Se realizaron 111 determinaciones simultáneas de BTS/BTT en frente y esternón en 105 pacientes. Se eliminaron 22 determinaciones simultáneas: 10 por procesamiento tardío de bilirrubinas séricas, 6 por expedientes extraviados, 2 por hoja de recolección de datos extraviada, 1 por uso de hemoderivados en el paciente y 3 por diagnóstico de trisomía 21. Las estadísticas de resumen de los datos recopilados del estudio para las 89 muestras restantes se muestran en el cuadro 1.

La correlación de las muestras BTS y BTTf fue de 0.8411 y la de BTS y BTTe fue de 0.7942, ambas correlaciones estadísticamente significativas

Cuadro 1. Resumen estadístico de las 89 observaciones en el estudio

Variable	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
BTS (mg/dL)	9.0	2.8	3.5	16.0
PESO (g)	2540.4	672.5	1000.0	4400.0
EDADg (semanas)	36.2	2.4	32.0	41.1
HORASv (horas)	48.6	30.8	9.0	275.0
BTTf (mg/dL)	9.8	3.4	2.7	19.6
BTTe (mg/dL)	11.0	3.5	3.1	19.9

BTS: bilirrubinas totales séricas; PESO: peso al nacer; EDADg: edad gestacional; HORASv: horas de vida al momento de las determinaciones de bilirrubina; BTTf: bilirrubinas totales transcutáneas con medición tomada en la frente; BTTe: bilirrubinas totales transcutáneas con medición tomada en el esternón.

($p < 2.2 \times 10^{-16}$ en ambos casos). La existencia de una correlación significativa llevó a proponer un modelo lineal para predecir el valor de la BTS a partir de la BTT.

Se realizó un análisis de regresión simple entre BTS y BTTf y se obtuvo el modelo lineal que llamamos “modelo simple con BTTf”, $BTS = 2.1187 + 0.7035 \times BTTf$. Se repitió el mismo análisis tomando como variable independiente a BTTe y se obtuvo el modelo lineal que llamamos “modelo simple con BTTe”, $BTS = 2.0405 + 0.6349 \times BTTe$, ambos modelos fueron estadísticamente significativos con valores F asociados de 210.4 y 148.6, respectivamente; y un valor $p < 2.2 \times 10^{-16}$ en ambos casos. En los dos primeros renglones del cuadro 2 se muestran los valores de error estándar, R^2 y $R^2_{ajustado}$ para estos modelos.

A fin de tomar en cuenta de manera simultánea las mediciones de BTT se hizo un análisis de regresión lineal múltiple de BTS vs. BTTf y BTTe incluyendo, además, al resto de las variables en el estudio (PESO, EDADg, HORASv). El modelo lineal obtenido, que llamamos “modelo completo”, fue $BTS = -2.630 - 4.298E-05 \times PESO + 0.115 \times EDADg + 6.861E-04 \times HORASv + 0.472 \times BTTf + 0.265 \times BTTe$. Este modelo tuvo

un valor F asociado de 46.33 y fue estadísticamente significativo ($p < 2.2 \times 10^{-16}$). Los valores que complementan el análisis se muestran en el tercer renglón del cuadro 2.

Con objeto de sacar del modelo aquellas variables que no aportaron información significativa se utilizó el método de eliminación de variables hacia atrás.¹⁴ Usando este método se sacaron del modelo, secuencialmente, las variables PESO (valor p de 0.9139), HORASv (valor p de 0.9023) y EDADg (valor p de 0.1267). El modelo lineal obtenido, que llamamos “modelo reducido”, fue $BTS = 1.620 + 0.503 \times BTTf + 0.224 \times BTTe$. Este modelo tuvo un valor F asociado de 115.5 y fue estadísticamente significativo ($p < 2.2 \times 10^{-16}$) y, como se puede observar, solamente incluyó a las mediciones de BTT para predecir el valor de BTS. Cabe destacar que la última variable eliminada del modelo fue EDADg, con un valor p de 0.1267, mucho menor que el valor p de las otras variables eliminadas del modelo. Los valores que complementan el análisis de este modelo se muestran en el cuarto renglón del cuadro 2.

ANÁLISIS

Se obtuvieron modelos lineales predictivos de BTS que utilizaron la medición simultánea de bilirrubinas transcutáneas en frente y esternón. Dado que los valores de los coeficientes de determinación R^2 y $R^2_{ajustado}$ para los modelos

completo y reducido fueron mayores que los correspondientes a los modelos simples con BTTf y BTTe (cuadro 2), un modelo que incluya de manera simultánea a las dos mediciones de BTT permite obtener una mejor predicción del BTS comparado con los modelos que incluyen solamente una de las mediciones. Si bien el modelo completo tuvo un mejor valor de R^2 que el modelo reducido, los valores de $R^2_{ajustado}$ y del error estándar son mejores en este último modelo. Además, al ser un modelo con menos variables independientes, el modelo reducido es menos susceptible a errores en la toma de datos.

Se han publicado pocos estudios acerca de la correlación de BTS/BTT en poblaciones hispanas,^{3,13,15} el nuestro confirmó que dicha correlación está presente en nuestra población y que es más alta en mediciones tomadas en frente que en esternón, como se reporta en el estudio realizado por Jiménez-Peña y sus colaboradores.³ Las correlaciones obtenidas fueron menores a las encontradas en dicho trabajo debido a los diferentes modelos de bilirrubinómetros empleados y a la mayor diversidad de los individuos estudiados (véase cuadro 1) al incluirse neonatos menores de 35 semanas de edad gestacional y con pesos menores.

Al ser un estudio con una orientación predictiva, más que explicativa, se buscó obtener, de entre un conjunto de variables, las más eficaces en

Cuadro 2. Resultados de la regresión lineal para los distintos modelos en el estudio

Modelo	Error estándar	R ² (%)	R ² _{ajustado} (%)	F	Valor p
Simple con BTTf	1.537	70.75	70.41	210.4	< 2.2E-16
Simple con BTTe	1.727	63.07	62.65	148.6	< 2.2E-16
Completo	1.494	73.62	72.03	46.33	< 2.2E-16
Reducido	1.488	72.87	72.24	115.5	< 2.2E-16

R²: coeficiente de determinación del modelo; R²_{ajustado}: coeficiente de determinación del modelo ajustado al tamaño de la muestra y al número de variables independientes; F: valor del estadístico de prueba de significación del modelo; Valor p: valor de significación asociado a la prueba usando el estadístico F. Todos los modelos son lineales con variable dependiente BTS. El modelo completo incluye todas las variables independientes en el estudio y el modelo reducido solo las variables BTTf y BTTe.

predecir los resultados de BTS, con lo que en el modelo reducido se prescindió de las variables asociadas con la edad gestacional, peso y horas de vida de los pacientes, ya que su aportación no fue significativa para la predicción buscada. Una de las variables eliminadas fue la edad gestacional que sí es tomada en cuenta en los protocolos para el manejo de la hiperbilirrubinemia. Hay que considerar que la variable asociada a la edad gestacional fue la última en ser eliminada para obtener el modelo reducido, siendo apenas no significativa, por lo que se sospecha que con mayor cantidad de datos de neonatos prematuros y de término dicha variable ofrezca una aportación significativa al modelo junto con la BTT en frente y esternón.

Dado que en los modelos obtenidos los valores de error estándar son relativamente altos (mayores a una unidad) y de coeficientes de determinación bajos (menores a 80%) se considera necesario replicar el análisis con un tamaño de muestra mayor en el que se incluyan tanto prematuros como de término, para construir un modelo predictivo que permita realizar inferencias en nuestra población con menor grado de error.

Como un resultado adicional del estudio se comprobó que, incluso en los pacientes más pequeños e inestables, las determinaciones en tórax se pueden efectuar tomando sólo unos segundos más en el proceso.

Por la manera en que se conformó la muestra, la aplicabilidad de los resultados de este estudio se limita a las condiciones de alimentación, exposición a la luz natural y artificial de neonatos que permanecieron hospitalizados durante las determinaciones de las bilirrubinas.

En conclusión, en este estudio se mostró la utilidad de la medición simultánea de BTT en frente y esternón en la construcción de un

modelo predictivo de BTS, a diferencia de la literatura internacional en la que se ha optado por considerar solamente la medición de un lugar anatómico. En la práctica clínica el modelo a implementar sería:

1. Obtención de las mediciones de BTTf y BTTe usando un bilirrubinómetro en la frente y el tórax del neonato.
2. Estimación de BTS al sustituir los valores obtenidos de BTTf y BTTe en la fórmula del modelo reducido ($BTS = 1.620 + 0.503 \times BTTf + 0.224 \times BTTe$).
3. Uso de la estimación de BTS, obtenida mediante el modelo predictivo, en la continuación del protocolo de manejo de hiperbilirrubinemia en el recién nacido.

Para mostrar la aplicación práctica de estos tres pasos tomamos como ejemplo un neonato con 48 horas de vida, peso al nacer de 2,750 g y edad gestacional de 36 semanas. Con el bilirrubinómetro se obtuvieron mediciones de BTTf y BTTe de 7.1 mg/dL y 9.5 mg/dL, respectivamente. Las bilirrubinas séricas se estiman usando la fórmula del modelo reducido:

$$\begin{aligned} BTS &= 1.620 + 0.503 \times BTTf + 0.224 \times BTTe \\ BTS &= 1.620 + 0.503 \times 7.1 + 0.224 \times 9.5 \\ BTS &= 7.3193 \end{aligned}$$

Con esta estimación de BTS, y siguiendo el protocolo de tratamiento de hiperbilirrubinemia en el recién nacido, este paciente no fue candidato para toma de muestra sanguínea para corroborar bilirrubinas totales séricas, ni meritorio de fototerapia.

Se concluyó también que se requieren nuevos estudios para generar diversos modelos predictivos con menor grado de error y que se ajusten a cada grupo particular de neonatos. Una vez que

se logren validar dichos modelos predictivos, se podrán utilizar para decidir en qué pacientes es necesario realizar determinaciones de BTS en ese momento y en cuáles no se requieren; todo esto como parte de las estrategias en la prevención de neurotoxicidad inducida por bilirrubinas en los recién nacidos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los doctores María de los Ángeles Hernández Ríos, José Delgado Facio, Luis Antonio Gómez Morales, Mirna Matilde Martínez Chavira, Mirtha Gabriela Esparza Medrano, Delia Margarita Esquivel Cruz y Atzimba Pamela Salas Padilla, por su valiosa colaboración en el desarrollo de este estudio.

REFERENCIAS

1. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
2. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Matchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 weeks gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009;124:1193-98.
3. Jiménez B, Miguel MA, Acosta JM, Fernández MP. Detección no invasiva de hiperbilirrubinemia: evaluación clínica y bilirrubina transcutánea con bilirrubina sérica. *Rev Sanid Milit Mex* 2010;64:54-60.
4. Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, Modi N, Roth-Kleiner M, Sender A, Vert P. Transcutaneous Bilirubin Measurement: A Multicenter Evaluation of a New Device. *Pediatrics* 2001;107:1264-71.
5. Bhutani BK, Gourly GR, Adler S, Kreamer B, Dalin Ch, Johnson LH. Noninvasive Measurement of Total Serum Bilirubin in a Multiracial PredischARGE Newborn Population to Assess the Risk of Severe Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2000;106:e17.
6. Romagnoli C, Tiberi E, Barone G, De Curtis M, Regoli D, Paolillo P, et al. Validation of transcutaneous bilirubin nomogram in identifying neonates not at risk of hyperbilirubinaemia: A prospective, observational, multicenter study. *Early Hum Dev* 2012;88:51-5.
7. Jangaard KA, Curtis H, Goldbloom RB, Hon D. Estimation of bilirubin using BiliChekTM, a transcutaneous bilirubin measurement device: Effects of gestational age and use of phototherapy. *Paediatr Child Health* 2006;11:79-83.
8. Fouzas S, Mantagou L, Skylogianni E, Mantagos S, Varvarigou A. Transcutaneous Bilirubin Levels for the First 120 Postnatal Hours in Healthy Neonates. *Pediatrics* 2010;125:e52.
9. Holland L, Blick K. Implementing and Validating Transcutaneous Bilirubinometry for Neonates. *Am J Clin Pathol* 2009;132:555-61.
10. Poland RL, Hartenberger C, McHenry H, Hsi A. Comparison of Skin for Sites for Estimating Serum Total Bilirubin in In-Patients and Out-Patients: Chest is Superior to Brow. *J Perinatol* 2004;24:541-3.
11. Ho E, Lee S, Chow C, Chung J. Bilicheck transcutaneous bilirubinometer: a screening tool for neonatal jaundice in the Chinese population. *Hong Kong Med J* 2006;12:99-102.
12. Stillova L, Matasova K, Mikitova T, Stilla J, Kolarovszka H, Zibolen M. Evaluation of Transcutaneous Bilirubinometry in Preterm Infants of Gestational Age 32-34 Weeks. *Bio-med Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2007;151:267-71.
13. Rodríguez-Weber MA, López-Candiani C, Valencia-Salazar G, Millote-Galindo G. Eficacia de un analizador de bilirrubina no invasivo en neonatos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1999;56:539-42.
14. Draper NR, Smith H. *Applied Regression Analysis*. 3th edition. USA. Wiley Series in Probability and Statistics, 1998, pp. 327-68.
15. Engle WD, Jackson GL, Dendelbach D, Manning D, Frawley WH. Assessment of a Transcutaneous Device in the Evaluation of Neonatal Hyperbilirubinemia in a Primarily Hispanic Population. *Pediatrics* 2002;110:61-7.