

CAUSAS Y EFECTOS DE HIPERBILIRRUBINEMIA EN NEONATALES

CAUSES AND EFFECTS OF HYPERBILIRUBINEMIA IN NEONATES

Santana Toala Francisco^{1*}

¹ Estudiante de cuarto semestre intensivo, paralelo B, Facultad ciencias de la salud, Carrera laboratorio clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Manabí, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1132-6423>. Correo: santana-francisco3516@unesum.edu.ec

Soriano Del Pezo Marcela²

² Estudiante de cuarto semestre intensivo, paralelo B, Facultad ciencias de la salud, Carrera laboratorio clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Manabí, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9792-3108>. Correo: soriano-marcela9595@unesum.edu.ec

Toala Lucas Cristhian³

³ Estudiante de cuarto semestre intensivo, paralelo B, Facultad ciencias de la salud, Carrera laboratorio clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Manabí, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0970-2386>. Correo: toala-cristhian5575@unesum.edu.ec

Piguave Reyes Jose⁴

⁴ Docente Tutor de la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Facultad ciencias de la salud, Jipijapa, Manabí, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6181-0555>.

* Autor para correspondencia: toala-cristhian5575@unesum.edu.ec

Resumen

La hiperbilirrubinemia neonatal, es una afección fisiológica que en la mayoría de caso es producida por una inmadures hepática del recién nacido. La bilirrubina es el producto final de la degradación del grupo hemo, la principal característica es la ictericia que se presenta de la cual existen algunos tipos y todos requieren de atención médica. En el presente artículo se expone la causas y efectos que se producen en los neonatos por hiperbilirrubinemia, mediante el método científico, por medio de revisión bibliográfica, se emplearon revistas publicadas entre los años 2017 hasta el presente año, las revistas que se consideraron fueron Revista chilena de pediatría; Medicina legal de Costa Rica; Revista Pediátrica Elizalde; AEpap; PubMed; elsevier; Revista Scientific, dando como resultado que la hiperbilirrubinemia afecta al 60-80% de los recién nacidos y un 80% en prematuros, el tratamiento dependerá de los síntomas, la edad y el estado general de salud del bebe, la

fototerapia es el principal tratamiento de la ictericia, se ha concluido que la ictericia neonatal es una condición común con una variedad de etiologías, puesto que la mayoría de los casos son benignos con un pronóstico favorable resueltos con o sin tratamiento.

Palabras clave: Bilirrubina; Alteración; Tratamiento.

Abstract

Neonatal hyperbilirubinemia is a physiological condition that in most cases is caused by hepatic immaturity of the newborn. Bilirubin is the final product of the degradation of the heme group, the main characteristic is the jaundice that occurs of which there are some types, and all require medical attention. In this article the causes and effects that occur in neonates due to hyperbilirubinemia are exposed, using the scientific method, through literature review, journals published between the years 2017 to the present year were used, the journals that were considered were Revista chilena de pediatría; Medicina legal de Costa Rica; Elizalde Pediatric Journal; AEpap; PubMed; elsevier; Scientific Journal, resulting that hyperbilirubinemia affects 60-80% of newborns and 80% in premature babies, the treatment will depend on the symptoms, age and general health status of the baby, phototherapy is the main treatment for jaundice, it has been concluded that neonatal jaundice is a common condition with a variety of etiologies, since most cases are benign with a favorable prognosis resolved with or without treatment.

Keywords: Bilirubin; Alteration; Treatment.

Fecha de recibido: 8/01/2023

Fecha de aceptado: 22/03/2023

Fecha de publicado: 23/03/2023

Introducción

La bilirrubina neonatal, en la mayoría de caso es producida por una hiperbilirrubinemia secundaria a la inmadures hepática del recién nacido y una hiperproducción de bilirrubina. Usualmente la sangre del bebé contiene abundante bilirrubina que es un pigmento amarillento de los glóbulos rojos (Kaneshiro, 2022; Pruthi, 2022). La bilirrubina neonatal en situación más habitual, particularmente en bebés nacidos antes de las 38 semanas de gestación (bebés prematuros) y ciertos de bebés amamantados (Dysart, 2021; Mazzi Gonzales de Prada Eduardo, 2015; Pruthi, 2022). El procedimiento en las circunstancias del recién nacido, el asesoramiento recibido durante el establecimiento de la lactancia aumenta la circulación enterohepática de bilirrubina así evitar posibles complicaciones en el recién nacido, se da porque el hígado de un bebé no está lo suficientemente maduro para expulsar dicha bilirrubina en el torrente sanguíneo. un padecimiento subyacente puede ocasionar bilirrubina neonatal (Del Valle et al., 2016; Mesquita & Casartelli, 2017; Quirós, 2014). Habitualmente los bebés que nacen entre las 35 semanas de gestación y el término completo no necesitan tratamiento para la bilirrubina (Villamil & Archila, 2011). Poco frecuente, un nivel inusualmente

alto de bilirrubina en la sangre puede poner a un recién nacido en exposición de daño cerebral, en especial en presencia de causantes factores de riesgo de ictericia grave (Ansong-Assoku et al., 2023; Martínez, 2013; Montealegre et al., 2020).

BILIRRUBINA EN NEONATOS

Bilirrubina en recién nacidos.

La bilirrubina se observa si los niveles séricos superan los 4-5 mg/dL. Es importante evaluar la ictericia neonatal con el niño completamente desnudo y que se encuentre en un ambiente bien iluminado, es complicado reconocerla en neonatos de piel oscura, por ello, se recomienda presionar la superficie cutánea (Caballería & Parés, 2003; Campbell Wagemann & Mena, 2019; Hines, 2016). La ictericia es un síntoma muy común que afecta aproximadamente al 60% de los neonatos sanos y no requiere tratamiento alguno. Sin embargo, entre el 8 al 11% de los neonatos ictéricos, preferentemente aquellos con edad gestacional entre las 34 a 37 semanas, pueden desarrollar hiperbilirrubinemia severa, con el consecuente riesgo de afectación neurológica, debido al potencial de neurotoxicidad de la bilirrubina libre (Caicedo Gallardo et al., 2020; Carvajal Carvajal, 2019; Olusanya et al., 2018a).

CAUSAS DE LA BILIRRUBINA EN LOS RECIÉN NACIDOS

En recién Nacido (RN), la mayor parte de las veces es un hecho fisiológico, causada por una hiperbilirrubinemia de predominio indirecto, secundaria a inmadurez hepática e hiperproducción de bilirrubina (Bb), es un cuadro benigno y autolimitado, que desaparece generalmente antes del mes de edad, término que designa todas las situaciones en las que la bilirrubina sérica está suficientemente aumentada para que la piel y/o la esclerótica ocular estén por lo menos levemente amarillas (Morell Bernabé & Yanguas, 2011; Neonatal, 2011; Teres & González Gallardo, 2014).

Clasificación:

a) Ictericia Fisiológica: es una hiperbilirrubinemia no conjugada que se presenta del primer día postnatal y puede durar una semana. La bilirrubina total sérica hace su pico entre el tercer al quinto día. Los recién nacidos tienen aumento de producción de bilirrubina como resultado del aumento del hematocrito y del volumen del glóbulo rojo, además de una vida de los eritrocitos más corta 90 días, y la inmadurez hepática para excretar (arribas sánchez et al., 2020; Durán et al., 2015a, 2015b; Patricia Milagros Raygada Ramirez Bach Lorely Rengifo Ojaicuro & Charles Ocampo Falcón, 2018).

b) Ictericia por leche materna: Es una hiperbilirrubinemia no conjugada, causa frecuente de ictericia prolongada en un neonato a término por lo demás sano, alimentado exclusivamente con leche materna, que puede alcanzar una incidencia del 36% en las primeras dos semanas, entre los factores asociados a su presentación, se encuentran la inhibición de la excreción hepática de bilirrubina por inhibición de la enzima glucuronil transferasa (American Academy of Pediatrics, 2022; Esan et al., 2022; García-Reymundo et al., 2018; Intermountain Healthcare, 2018; Martínez, 2013).

Ictericia de la leche materna

Se ve en los bebés alimentados con leche materna. No hay un motivo conocido para este tipo de ictericia, aunque se supone puede estar relacionado con una sustancia en la leche materna que evita la descomposición de la bilirrubina. La mayoría de los bebés que presentan ictericia verdadera leche materna pueden ver aumento

en los niveles de bilirrubina a los 14 días. Esto puede durar 3-12 semanas después del nacimiento (Guo et al., 2022; Huang et al., 2023; Li et al., 2020; Prameela, 2019).

Ictericia de lactancia materna.

La ictericia de la lactancia materna, también conocida como ictericia por falta de la lactancia materna, esto ocurre en la primera semana de vida y se debe a una ingesta inadecuada de leche materna que conduce a la deshidratación y, en ocasiones, a la hipernatremia. La ictericia de la leche materna ocurre tarde en la primera semana, alcanza su punto máximo en la segunda y generalmente se resuelve a las dos semanas de edad (Bratton et al., 2023; Duan et al., 2021; Montealegre-Pomar & Charpak, 2020; Yang et al., 2020).

Ictericia por hemólisis

Está caracterizada por la destrucción excesiva de los glóbulos rojos. La bilirrubina indirecta está aumentada en el suero, pero cabe esperarse un ligero aumento de la directa, por la conjugación de este exceso de pigmento (Harcke et al., 2019; Páez et al., 2021). En la hemólisis existe un exceso de producción de bilirrubina no conjugada debido a la destrucción intravascular o extravascular de hematíes circulantes. El diagnóstico suele ser fácil en presencia de anemia, reticulocitosis, hipersideremia, disminución de los valores plasmáticos de haptoglobina, proliferación eritroblástica de la médula ósea y vida media de los hematíes acortada (Wang et al., 2021). Las transfusiones de grandes cantidades de hematíes, o la reabsorción de hematomas, también pueden ocasionar hiperbilirrubinemia no conjugada (Horn et al., 2021).

Ictericia hepática

Puede haber uno o más signos indicando que el hígado no está funcionando correctamente. Esto puede deberse a una infección u otros factores. Si esto sucede durante los primeros días después del nacimiento y luego desaparece al final de la primera semana de vida del bebé, no es perjudicial. Sin embargo, la ictericia que permanece o aumenta después de la primera semana puede deberse a colestasis y requerirá de más pruebas para confirmar su causa (H.-L. Chen et al., 2018; Pavlovic Markovic et al., 2022). La bilis es un líquido que es producido y liberado por el hígado. La colestasis puede producirse por muchos motivos. Puede ser resultado de una enfermedad o lesión en el hígado o ser causada por fármacos. La colestasis también se presenta en enfermedad hepática más grave, como es la hepatitis neonatal idiopática o la atresia biliar (Thomas et al., 2021).

EPIDEMIOLOGÍA

La hiperbilirrubinemia neonatal afecta aproximadamente a la mitad de los recién nacidos, la ictericia neonatal en América latina tiene una prevalencia entre el 60% y 80% en neonatos a término y prematuros, teniendo como factores de riesgo la incompatibilidad sanguínea, prematuridad, lactancia materna, implicando complicaciones graves como encefalopatías, kernícterus, sordera (Abutaleb & Kottlil, 2020; Belay et al., 2022; Olusanya et al., 2018b; Taipe Paucar et al., 2022). Entre 84 y 112 millones de los 140 millones de bebés que nacen cada año en todo el mundo desarrollará esta condición en las primeras 2 semanas de vida. Es probable que aproximadamente uno de cada diez recién nacidos desarrolle ictericia o hiperbilirrubinemia clínicamente significativas, lo que requiere un seguimiento y tratamiento estrictos (Brits et al., 2018; Qattee et al., 2022; Siu et al., 2018; van der Geest et al., 2022).

Factores de riesgo de hiperbilirrubinemia en neonatos.

Los factores de riesgos de hiperbilirrubinemia neonatal son prematuridad, anemia hemolítica, incompatibilidad sanguínea como son ABO o Rh, temperatura inestable, insuficiente toma de leche materna

e hipoalbuminemia, deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y variantes genéticas que afectan a la actividad gluco-ronil-transferasa (Boskabadi et al., 2020; Lee et al., 2022; Yu et al., 2022).

Fisiopatogenia

Aumento de producción (policitemia vera): Los recién nacidos tienen mayor masa de glóbulos rojos. Los glóbulos rojos tienen una vida media corta de aproximadamente 60 días en el recién nacido (Ishida et al., 2020). La Policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa (MPN) perteneciente al grupo clásico filadelfia negativa, caracterizado por un incremento no reactivo del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, que se asocia típicamente con una supresión endógena de la producción de eritropoyetina (Correa Saavedra & Ruiz Mejía, 2018; Ishida et al., 2020).

Defectos de la conjugación del hígado: Inmadurez enzimática en los pasos hacia la conjugación hepática. Aumenta la circulación enterohepática. La presencia de bilirrubina en el meconio es producto del metabolismo fetal de pequeñas cantidades de bilirrubina. Actividad del sistema intestinal β -glucuronidasa que produce bilirrubina libre. Peristaltismo reducido y escasa alimentación. Desaparición de la placenta como órgano depurador de bilirrubina (Abbey et al., 2019; Kalas et al., 2021).

Ictericia patológica

La ictericia patológica requiere una evaluación y seguimiento para tomar las medidas necesarias para evitar su aumento y posible neurotoxicidad. Se considera hiperbilirrubinemia patológica cuando se presentan los siguientes parámetros.

1. Ictericia dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento.
2. Recién nacidos con ictericia por más de 7 días o más de 14 días en el prematuro.
3. La bilirrubina sérica aumenta más de 5 mg/dl/día.
4. Bilirrubina directa superior a 2 mg/dl o superior al 20 % de la bilirrubina sérica total
5. Recién nacidos con bilirrubina total superior a 15 mg/dL (Liu et al., 2021; Nicchitta et al., 2022; Thielemans et al., 2021).

CLÍNICA

Anamnesis y examen físico

Ante un caso de ictericia en neonatos, se debe realizar una revisión clínica adecuada y exploración física completa:

Historia familiar: raza o etnia; grupo sanguíneo, Rh y Coombs indirecto de la madre; antecedentes de enfermedad hemolítica hereditaria o de hermanos con ictericia neonatal; patología materna como la diabetes (Amegan-Aho et al., 2019; An et al., 2021).

Problemas durante el embarazo actual: infección materna, polihidramnios, entre otros; ingesta de fármacos o exposición a tóxicos (Bedaso et al., 2021; Morales-Suárez-Varela et al., 2021).

Parto: edad de gestación, tipo de presentación, parto instrumentado, puntuación de Apgar y necesidad de reanimación (Morales-Suárez-Varela et al., 2021).

Patología asociada: dificultades en la alimentación o rechazo a las tomas, presencia de vómitos, hipotermia, fiebre, diarrea, alteraciones del estado de conciencia (Nicchitta et al., 2022).

Exploración física: coloración de piel y mucosas. Estado general, reactividad a estímulos y seguimiento de signos de infección. Extravasación de sangre o callos de fractura. Existencia de masas abdominales o

hepatoesplenomegalia. Signos de onfalitis. Signos de hipotiroidismo (Kelgeri et al., 2022; Nicchitta et al., 2022).

DIAGNOSTICO

Desde una perspectiva clínica, la valoración de la ictericia es visible, pero no hay que confiar solo en la observación física para comprender su intensidad, ya que el ojo humano subestima la intensidad y la severidad de una ictericia cutaneomucosa (Chee et al., 2018; Y.-H. Chen et al., 2022). Es fundamental complementar la evaluación clínica con resultados de exámenes de laboratorio como hemograma completo con conteo de reticulocitos, grupo sanguíneo y Rh tanto de la madre como del recién nacido, prueba de Coombs directo e indirecto y niveles de bilirrubina (Chee et al., 2018; Wilkins et al., 2019). La bilirrubina es visible con niveles séricos superiores a 4-5 mg/dL. La ictericia neonatal progresa en una dirección craneocaudal, y los niveles de bilirrubina sérica pueden estimarse de manera aproximada y realista, pero no siempre precisa, con base en la escala de Kramer para el área del cuerpo afectada (Acosta-Torres et al., 2012). Existen dos patrones clínicos de presentación de la ictericia neonatal, sin considerar la etiología y como base para el manejo:

Hiperbilirrubinemia severa tardía

Frecuentemente se asocia con una disminución de la eliminación, que puede o no estar asociada con una mayor producción, y ocurre después de las 72 horas de vida (Campbell Wagemann & Mena Nannig, 2019). Por lo general esto se debe a problemas de lactancia o amamantamiento, estreñimiento, aumento de la circulación enterohepática, entre otros (Watchko & Maisels, 2022). El cribado de bilirrubina al alta la reconoce y de acuerdo con sus percentilos en el nomograma horario se instituye el manejo correspondiente (Campbell Wagemann & Mena Nannig, 2019; Thanomsingh, 2020).

Consecuencias bilirrubina en neonatales.

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 (Tyndall et al., 2020). La sintomatología de la neurotoxicidad de la bilirrubina es compleja, a continuación, las manifestaciones clínicas más importantes:

Encefalopatía bilirrubínica aguda

Fase temprana: letargia, hipotonía, succión débil.

Fase intermedia: irritabilidad, ligero estupor, hipertonia.

Fase tardía: opistotonos, retrocolis, llanto débil, no succión, apnea, fiebre, coma, convulsiones, muerte (Hegyí & Kleinfeld, 2022; Zhang et al., 2023).

Encefalopatía crónica o Kernicterus

Parálisis atetoide cerebral, pérdida de audición, displasia del esmalte dentario, parálisis de la mirada, grado variable de retardo mental (Mez et al., 2020).

TRATAMIENTO

El tratamiento dependerá de los síntomas, la edad y el estado general de salud del bebe. Asimismo, dependerá de la gravedad de la afección. La fototerapia es el principal tratamiento de la ictericia, aunque también en los casos graves es necesario asociarlo a inmunoglobulinas e incluso, realizar exanguinotransfusión (Pettersson et al., 2021).

Fototerapia

La fototerapia utiliza la energía lumínica para modificar la forma y la estructura de la bilirrubina, convirtiéndola en moléculas que pueden excretarse incluso con una conjugación normal deficiente (Faulhaber et al., 2019). La intensidad de la luz emitida por los aparatos, tener un espectro de emisión próximo al de la absorción de la bilirrubina, la edad posnatal del recién nacido, edad de gestación, su peso al nacer, la causa de la ictericia y del valor de la bilirrubina al inicio del tratamiento (Faulhaber et al., 2019; Gidi & Siebeck, 2021).

Manta de fibra óptica

Una manta de fibra óptica es otra forma de fototerapia se aplica directamente a la piel del niño a través de fibras ópticas, lo que permite que los recién nacidos reciban lactancia materna (Gutta et al., 2019).

Transfusión de intercambio

Este tratamiento elimina la sangre de su bebé que tiene un nivel alto de bilirrubina. El reemplazo de la sangre de su bebé por sangre nueva y sana puede eliminar las toxinas y restaurar el equilibrio químico correcto de la sangre. Consiste en el recambio, generalmente, por la vena umbilical, con sangre total lo más fresca posible, de dos veces la volemia del neonato. El intercambio por lo general demora de 1 a 2 horas. Es posible que se tenga que realizar más de una vez (Iijima, 2022).

Ictericia asociada a la lactancia materna de inicio tardío

En los últimos años se ha documentado un incremento en la incidencia de ictericia neonatal; aproximadamente el 6% de los recién nacidos presentan aumento en la bilirrubina no conjugada, el cual dependiendo de su concentración en sangre comúnmente genera preocupación por los efectos que podría causar. Esta aparece después del séptimo día de vida del bebé y puede persistir hasta por más de un mes. Se cree que está relacionada a la presencia de sustancias en la leche materna (Suliman et al., 2022). La ictericia nuclear genuina suele aparecer entre el quinto y el octavo día y se caracteriza por gran afectación del estado general, con apatía, vómitos, edemas, trastornos graves de la deglución, globos oculares fijos, alteraciones importantes del tono muscular, con tendencia al opistótono, incluso convulsiones. En las fases finales aparecen trastornos respiratorios, con episodios apnéicos. Esta sintomatología puede provocar la muerte del paciente o en un porcentaje alto secuelas neurológicas específicas de la ictericia nuclear (Kemper et al., 2022; Suliman et al., 2022).

Prevención la bilirrubina en mi recién nacido

El tratamiento puede prevenir los efectos potencialmente dañinos de la ictericia. La mayoría de los casos de ictericia no requieren tratamiento. Cuando es necesario un tratamiento, se coloca al bebé bajo unas luces especiales, sin ropa, para bajarle el nivel de bilirrubina. Por lo general, esto se hace en el hospital, pero dependiendo del nivel de bilirrubina, la edad y otras características de su bebé, a veces se puede hacer en casa (Grosse et al., 2019; Wilde, 2021). Aunque se pensaba que la encefalopatía bilirrubínica era ya una enfermedad del pasado, siguen existiendo casos de afectación cerebral por niveles tóxicos de bilirrubina. La prevención comienza en el periodo prenatal, en el que se debería realizar a todas las mujeres embarazadas, análisis de grupo ABO y Rh; Debe realizarse una medición de bilirrubina, si la ictericia aparece antes de las 24 horas de vida. Cuando el neonato icterico abandona el hospital antes de las 48 o 72 horas de vida, debería realizarse una revisión de este, entre los 4 y 5 días de vida respectivamente (Prakash & McGuire, 2022; Wilde, 2021).

Materiales y métodos

La investigación se justificó por el método científico, mediante revisión bibliográfica de las revistas: Revista chilena de pediatría; Medicina legal de Costa Rica; Revista Pediátrica Elizalde; AEpap; Revista PubMed; Revista Elsevier; Revista Scientific. Que permitió aplicar los conocimientos antes mencionados a los procesos que ocurren en el organismo humano cuando está expuesto a niveles altos de bilirrubina en la sangre, con las pautas de una explicación de análisis de laboratorio para la medición de parámetros bioquímicos, según un sistema de control de calidad adecuado para evaluar la normalidad de los principales sistemas metabólicos del cuerpo humano y las patologías que los afectan. Las investigaciones que se tomaron a consideración para el estudio de esta enfermedad se la realizó desde el año 2017 hasta el 2022 lo cual indica la evolución de los tratamientos para la reducción de dicha enfermedad, uno de estos es la fototerapia en lo cual los niveles altos de bilirrubina a menudo disminuyen cuando se pone al bebé bajo luces especiales de espectro azul, este tratamiento lo puede recibir durante el día y la noche. Pueden pasar varias horas hasta que empiece a funcionar. Durante el tratamiento con luz, el ojo del bebé estará protegido. En años anteriores el tratamiento de reducción de la ictericia consistía en exponer al bebé a los rayos del sol durante cierta hora del día.

Resultados y discusión

La bilirrubina es un problema muy común en los recién nacidos. El manejo se ha derivado de estudios de toxicidad por bilirrubina en neonatos con enfermedad hemolítica. Los resultados normales varían en los neonatales, pero los niveles altos de bilirrubina podrían significar que su hígado no funciona correctamente. Sin embargo, estos resultados no siempre indican un problema médico que requiera tratamiento. Los niveles altos de bilirrubina también pueden ser causados por ciertos medicamentos, el hígado inmaduro de un recién nacido a menudo no puede eliminar la bilirrubina con la suficiente velocidad, lo cual provoca el exceso de bilirrubina. Estos resultados pueden variar levemente de un laboratorio a otro. Una causa frecuente de niveles altos de bilirrubina es el síndrome de Gilbert, la deficiencia de una enzima que ayuda a descomponer la bilirrubina. Los resultados del análisis de bilirrubina también pueden usarse para controlar ciertas afecciones. El tratamiento de esta dependerá de los síntomas la edad y el estado general de salud del bebé, así como la gravedad de la afección. La fototerapia se debe instituir cuando el nivel de bilirrubina sérica total es igual o superior a 15 mg por dL (257 mol por L) en bebés de 25 a 48 horas de edad, 18 mg por dL (308 mol por L) en bebés de 49 a 72 horas de edad, y 20 mg por dL (342 mol por L) en lactantes mayores de 72 horas. Pocos recién nacidos a término con bilirrubina tienen una patología subyacente grave. La ictericia se considera patológica si se presenta dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento, el nivel de bilirrubina sérica total aumenta en más de 5 mg por dL (86 mol por L) por día o es superior a 17 mg por dL (290 mol por L), o un bebé tiene signos y síntomas que sugieren una enfermedad grave. Los bebés deben alimentarse entre 8 y 12 veces por día durante los primeros días de vida. Por lo general, los bebés alimentados con leche maternizada deben beber de 1 a 2 onzas (alrededor de 30 ml a 60 ml) cada dos o tres horas durante la primera semana.

Discusión

La bilirrubina es una de las condiciones patológicas más frecuentes en el recién nacido y una de las principales causas de ingreso hospitalario durante la primera semana de vida. Algunos elementos que deben ser tenidos en cuenta durante el proceso de evaluación del paciente con ictericia neonatal incluyen la aparición de la pigmentación, relacionada esta con factores como la incompatibilidad de grupo sanguíneo y/o de Rh entre la madre y el recién nacido, prematuridad, lactancia materna exclusiva asociada, traumatismo durante el parto y otros aseguraron. Mesquita & Casartelli (2017). Es recomendable realizar controles séricos en todo recién nacido con ictericia según la hora de aparición, la edad del niño en horas, así como la evolución de la bilirrubina, según los protocolos de los diferentes servicios. Todos los niveles de bilirrubina deben ser interpretados de acuerdo con la edad en horas del niño. Otros investigadores como Gonzales De Prada, (2005), indica que la mayoría de los recién nacidos aparentan estar ictericos cuando los niveles de bilirrubina alcanzan cifras mayores de 5 mg/dL. Existen claras discrepancias, tanto en exceso como en defecto, entre la apreciación clínica de los posibles niveles de bilirrubina, y la determinación de la bilirrubina sérica sin encontrar asociación. Aunque en nuestro estudio encontramos ligero grado de similitud entre la estimación visual y los valores séricos de la bilirrubina, se debe mantener conducta expectante. La estimación visual de la ictericia debe ser considerada como una primera aproximación a los niveles de bilirrubina, pero no debiera dársele categoría de definitiva ante la determinación de los niveles séricos.

Conclusiones

La ictericia neonatal es una condición común con una variedad de etiologías, puesto que la mayoría de los casos son benignos con un pronóstico favorable resuelto con o sin tratamiento. Sin embargo, en la encefalopatía por bilirrubina puede complicarse el caso clínico, es importante que todos los profesionales de la salud sean conscientes de esto. Las enfermeras y los padres de los recién nacidos son los que primero suelen notar la ictericia, a pesar de esto se considera significativo educar a los padres sobre cómo manejarla y cuando buscar la atención médica. La disponibilidad de un medidor de ictericia de dos colores les permite identificar la ictericia temprano e iniciar una intervención médica inmediata.

Recomendaciones

Los pediatras deben asegurarse de que todos los niños sean examinados periódicamente para detectar ictericia al igual que los centros de cuidado infantil.

El personal de salud debe considerar brindarles charlas educativas a los padres de los neonatos sobre los niveles altos de bilirrubina, de qué manera pueden ser detectados y como lo pueden prevenir.

Los neonatos deben de ingerir la leche materna de manera apropiada dentro de la primera semana de vida.

Referencias

Abbey, P., Kandasamy, D., & Naranje, P. (2019). Neonatal Jaundice. Indian Journal of Pediatrics, 86(9), 830–841. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-02856-0>

- Abutaleb, A., & Kottlil, S. (2020). Hepatitis A: Epidemiology, Natural History, Unusual Clinical Manifestations, and Prevention. *Gastroenterology Clinics of North America*, 49(2), 191–199. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.01.002>
- Acosta-Torres, S. M., Torres-Espina, M. T., Colina-Araujo, J. A., & Colina-Chourio, J. A. (2012). Utilidad diagnóstica del método de Kramer para la detección clínica de la hiperbilirrubinemia neonatal. *Investigación Clínica*, 53(2), 148–156. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332012000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Amegan-Aho, K. H., Segbefia, C. I., Glover, N. D. O., Ansa, G. A., & Afaa, T. J. (2019). Neonatal Jaundice: awareness, perception and preventive practices in expectant mothers. *Ghana Medical Journal*, 53(4), 267–272. <https://doi.org/10.4314/gmj.v53i4.3>
- American Academy of Pediatrics. (2022). La ictericia en los recién nacidos: preguntas frecuentes de los padres - HealthyChildren.org. <https://www.healthychildren.org/Spanish/ages-stages/baby/Paginas/jaundice.aspx>
- An, Z., Braseth, A. L., & Sahar, N. (2021). Acute Cholangitis: Causes, Diagnosis, and Management. *Gastroenterology Clinics of North America*, 50(2), 403–414. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.02.005>
- Ansong-Assoku, B., Shah, S. D., Adnan, M., & Ankola, P. A. (2023). Neonatal Jaundice.
- arribas sánchez, cristina, Menendez Hernando, cristina, Gambra Arzoz, M., Cornide Santos, S., & Garrido Martínez de Salazar, F. G. (2020). Hemorragia suprarrenal neonatal en el contexto de ictericia neonatal isoimmune. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 118(4). <https://doi.org/10.5546/aap.2020.e414>
- Bedaso, A., Adams, J., Peng, W., & Sibbritt, D. (2021). The relationship between social support and mental health problems during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Health*, 18(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01209-5>
- Belay, H. G., Debebe, G. A., Ayele, A. D., Kassa, B. G., Mihretie, G. N., & Worke, M. D. (2022). Determinants of neonatal jaundice in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Pediatrics : WJP*, 18(11), 725–733. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00597-3>
- Boskabadi, H., Rakhshanizadeh, F., & Zakerihamidi, M. (2020). Evaluation of Maternal Risk Factors in Neonatal Hyperbilirubinemia. *Archives of Iranian Medicine*, 23(2), 128–140.
- Bratton, S., Cantu, R. M., Stern, M., & Dooley, W. (2023). Breast Milk Jaundice (Nursing).
- Brits, H., Adendorff, J., Huisamen, D., Beukes, D., Botha, K., Herbst, H., & Joubert, G. (2018). The prevalence of neonatal jaundice and risk factors in healthy term neonates at National District Hospital in Bloemfontein. *African Journal of Primary Health Care & Family Medicine*, 10(1), e1–e6. <https://doi.org/10.4102/phcfm.v10i1.1582>
- Caballería, L., & Parés, A. (2003). un enfermo icterico. *Medicina Integral*, 41(2), 70–78. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-un-enfermo-icterico-13045398>

- Caicedo Gallardo, D. A., Corella Sanguil, P. H., Miranda Cevallos, M. S., & Chávez Rosario, K. M. (2020). Factores de riesgo asociados a hiperbilirrubinemia neonatal. RECIAMUC, 4(3), 216–226. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.\(3\).julio.2020.216-226](https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.(3).julio.2020.216-226)
- Campbell Wagemann, S., & Mena Nannig, P. (2019). [Severe hyperbilirubinemia in newborns, risk factors and neurological outcomes]. Revista Chilena de Pediatría, 90(3), 267–274. <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i3.772>
- Campbell Wagemann, S., & Mena, P. (2019). Hiperbilirrubinemia severa en Recién Nacidos, factores de riesgo y secuelas neurológicas. Revista Chilena de Pediatría, 90(3), 267. <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i3.772>
- Carvajal Carvajal, C. (2019). Bilirrubina: metabolismo, pruebas de laboratorio e hiperbilirrubinemia. Medicina Legal de Costa Rica, 36(1), 73–83.
- Chee, Y. Y., Chung, P. H., Wong, R. M., & Wong, K. K. (2018). Jaundice in infants and children: causes, diagnosis, and management. Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi, 24(3), 285–292. <https://doi.org/10.12809/hkmj187245>
- Chen, H.-L., Wu, S.-H., Hsu, S.-H., Liou, B.-Y., Chen, H.-L., & Chang, M.-H. (2018). Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. Journal of Biomedical Science, 25(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0475-8>
- Chen, Y.-H., Lou, J.-G., Yang, Z.-H., Chen, Q.-J., Hua, C.-Z., Ye, S., Zhang, C.-M., Chen, J., Huang, Z.-W., Yu, J.-D., Gao, Z.-G., & Shu, Q. (2022). Diagnosis, treatment, and prevention of severe acute hepatitis of unknown etiology in children. World Journal of Pediatrics: WJP, 18(8), 538–544. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00581-x>
- Correa Saavedra, M. A., & Ruiz Mejía, C. (2018). Policitemia vera: presentación clínica, diagnóstico y nuevos abordajes terapéuticos. Archivos de Medicina (Manizales), 18(2), 421–431. <https://doi.org/10.30554/archmed.18.2.2681.2018>
- Del Valle, O. M., Susana, R., & Andrea, C. (2016). Hiperbilirrubinemia en el recién nacido.
- Duan, M., Han, Z. H., Huang, T., Yang, Y., & Huang, B. (2021). Characterization of gut microbiota and short-chain fatty acid in breastfed infants with or without breast milk jaundice. Letters in Applied Microbiology, 72(1), 60–67. <https://doi.org/10.1111/lam.13382>
- Durán, M., García, J. A., & Sánchez, A. (2015a). Efectividad de la fototerapia en la hiperbilirrubinemia neonatal. Enfermería Universitaria, 12(1), 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.reu.2015.05.006>
- Durán, M., García, J. A., & Sánchez, A. (2015b). Efectividad de la fototerapia en la hiperbilirrubinemia neonatal. Enfermería Universitaria, 12(1), 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.reu.2015.05.006>
- Dysart, K. (2021). Hiperbilirrubinemia neonatal. Manual MSD.
- Esan, D. T., Muhammad, F., Ogunkorode, A., Obialor, B., & Ramos, C. (2022). Traditional beliefs in the management and prevention of neonatal jaundice in Ado-Ekiti, Nigeria. Enfermería Clínica (English Edition), 32, S73–S76. <https://doi.org/10.1016/j.enfcle.2021.09.006>

- Faulhaber, F. R. S., Procianoy, R. S., & Silveira, R. C. (2019). Side Effects of Phototherapy on Neonates. *American Journal of Perinatology*, 36(3), 252–257. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1667379>
- García-Reymundo, M., Demestre, X., Calvo, M. J., Ginovart, G., Jiménez, A., & Hurtado, J. A. (2018). Prematuro tardío en España: experiencia del Grupo SEN34-36. *Anales de Pediatría*, 88(5), 246–252. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.05.006>
- Gidi, N. W., & Siebeck, M. (2021). Neonatal Hyperbilirubinemia treatment by Locally Made Low-Cost Phototherapy Units. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 31(1), 55–62. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v31i1.7>
- Grosse, S. D., Prosser, L. A., & Botkin, J. R. (2019). Screening for Neonatal Hyperbilirubinemia-First Do No Harm? *JAMA Pediatrics*, 173(7), 617–618. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.1194>
- Guo, Q., Cui, M., Liu, X., Zhao, S., Liu, P., & Wang, L. (2022). Effect of Epidermal Growth Factor in Human Milk and Maternal Diet on Late-Onset Breast Milk Jaundice: A Case-Control Study in Beijing. *Nutrients*, 14(21). <https://doi.org/10.3390/nu14214587>
- Gutta, S., Shenoy, J., Kamath, S. P., Mithra, P., Baliga, B. S., Sarpangala, M., & Srinivasan, M. (2019). Light Emitting Diode (LED) Phototherapy versus Conventional Phototherapy in Neonatal Hyperbilirubinemia: A Single Blinded Randomized Control Trial from Coastal India. *BioMed Research International*, 2019, 6274719. <https://doi.org/10.1155/2019/6274719>
- Harcke, S. J., Rizzolo, D., & Harcke, H. T. (2019). G6PD deficiency: An update. *JAAPA : Official Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 32(11), 21–26. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000586304.65429.a7>
- Hegyí, T., & Kleinfeld, A. (2022). Neonatal hyperbilirubinemia and the role of unbound bilirubin. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 35(25), 9201–9207. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.2021177>
- Hines, J. M. (2016). Enfermedades Hepáticas Neonatales. *Childhood Liver Disease Research Network*. www.childrennetwork.org
- Horn, D., Ehret, D., Gautham, K. S., & Soll, R. (2021). Sunlight for the prevention and treatment of hyperbilirubinemia in term and late preterm neonates. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7), CD013277. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013277.pub2>
- Huang, H., Huang, J., Huang, W., Huang, N., & Duan, M. (2023). Breast milk jaundice affects breastfeeding: From the perspective of intestinal flora and SCFAs-GPR41/43. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1121213. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1121213>
- Iijima, S. (2022). Exchange Transfusion in Neonatal Sepsis: A Narrative Literature Review of Pros and Cons. *Journal of Clinical Medicine*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/jcm11051240>
- Intermountain Healthcare. (2018). Transfusión de intercambio en un recién nacido. *Intermountain Healthcare, Primary Children’s Hospital*. <https://intermountainhealthcare.org/ckr-ext/Dcmnt?ncid=529698844>

- Ishida, H., Miyajima, Y., Hyakuna, N., Hamada, S., Sarashina, T., Matsumura, R., Umeda, K., Mitsui, T., Fujita, N., Tomizawa, D., Urayama, K. Y., Ishida, Y., Taga, T., Takagi, M., Adachi, S., Manabe, A., Imamura, T., Koh, K., Shimada, A., & Leukemia/Lymphoma Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology Oncology (JSPHO). (2020). Clinical features of children with polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in Japan: A retrospective nationwide survey. *EJHaem*, 1(1), 86–93. <https://doi.org/10.1002/jha2.39>
- Kalas, M. A., Chavez, L., Leon, M., Taweesedt, P. T., & Surani, S. (2021). Abnormal liver enzymes: A review for clinicians. *World Journal of Hepatology*, 13(11), 1688–1698. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i11.1688>
- Kaneshiro, N. K. (2022). Ictericia del recién nacido. Editorial ADAM.
- Kelgeri, C., Couper, M., Gupte, G. L., Brant, A., Patel, M., Johansen, L., Valampampil, J., Ong, E., Hartog, H., Perera, M. T. P. R., Mirza, D., van Mourik, I., Sharif, K., & Hartley, J. (2022). Clinical Spectrum of Children with Acute Hepatitis of Unknown Cause. *The New England Journal of Medicine*, 387(7), 611–619. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206704>
- Kemper, A. R., Newman, T. B., Slaughter, J. L., Maisels, M. J., Watchko, J. F., Downs, S. M., Grout, R. W., Bundy, D. G., Stark, A. R., Bogen, D. L., Holmes, A. V., Feldman-Winter, L. B., Bhutani, V. K., Brown, S. R., Maradiaga Panayotti, G. M., Okechukwu, K., Rappo, P. D., & Russell, T. L. (2022). Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*, 150(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058859>
- Lee, B., Piersante, T., & Calkins, K. L. (2022). Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatric Annals*, 51(6), e219–e227. <https://doi.org/10.3928/19382359-20220407-02>
- Li, Y., Shen, N., Li, J., Hu, R., Mo, X., & Xu, L. (2020). Changes in Intestinal Flora and Metabolites in Neonates With Breast Milk Jaundice. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 177. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00177>
- Liu, Y., Sun, X., Wang, Y., Xing, C., Li, L., & Zhou, S. (2021). Evaluation of Associated Markers of Neonatal Pathological Jaundice Due to Bacterial Infection. *Iranian Journal of Public Health*, 50(2), 333–340. <https://doi.org/10.18502/ijph.v50i2.5394>
- Martínez, L. I. (2013). Ictericia neonatal: hiperbilirrubinemia indirecta. *Precop SCP*, 12(2).
- Mazzi Gonzales de Prada Eduardo. (2015). Hiperbilirrubinemia neonatal. *Rev. Bol. Ped.*, 44(1), 26–35.
- Mesquita, M., & Casartelli, M. (2017). Neonatal hyperbilirubinemia, acute bilirubin encephalopathy and Kernicterus: The conti-num is still valid in the 21st century. *Pediatría (Asunción)*, 44(2), 153–158. <https://doi.org/10.18004/ped.2017.agosto.153-158>
- Mez, J., Stern, R. A., & McKee, A. C. (2020). Chronic Traumatic Encephalopathy. *Seminars in Neurology*, 40(4), 351–352. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715824>

- Montealegre, A., Charpak, N., Parra, A., Devia, C., Coca, I., & Bertolotto, A. M. (2020). Efectividad y seguridad de 2 dispositivos de fototerapia para el manejo humanizado de la ictericia. *Anales de Pediatría*, 92(2), 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.02.008>
- Montealegre-Pomar, A., & Charpak, N. (2020). [Hospital treatment options for jaundice. Authors reply]. *Anales de Pediatría*, 93(6), 427–428. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.07.024>
- Morales-Suárez-Varela, M., Clemente-Bosch, E., Peraita-Costa, I., Llopis-Morales, A., Martínez, I., & Llopis-González, A. (2021). Maternal Physical Activity During Pregnancy and the Effect on the Mother and Newborn: A Systematic Review. *Journal of Physical Activity & Health*, 18(1), 130–147. <https://doi.org/10.1123/jpah.2019-0348>
- Morell Bernabé, J. J., & Yanguas, T. V. (2011). Ictericia neonatal. *AEpap*, 4(2), 92–97.
- Neonatal, I. (2011). *PEDIATRÍA PRÁCTICA*. Diciembre, 2, 1–2. www.journal.com.ar
- Nicchitta, M. E., Grider, D. J., & LeBel, D. P. (2022). A Child With Jaundice. *Gastroenterology*, 163(3), 591–592. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.040>
- Olusanya, B. O., Kaplan, M., & Hansen, T. W. R. (2018a). Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2(8), 610–620. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30139-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30139-1)
- Olusanya, B. O., Kaplan, M., & Hansen, T. W. R. (2018b). Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 2(8), 610–620. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30139-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30139-1)
- Páez, M., Jiménez, M., & Corredor, A. (2021). Hemolytic disease in fetuses and newborns due to antibodies against the M-antigen. *Biomedica: Revista Del Instituto Nacional de Salud*, 41(4), 643–650. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5930>
- Patricia Milagros Raygada Ramirez Bach Lorely Rengifo Ojaicuro, B., & Charles Ocampo Falcón, M. (2018). Relación entre Ictericia Neonatal y Fármacos Administrados en el Tercer Trimestre de Embarazo a Gestantes.
- Pavlovic Markovic, A., Stojkovic Lalosevic, M., Mijac, D. D., Milovanovic, T., Dragasevic, S., Sokic Milutinovic, A., & Krstic, M. N. (2022). Jaundice as a Diagnostic and Therapeutic Problem: A General Practitioner’s Approach. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 40(3), 362–369. <https://doi.org/10.1159/000517301>
- Pettersson, M., Eriksson, M., Albinsson, E., & Ohlin, A. (2021). Home phototherapy for hyperbilirubinemia in term neonates-an unblinded multicentre randomized controlled trial. *European Journal of Pediatrics*, 180(5), 1603–1610. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03932-4>
- Prakash, R., & McGuire, W. (2022). Commentary on “Sunlight for the Prevention and Treatment of Hyperbilirubinemia in Term and Late-Preterm Neonates”. *Neonatology*, 119(3), 295–299. <https://doi.org/10.1159/000524319>

- Prameela, K. K. (2019). Breastfeeding during breast milk jaundice - a pathophysiological perspective. *The Medical Journal of Malaysia*, 74(6), 527–533.
- Pruthi, S. (2022). Ictericia infantil.
- Qatteea, I., Farghaly, M. A. A., Elgendy, M., Mohamed, M. A., & Aly, H. (2022). Neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin neurotoxicity in hospitalized neonates: analysis of the US Database. *Pediatric Research*, 91(7), 1662–1668. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01692-3>
- Quirós, C. M. (2014). Ictericia neonatal.
- Siu, S. L., Chan, L. W., & Kwong, A. N. (2018). Clinical and biochemical characteristics of infants with prolonged neonatal jaundice. *Hong Kong Medical Journal*. <https://doi.org/10.12809/hkmj176990>
- Suliman, O. S. M., Abd Elgadir, S. M. A., & Elabidien, K. Z. (2022). Breastfeeding associated hypernatraemia: clinical presentations, complications and outcome in a subset of Sudanese neonates. *Sudanese Journal of Paediatrics*, 22(2), 156–165. <https://doi.org/10.24911/SJP.106-1634805557>
- Taipe Paucar, A., Adriana, ;, Alvarado, T., & Coronel, G. M. (2022). Ictericia Neonatal a Nivel de América Latina. *FACSALUD-UNEMI*, 6(10), 76–84. <https://doi.org/10.29076/issn.2602-8360vol6iss10.2022pp76-84p>
- Teres, F. O., & González Gallardo, M. (2014). Ictericia neonatal. *Pediatr Integral*, 8(6), 367–374.
- Thanomsingh, P. (2020). Clinical predictive score of predischarge screening for severe hyperbilirubinemia in late preterm and term infants. *Pediatrics and Neonatology*, 61(4), 378–384. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.02.003>
- Thielemans, L., Peerawaranun, P., Mukaka, M., Paw, M. K., Wiladphaingern, J., Landier, J., Bancone, G., Proux, S., Elsinga, H., Trip-Hoving, M., Hanboonkunupakarn, B., Htoo, T. L., Wah, T. S., Beau, C., Nosten, F., McGready, R., & Carrara, V. I. (2021). High levels of pathological jaundice in the first 24 hours and neonatal hyperbilirubinaemia in an epidemiological cohort study on the Thailand-Myanmar border. *PloS One*, 16(10), e0258127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258127>
- Thomas, M., Hardikar, W., Greaves, R. F., Tingay, D. G., Loh, T. P., Ignjatovic, V., Newall, F., & Rajapaksa, A. E. (2021). Mechanism of bilirubin elimination in urine: insights and prospects for neonatal jaundice. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 59(6), 1025–1033. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-1759>
- Tyndall, C., Cuzzilla, R., & Kane, S. C. (2020). The rhesus incompatible pregnancy and its consequences for affected fetuses and neonates. *Transfusion and Apheresis Science: Official Journal of the World Apheresis Association: Official Journal of the European Society for Haemapheresis*, 59(5), 102948. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102948>
- van der Geest, B. A. M., de Mol, M. J. S., Barendse, I. S. A., de Graaf, J. P., Bertens, L. C. M., Poley, M. J., Ista, E., Kornelisse, R. F., Reiss, I. K. M., Steegers, E. A. P., Been, J. V., & STARSHIP Study Group. (2022). Assessment, management, and incidence of neonatal jaundice in healthy neonates cared for in

primary care: a prospective cohort study. *Scientific Reports*, 12(1), 14385. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17933-2>

Villamil, A., & Archila, P. E. (2011). Ictericia: Metabolismo de las bilirrubinas e ictericias constitucionales. *Acta Med*, 7(5).

Wang, J., Guo, G., Li, A., Cai, W.-Q., & Wang, X. (2021). Challenges of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21(3), 231. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9662>

Watchko, J. F., & Maisels, M. J. (2022). Management of severe hyperbilirubinemia in the cholestatic neonate: a review and an approach. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, 42(6), 695–701. <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01330-8>

Wilde, V. K. (2021). Breastfeeding Insufficiencies: Common and Preventable Harm to Neonates. *Cureus*, 13(10), e18478. <https://doi.org/10.7759/cureus.18478>

Wilkins, T., Sams, R., & Carpenter, M. (2019). Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment. *American Family Physician*, 99(5), 314–323.

Yang, L.-F., Li, J., Hu, R., Xu, L.-Q., Li, Y.-X., & Sheng, W.-T. (2020). [Association of fatty acid composition in human milk with breast milk jaundice in neonates]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 22(12), 1256–1260. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2007012>

Yu, Y., Choi, J., Lee, M. H., Kim, K., Ryu, H. M., & Han, H. W. (2022). Maternal disease factors associated with neonatal jaundice: a case-control study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22(1), 247. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04566-6>

Zhang, F., Chen, L., & Jiang, K. (2023). Neuroinflammation in Bilirubin Neurotoxicity. *Journal of Integrative Neuroscience*, 22(1), 9. <https://doi.org/10.31083/j.jin2201009>