

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LA FOTOTERAPIA CONVENCIONAL CON TUBOS DE LUZ AZUL vs. LEDS

Dres. J. Meritano^a, C. Solana^a, C. Soto Conti^a, R. Nieto^a, J. Colares^a

Resumen

Introducción: La hiperbilirrubinemia (HB) es la principal causa de ingreso en unidades neonatales de bajo riesgo. Nuevos dispositivos de fototerapia (FT) permiten el uso de irradiación a dosis alta.

Objetivo: Comparar la eficacia de la FT aplicada con equipos de tubos de luz azul (30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) y FT con tecnología LED's a dos niveles de irradiancia (30 y 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) en términos de duración del tratamiento.

Material y métodos: Estudio prospectivo, controlado y randomizado. Los recién nacidos de término o cercanos al término que necesitaban tratamiento con luminoterapia fueron aleatorizados a tres grupos: 1) luz azul a 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (LC), 2) LED a 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (L30), y 3) LED a 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (L40).

Resultados: Se incluyeron 165 pacientes, 54 en LC, 56 en L30 y 55 en el grupo L40. El peso al nacer, edad gestacional, horas a la aleatorización y los valores BST al ingreso a FT (18,9 \pm 2 mg/dl en BL, 18,9 \pm 2,2 en L30 y 19 \pm 1,6 en L40) fueron similares. El tiempo total (horas) de FT fue: 54,4 \pm 6,9 en LC, 53,4 \pm 10,7 en L30 y 41,7 \pm 6 en L40 ($p < 0,001$). Los niveles de BST en la interrupción de FT (10,1 \pm 1,7 mg/dl, 9,9 \pm 1 y 8,9 \pm 1,8, $p = 0,002$) y 24 horas después (9,6 \pm 1,3 mg/dl, 9,8 \pm 1,4 y 9 \pm 1,8, $p = 0,04$) fueron menor en el grupo L40.

Conclusiones: El tratamiento con LEDs a 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ reduce en 12 horas la duración del tratamiento en comparación con LEDs o luz azul a 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$.

Abstract

Introduction: Hyperbilirubinemia (HB) is the main cause of admission to low risk neonatal units. New phototherapy devices (PT) allow the use of high dose of irradiance.

Objective: To compare the efficacy of PT in terms of hours of treatment between blue light tubes and LEDs equipments with two levels of irradiance.

Material and methods: Prospective controlled trial. Term or near-term infants with need of PT treatment according to AAP recommendations were randomized into three groups: blue lights PT with 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (BL) or LEDs PT with 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (L30) or 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (L40) at skin level.

Results: 165 patients were included, 54 in the BL group, 56 in L30 and 55 in L40 group. Birth weight, gestational age, postnatal hours at randomization and total serum bilirubin (TSB) level at entry (18.9 \pm 2 mg/dl in BL, 18.9 \pm 2.2 in L30 and 19 \pm 1.6 in L40) were similar between groups. Total time of PT were 54.4 \pm 6.9 hours in BL, 53.4 \pm 10.7 in L30 and 41.7 \pm 6 in L40 ($p < 0.001$). TSB levels at PT discontinuation (10.1 \pm 1.7 mg/dl, 9.9 \pm 1 and 8.9 \pm 1.8, $p = 0.002$) and 24 hours later (9.6 \pm 1.3 mg/dl, 9.8 \pm 1.4 and 9 \pm 1.8, $p = 0.04$) were lower in L40 group.

Conclusions: PT treatment with LEDs at $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ reduced the duration of treatment in 12 hours compared with BL or LEDs at 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$.

Introducción

La ictericia, el más común de los signos clínicos en neonatología, y la hiperbilirrubinemia, son las condiciones más frecuentemente evaluadas en los recién nacidos y la principal causa de readmisión hospitalaria luego del nacimiento, ya que representan un potencial riesgo de daño neurológico grave: encefalopatía hiperbilirrubinémica o kernicterus.^{1,2}

La Academia Americana de Pediatría (AAP) elaboró **Guías de Práctica Clínica**² para el manejo de la hiperbilirrubinemia que el HMI "Ramón Sardá" incorporó en el manejo clínico diario.³ Las mismas indican el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de

a. Hospital Materno Infantil "Ramón Sardá".
Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: jmeritano@gmail.com

los recién nacidos mayores a 35 semanas de edad gestacional que presentan hiperbilirrubinemia.

En pacientes con hiperbilirrubinemia severa es importante instaurar un tratamiento intensivo con fototerapia que disminuya la necesidad de exanguinotransfusión y el riesgo de kernicterus. La fototerapia es el método terapéutico más usado para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal.

Los beneficios del tratamiento con fototerapia surgieron por primera vez de la observación en 1956 que Sister J. Ward, enfermera del la Unidad de Cuidados de Recién Nacidos Prematuros en el Rofchford General Hospital en Essex, Inglaterra, hizo al reconocer que cuando los recién nacidos icterícos eran expuestos al sol, disminuían la coloración amarillenta de su piel. Es a partir de esto que un residente de Pediatría, R. J. Cremer, comienza experimentalmente a exponer desnudos a 13 recién nacidos prematuros icterícos al sol, alternando las posiciones de los bebés, durante 15 a 20 minutos. Al comprobar el descenso de los niveles de bilirrubina sérica, diseñó un aparato de fototerapia con tubos fluorescentes de luz azul. Así, expuso a 9 bebés confirmando el descubrimiento y es de esta manera como nació el tratamiento con luminoterapia para la hiperbilirrubinemia. El estudio de Cremer y col fue publicado en 1958, seguido luego por no menos de 19 estudios en Sudamérica, Italia y Francia.⁴

Desde entonces, en las siguientes décadas, más de cincuenta artículos han sido publicados describiendo ensayos clínicos controlados acerca del uso de fototerapia en los recién nacidos.⁵

Quedó demostrado el dramático impacto de la fototerapia en la disminución de la exanguinotransfusión debidas a hiperbilirrubinemia.⁶

Si bien en las unidades de Cuidados Intensivos la fototerapia es aún empleada en forma profiláctica, la enorme mayoría de pacientes que la requieren son RN de término que egresan del hospital y luego reingresan por presentar valores en niveles peligrosos (20 mg% o superiores).⁷ Mucho se ha estudiado acerca de los bebés de término y la ictericia asociada a la alimentación a pecho;⁸ la vasta mayoría de los niños que reciben tratamiento por hiperbilirrubinemia son alimentados a pecho,⁹ y son éstos pacientes los que precisan una dosis terapéutica, cuyo objetivo es descender los valores de bilirrubina de la manera más eficazmente posible. Si bien la información para aplicar esas dosis terapéuticas es conocida hace muchos años, muchos de los recién nacidos de término continúan recibiendo dosis que se encuentran por debajo del rango terapéutico óptimo.⁷

Es reconocido que a la dosis de luminoterapia

se aplica el mismo concepto que a las dosis de las drogas de los medicamentos, considerando el efecto dosis-respuesta y la influencia que otros factores tienen en la acción que la luz ejerce para disminuir los niveles de bilirrubina (tal como la absorción y el volumen de distribución afectan la eficacia de una droga).² Además de la dosis de irradiación de la fuente de luz empleada, la eficacia terapéutica depende también de la superficie corporal expuesta a la luz.¹⁰ De la luz visible, el espectro azul es el más eficaz para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal porque coincide con el espectro de absorción de la bilirrubina.^{10,11}

En el mercado existen diferentes fuentes de luz: tubos fluorescentes lámparas halógenas y luz emisora de diodos (LED).^{12,13}

LED es un tipo especial de diodo semiconductor que emite luz cuando es conectado a un circuito eléctrico. La luz es generalmente monocromática y el color depende del material semiconductor empleado. En general sus dimensiones son muy pequeñas (0,5 a 1 cm de diámetro) y son usados comercialmente en las pantallas de calculadoras, etc.¹⁴ El uso de LEDs en equipos de fototerapia comenzó en la década de 1990. Algunos de éstos están disponibles en el mercado internacional y constan de 100 a 300 LEDs con nitrato de galio como elemento semiconductor.¹⁵

La AAP define como fototerapia intensiva a aquella que irradia por lo menos 30 uW/cm²/nm en una banda entre 430-490 nm.¹⁶ Las luces LEDs entregan luz de alta intensidad (450-470 nm) en la estrecha banda azul del espectro terapéutico de elección de la luz visible y con mínima emisión de calor.¹⁴ Estudios recientes sugieren que la fototerapia con LEDs es eficaz en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal,^{15,17} aunque la mayoría de ellos se realizaron in vitro, y sólo algunos de ellos incluyen recién nacidos.^{18,19}

Seidman y col. no encontraron diferencias en la velocidad para descender los niveles de bilirrubina sérica o la duración del tratamiento al emplear LEDs vs fototerapia convencional en bebés de término con ictericia, ambas ajustadas para emitir la misma dosis de irradiancia.¹⁸ Posteriormente los mismos autores realizaron otro estudio comparando la eficacia terapéutica de LEDs vs. luz halógena, también con el mismo nivel de irradiancia y no encontraron diferencias significativas en el descenso de la bilirrubina sérica ni en la duración del tratamiento.¹⁹

Martins y col. encontraron que en el tratamiento a prematuros la eficacia del tratamiento con LEDs es superior al realizado con luz halógena.¹⁴ En un reciente estudio, Maisels y col., encontraron que la

aplicación de luz con LEDs es *in vitro* e *in vivo* más eficaz en la fotodegradación de la bilirrubina que la aplicación de luz con dispositivos convencionales.²⁰

Por lo tanto, se requieren más estudios para demostrar la reducción de los niveles de bilirrubina sérica de manera eficaz, en instituciones con un alto número de partos e internaciones de recién nacidos de término y cercanos al término.

Objetivo

Comparar la eficacia de la FT aplicada con equipos de tubos de luz azul (30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) y FT con tecnología LED's a dos niveles de irradiancia (30 y 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) en términos de duración del tratamiento en pacientes con hiperbilirrubinemia no hemolítica

Diseño: Estudio prospectivo, abierto, controlado y randomizado.

Población y métodos

Criterios de inclusión: recién nacidos de término o cercanos al término (35-37 semanas) nacidos en el HMI "Ramón Sardá" de Buenos Aires que requirieron tratamiento con luminoterapia según las **Guías para tratamiento de la Hiperbilirrubinemia** de la Academia Americana de Pediatría² cuyos padres o tutores firmaron el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: malformaciones congénitas mayores, puntaje de Apgar <5 al 1^{er} minuto e incompatibilidad Rh o ABO.

Inmediatamente al ingreso al estudio y mediante sistema de sobres cerrados numerados fueron asignados a tres grupos de estudio: 1) fototerapia de luz azul (irradiancia de 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$); 2) fototerapia con LEDs (irradiancia de 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$), y 3) fototerapia con LEDs (irradiancia de 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$).

Los equipos de fototerapia empleados fueron LU-6TTM y MediLED que entregan una intensidad que excede los 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ a 40cm de distancia.

La intensidad de la irradiación fue medida cada 24 horas a nivel de la piel usando un radionanómetro (Olympic Bili-Meter 22TM) y la potencia de los equipos ajustados en altura para entregar la irradiancia deseada.

Se midió la bilirrubina sérica indirecta y el hematocrito al ingreso y luego cada 12 horas. Luego de 12 horas de terminado el tratamiento, según normas, se midió bilirrubina "rebote" en ambos grupos.

Además, se dosaron la bilirrubina directa, hemograma con reticulocitos, albuminemia, grupo sanguíneo, factor Rh y prueba de Coombs.

Se midió diariamente la intensidad de las luces empleadas en el tratamiento y se registró cada 6 horas la temperatura axilar, frecuencia cardiaca y respiratoria de los recién nacidos.

Se analizó la alimentación recibida por cada grupo (lactancia materna exclusiva, alimentación complementaria o alimentación mixta).

Se registró el grado de descenso de bilirrubina, el valor de la bilirrubina "rebote" y la aparición de complicaciones relacionadas al tratamiento.

Análisis estadístico

Se calculó un *tamaño muestral* de 50 pacientes por grupo para demostrar una reducción del 20% en horas de tratamiento (promedio de 60 horas en el HMI "Ramón Sardá"), considerando un error alfa del 5% y un poder del 80%.

Para el análisis descriptivo se usó la media (+ DS) en el caso de una distribución normal, la mediana (primero y tercer cuantiles) cuando la distribución era no paramétrica y las proporciones (%; IC 95%)

Se utilizó el test de Student (t) para la comparación de las medias de variables continuas y el de Mann-Whitney (U) para la comparación de las medianas. Se empleó ANOVA corregida por Bonferroni cuando las variables tenían distribución normal y Kruskal Wallis para las no paramétricas.

Para la contrastación de datos ordinales se empleó la prueba de chi cuadrado.

Diferencias a nivel $p < 0,05$ (1 cola) se consideran significativas. Para todos los análisis se usó el programa Statistica.

Resultados

Entre enero y julio de 2010 se incluyeron 165 pacientes, 54 en el grupo 1 (Luz Azul, irradiancia de 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$), 56 en el grupo 2 (LEDs, irradiancia de 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) y 55 en el grupo 3 (LEDs, irradiancia de 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$). No se encontraron diferencias en la media de edad gestacional, peso, horas de vida y valor de bilirrubina al ingreso a luminoterapia según grupo de tratamiento (*Tabla 1*).

Tampoco se hallaron diferencias en los valores de hematocrito, bilirrubina directa, hemograma con reticulocitos y albuminemia entre los grupos estudiados (datos no presentados). El tiempo total en horas de fototerapia fue de $54,4 \pm 6,9$ hs en el grupo 1, $53,4 \pm 10,7$ en el grupo 2 y $41,7 \pm 6$ en el grupo 3 ($p < 0,001$) (*Figura 1*)

Los niveles de bilirrubina sérica total en la interrupción de la fototerapia fue de $10,1 \pm 1,7$ mg/dl en luz azul, $9,9 \pm 1$ en LEDs a 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ y $8,9 \pm$

1,8 en LEDs a 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ($p = 0,002$) y 24 horas después de suspendido el tratamiento la bilirrubina sérica total fue de : $9,6 \pm 1,3$ mg/dl para el grupo 1, $9,8 \pm 1,4$ para el grupo 2 y $9 \pm 1,8$ para el grupo 3 ($p = 0,007$) (Tabla 2).

No se encontraron diferencias significativas en los pacientes que reingresaron a FT, la forma de alimentación ni en los parámetros clínicos controlados (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura axilar; datos no presentados).

Tabla 1. Características clínicas según tipo de fototerapia (Sardá, 2011)

Característica n	T30 54	L 30 56	L 40 55	p
Peso al nacer, g (DS)	3233 (460)	3417 (506)	3266 (439)	NS
Edad Gestacional, sem (DS)	37,6 (1,9)	38 (2)	37,8 (1,8)	NS
Edad al ingreso a FT, horas (DS)	51,5 (14,6)	51,4 (10)	55,4 (13,4)	NS
BT al ingreso, mg/% (DS)	18,9 (2)	18,9 (2,2)	19 (1,6)	NS

T30: Tubos a 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$.

L30: LEDs a 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$.

L40: LEDs a 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$.

DS: desviación estándar.

NS: no significativo.

Discusión

Alrededor del 60-70% de los recién nacidos presenta algún grado de ictericia, constituyéndose en uno de los problemas más frecuentes del período neonatal. Esta situación produce alto costo económico, tanto a las familias como a las instituciones que asisten a estos niños: elevado número de determinaciones transcutáneas de bilirrubina (BiTC) y de laboratorio, numerosas visitas por consultorios externos, utilización de horas médicas y de enfermería y hospitalización que requiere tecnología especializada (luminoterapia). Esto ha llevado a optimizar la eficacia del tratamiento realizado.^{21,22} El avance en la tecnología médica ha permitido mejorar la calidad de los distintos equipos que ofrecen luminoterapia efectiva y medir la potencia del tratamiento. En nuestro estudio el uso de luminoterapia controlada a dosis indicadas y a alta dosis (30 y 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) permitió comprobar el descenso en las horas de tratamiento.

Al igual que el estudio de Seidman y col., quienes no encontraron diferencias en la velocidad para descender los niveles de bilirrubina sérica o la duración del tratamiento al emplear LEDs vs fototerapia convencional en bebés de término con ictericia, ambas ajustadas para emitir la misma dosis de irradiancia¹⁸, nuestros pacientes colocados en distintos equipos (Luz azul o LEDs) pero a igual irradiancia no presentaron diferencias significativas, lo que refuerza el concepto de controlar la irradiancia de los equipos periódicamente.

Maisels y col. encontraron que la aplicación de luz con LEDs es *in vitro* e *in vivo* más eficaz en la fotodegradación de la bilirrubina que la aplicación de luz con dispositivos convencionales;²⁰ nuestra

Tabla 2. Horas de FT, niveles de bilirrubina sérica (BT) total a la interrupción de la fototerapia y BT 24 horas Post FT según tipo de fototerapia (Sardá, 2011)

	T30 n = 54	L 30 n = 56	L40 n = 55	p
Horas en fototerapia (FT) (media, DS)	54,4 (6,9)	53,4 (10,7)	41,7 (6)	< 0,001
BT al salir de FT, mg/% (media, DS)	10,1 (1,7)	9,9 (1)	8,9 (1,8)	0,003
BT 24 horas pos FT, mg/% (media, DS)	9,6 (1,3)	9,8 (1,4)	9 (1,8)	0,007
Pacientes que re-ingresaron a FT (n)	2	3	2	NS

T30: Tubos a 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$.

L30: LEDs a 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$.

L40: LEDs a 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$.

DS: desviación estándar.

experiencia demuestra que a mayor intensidad el tratamiento es reducido en horas y la bilirrubina posterior (“rebote”) es menor en estos pacientes.

Martínez recomienda que la fototerapia utilizada adecuadamente, es decir, midiendo su eficacia terapéutica mediante el método no invasivo del radiómetro, sigue siendo una gran arma terapéutica asociada a las guías actuales.²³

Para prevenir la hiperbilirrubinemia neonatal severa, Bhutani y col. sugieren utilizar equipos con irradiancia de al menos 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ confirmado con medidor, la exposición de la mayor superficie corporal y el control del descenso de la bilirrubina total en las primeras 6 horas de tratamiento.²⁴ En el presente estudio se mantuvieron valores controlados de irradiancia y monitorizando periódicamente los valores de bilirrubina, coincidiendo con lo recomendado por Bhutani.¹

Los nuevos equipos de luminoterapia que permiten alcanzar irradiancias mayores y disminuyen las horas de internación deben ser evaluado para ver si alteran parámetros bioquímicas o subclínicos que permitan usarlos con mayor seguridad. Nuevos estudios demuestran que, además del conocido efecto positivo de la fototerapia en el recién nacido, este tratamiento puede afectar a la función del sistema inmunológico en los recién nacidos a través de alteraciones en la producción de citoquinas.

Futuros estudios deben priorizar la seguridad de las altas dosis de luminoterapia en recién nacidos con hiperbilirrubinemia que requieran tratamiento.

Conclusiones

La FT con LEDs con una irradiancia de 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ redujo en 12 horas la duración del tratamiento en comparación con los LEDs o tubos a 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$.

No hubo mayor riesgo de “rebote” por aumento de la bilirrubina postratamiento.

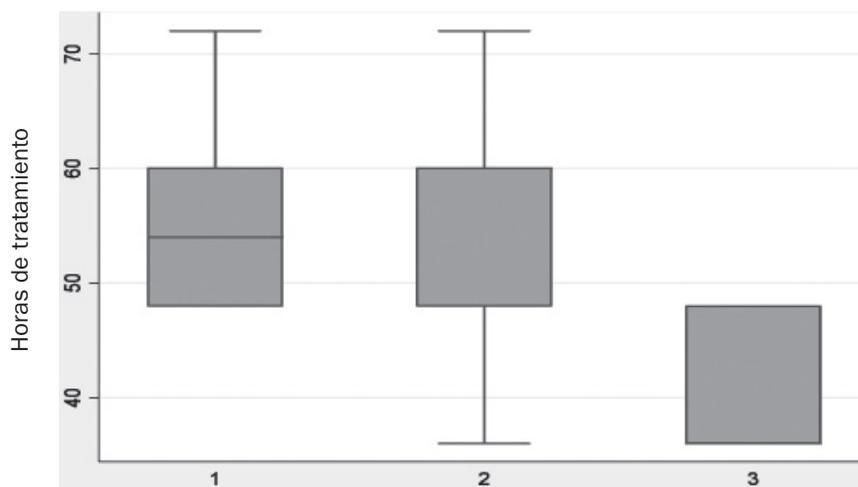
La FT con tubos de luz azul con 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ de irradiancia tuvo igual eficacia que la administrada con LEDs a igual dosis en términos de duración del tratamiento.

Los costos y la seguridad del tratamiento con altas dosis de irradiancia aún deben ser estudiados.

Bibliografía

1. Buthani V, Johnson L. Jaundice Technologies: Prediction of hyperbilirrubinemia in Term and Near-Term Newborns. *J Perinatol* 2001;21:S76-S82.
2. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Hyperbilirrubinemia. Management of hiperbilirrubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks or Gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.

Figura 1. Horas de fototerapia según tipo de tratamiento (Sardá, 2011)*



* Esquema de caja y bigote.

La horas de tratamiento del grupo 3 son significativamente menores, $p < 0,001$ (Test de Kruskal Wallis).

Grupo 1: Tubos a 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (T30).

Grupo 2: LEDs a 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (L30).

Grupo 3: LEDs a 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (L40).

3. Martínez J, García H, Otheguy L. Manejo del Recién nacido con hiperbilirrubinemia. *Proneo* No.1 2000. Págs.141-193.
4. Maisels M. Phototherapy-Traditional and Nontraditional. *J Perinatol* 2001;21:S93-S97.
5. Lucey J, Ferreiro M, Hewitt J. Prevention of hyperbilirrubinemia of prematurity by phototherapy. *Pediatrics* 1968;41:1047-54.
6. Maisels M. Is exchange transfusion for hyperbilirrubinemia in danger of becoming extinct? *Pediatr Res* 1999;4:210A.
7. Tan K. The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirrubinemia. *Pediatr Res* 1982;16:670-4.
8. Martínez J, Otheguy L, García H. Ictericia asociada a la alimentación a pecho en el recién nacido de término. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1994;13(3):123-6.
9. Martínez J, Maisels M, Otheguy L, García H, Savorani M, Moggi B, Martínez JC. Hyperbilirrubinemia in the breast-fed newborn: a controlled trial of four interventions. *Pediatrics* 1993;91:470-3.
10. Maisels M. Why use homeopathic doses of phototherapy? *Pediatrics* 1996;98(2 Pt 1):283-7.
11. Ennver J, McDonagh A, Speck W. Phototherapy for neonatal jaundice: in vitro comparison of light sources. *Pediatr Res* 1984;18:667-70.
12. De Carvalho M, Lopes J. Fototerapia com lâmpara halógena: avaliação de eficácia. *J Pediatr (Rio J)* 1993;69:186-92.
13. Vreman H, Won RJ, Stevenson D. Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol* 2004;28:326-33.
14. Martins B, De Carvalho M, Moreira M, Lopes J. Efficacy of a new microprocessed phototherapy system with five high intensity light emitting diodes (Super LED). *Journal de Pediatria (R Janeiro)* 2007;83:253-8.
15. Vreman H, Wong R, Stevenson D, Route R, Reader S, Fejer M, et al. Light-emitting diodes: a model light source for phototherapy. *Pediatr Res* 1998;44:804-9.
16. Hansen T. Phototherapy for neonatal jaundice-still in need of fine tuning. *Acta Paediatr* 2000;89:770-2.
17. Chang Y, Hwang J, Kwon H, Choi C, Ko Sy, Park W, et al. *In vitro* and *in vivo* efficacy of new blue light emitting diode phototherapy compared to conventional halogen quartz phototherapy for neonatal jaundice. *J Korean Med Sci* 2005;20:61-4.
18. Seidman D, Moise J, Ergaz Z, Laor A, Vreman H, Stevenson D, et al. A new blue light-emitting phototherapy device: a prospective randomized controlled study. *J Pediatr* 2000;136:771-4.
19. Seidman D, Mose J, Ergaz Z, Laor A, Vreman H, Stevenson D, et al. A prospective randomized controlled study of phototherapy using blue and blue-green-light-emitting devices, and conventional halogen-quartz phototherapy. *J Perinatol* 2003;23:123-7.
20. Maisels M, Kring E, DeRidder J. Randomized controlled trial of light-emitting diode phototherapy. *J Perinatol* 2007;27:565-7.
21. Martínez J. El real problema del recién nacido icterico. *Nuevas guías de la Academia Estadounidense de Pediatría Arch Argent Pediatr* 2005;103(6):524-32.
22. Maisels J, McDonagh A. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med* 2008;358:920-8.
23. Martínez J. Ictericia neonatal: ¿existe un nivel "seguro" de bilirrubina?. *Arch Argent Pediatr* 2002;100(4):321-325.
24. Vinod K, Bhutani M and The Committee On Fetus And Newborn. Phototherapy to Prevent Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of gestation. *Pediatrics* 2011;128:e1046-52.
25. Abdullah K, Denizmen Al. Use of Phototherapy for Neonatal Hyperbilirubinemia Affects Cytokine Production and Lymphocyte Subsets. *Neonatology* 2009;95:262-6.