

Hiperbilirrubinemia neonatal, encefalopatía bilirrubínica aguda y Kernicterus: La secuencia sigue vigente en el siglo XXI

Neonatal hyperbilirubinemia, acute bilirubin encephalopathy and Kernicterus: The continuum is still valid in the 21st century

Mirta Mesquita¹, Marco Casartelli²

RESUMEN

Aunque la ictericia afecta a más de la mitad de los neonatos en la primera semana de vida, sólo un grupo de ellos pueden desarrollar hiperbilirrubinemia severa y estar en riesgo de desarrollar encefalopatía bilirrubínica. La afectación neurológica puede presentarse con un cuadro agudo (la encefalopatía bilirrubínica aguda), la cual puede o no progresar a una forma crónica (Kernicterus), o con una constelación de síntomas sensoriales, motores y cognitivos, subagudos o crónicos, dependiendo de la presencia de factores de riesgo que aumentan la susceptibilidad al daño neurológico. La bilirrubina libre interactúa con citoquinas inflamatorias y es la responsable del daño neuronal y de las células de la glía en el sistema nervioso central. A pesar de las diferentes medidas de prevención de hiperbilirrubinemia severa, se siguen reportando casos de Kernicterus sobre todo en países en vías de desarrollo, en algunos de los cuales constituyen un problema de salud pública.

Palabras claves: Hiperbilirrubinemia neonatal; encefalopatía bilirrubínica; Kernicterus; ictericia.

ABSTRACT

Although jaundice affects more than half of infants in the first week of life, only a few of them develop severe hyperbilirubinemia and are at risk of developing bilirubin encephalopathy. Neurological involvement may occur acutely (acute bilirubin encephalopathy,) which may or may not progress to a chronic form (Kernicterus), or with a constellation of sensory, motor and cognitive, subacute or chronic symptoms, depending on the presence of risk factors that increase susceptibility to neurological damage. Free bilirubin interacts with inflammatory cytokines and is responsible for neuronal and glial cell damage in the central nervous system. Despite different methods to prevent severe hyperbilirubinemia, Kernicterus cases continue to be reported, especially in developing countries, including some where this condition constitutes a public health problem.

Keywords: Neonatal hyperbilirubinemia; bilirubin encephalopathy; Kernicterus; jaundice.

INTRODUCCIÓN

La ictericia es un síntoma muy común que afecta aproximadamente al 60% de los neonatos sanos y no requiere tratamiento alguno⁽¹⁾. Sin embargo entre el 8 al 11% de los neonatos ictericos, 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

¹ Jefa de Investigaciones, Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu. Reducto-San Lorenzo, Paraguay.

² Jefe del Departamento de Neurología Pediátrica, Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu. Reducto-San Lorenzo, Paraguay.

Correspondencia: Dra. Mirta Mesquita Ramírez. E-mail: mirtanmr@gmail.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer conflicto de interés.

Recibido: 7/04/2017. Aprobado: 3/09/2017.

Doi: 10.18004/ped.2017.agosto.153-158

de la bilirrubina libre⁽²⁾.

Kernicterus, es un término utilizado para describir los depósitos del pigmento amarillo en los núcleos basales del sistema nervioso central (SNC), (globo pálido, putamen hipocampus entre otros) observados en cortes anatomopatológicos de neonatos fallecidos con hiperbilirrubinemia severa⁽³⁾. Actualmente, se considera que la disfunción neurológica inducida por la bilirrubina tiene una constelación de síntomas que incluye la encefalopatía bilirrubínica aguda (EBA), la cual puede, dependiendo de una compleja interacción del pigmento con el tejido neuronal y la glía, progresar hacia una forma de encefalopatía crónica o Kernicterus.

Fisiopatología del daño al SNC inducida por la bilirrubina

La bilirrubina, producida por la degradación del hem, es una molécula compleja. Por un lado ejerce efecto protector, como antioxidante al interactuar con los radicales libres, especialmente el peroxinitrito, que tiene gran capacidad de producir daño tisular. De acuerdo a estudios preclínicos esta molécula tiene además funciones inmunomoduladoras, actuando tanto sobre los linfocitos T como los B⁽⁴⁾.

La neurotoxicidad inducida por ésta, depende de una compleja interacción entre el nivel y el tiempo de exposición del SNC a la bilirrubina libre por un lado, y de las características de la inmunidad innata del SNC inmaduro del neonato por el otro. La fracción libre de la bilirrubina es la que ejerce el efecto tóxico. Por tanto, la concentración de albúmina en el neonato así como los desplazamientos de su sitio de unión a la bilirrubina juegan un papel muy importante en la fisiopatología de la lesión neurológica⁽⁵⁾. Hay drogas que la desplazan de esta unión, como la furosemida, vancomicina, cefotaxima y fenobarbital entre otras⁽⁶⁾. La afinidad y la capacidad de unión de la bilirrubina a la albúmina es inestable en los recién nacidos sobre todo en pretérminos y en situaciones de acidosis. La bilirrubina se adhiere a la membrana celular de la célula blanco, la neurona, produciendo cambios a nivel de las mitocondrias, estrés oxidativo, falla energética y apoptosis celular. Sin embargo las células de la glía, incluyendo las células del endotelio

vascular cerebral también pueden afectarse por la activación de las citoquinas inflamatorias⁽⁷⁾.

Los mediadores químicos y transportadores en la barrera hematoencefálica, juegan un papel importante en el ingreso del pigmento en las células del sistema nervioso central. En cultivos de células, la bilirrubina, impide la arborización neuronal, e induce la liberación de citoquinas pro inflamatorias por parte de la microglía y los astrocitos. Hay evidencias preclínicas que el pigmento puede concentrarse en la corteza cerebral, hipocampo, cerebro medio, hipotálamo, cerebelo y medula espinal⁽⁸⁾.

Tanto el efecto neuroprotector como el neurotóxico de la bilirrubina, al parecer dependen de su concentración en los tejidos. En escasa concentración puede beneficiar y presentar protección contra algunas enfermedades crónicas, mientras que en concentraciones elevadas produce daño tisular. Es interesante la línea de investigación de la Enfermedad de Alzheimer, considerando que han encontrado un aumento de la concentración del pigmento en el tejido cerebral de estos pacientes, sin producirse un incremento en la concentración plasmática⁽⁴⁾.

Estos conocimientos abren nuevos campos en la utilización de agentes anti inflamatorios y anti oxidantes en el tratamiento y prevención de la hiperbilirrubinemia severa en el futuro^(8,9,10).

Epidemiología

En los países desarrollados, en los inicios del siglo XX la principal causa de hiperbilirrubinemia severa y Kernicterus era la enfermedad hemolítica por isoimmunización. Con la implementación del diagnóstico prenatal, de medidas preventivas y la utilización de la luminoterapia y la exanguinotransfusión, los casos de encefalopatía bilirrubínica en recién nacidos de término y casi término, se redujeron considerablemente⁽¹¹⁾. En los noventa, hubo un resurgimiento de casos de Kernicterus en neonatos de término sanos en los Estados Unidos (aunque algunos autores ponen en duda de que haya habido en realidad dicho incremento)^(12,13), por lo que la Academia Americana de Pediatría (AAP) publicó las guías de manejo de la hiperbilirrubinemia en

recién nacidos de término y casi término en el año 1994 y las actualizó en el año 2004^(14,15).

Casos de Kernicterus sigue reportándose en todo el mundo, hasta la fecha. La incidencia es muy difícil de conocer con precisión, porque no es una patología de reporte obligatorio, pero se estima es de entre 1,7 a 30 por 1000 nacidos vivos en países desarrollados⁽¹⁶⁾, siendo mucho mayor en países en vías de desarrollo. En algunas regiones de África, el 3% de los neonatos hospitalizados tienen signos de encefalopatía bilirrubínica y es una causa de mortalidad^(17,18).

En el 2014, se han reportado 7 casos de Kernicterus, diagnosticados en el consultorio del departamento de Neurología pediátrica de un hospital pediátrico. Todos fueron diagnosticados tardíamente y tenían antecedentes de niveles de bilirrubina mayor a 22 mg/dl dentro de los 6 días de vida⁽¹⁹⁾.

El neonato con ictericia y el riesgo de encefalopatía bilirrubínica

La evaluación del recién nacido icterico fue objeto de varios estudios y se han elaborado guías de manejo en varios países^(15,20,21,22). En todas ellas se incluye la búsqueda y reconocimiento de los factores de riesgo de hiperbilirrubinemia severa, búsqueda de ictericia durante la estadía hospitalaria y a las 48 horas del alta e incentivo de la lactancia materna para asegurar una adecuada hidratación y alimentación. La AAP en las guías de manejo publicada en 2004, sugirió como medida preventiva, el control de los niveles de bilirrubina a todos los recién nacidos al alta y utilizar el nomograma propuesto por Bhutani y cols, que predice el riesgo (bajo, intermedio, alto) de tener hiperbilirrubinemia severa⁽²³⁾. Sin embargo, no se encontró suficiente evidencias para recomendar el screening universal de bilirrubina como un medio de evitar daño neurológico por la bilirrubina^(24,25).

Un estudio brasileño analizó, por medio de un cuestionario validado, el contenido académico mínimo requerido para que un pediatra pueda reconocer el riesgo de encefalopatía bilirrubínica en un neonato con hiperbilirrubinemia severa. Concluyeron que es fundamental que el profesional sea capaz de reconocer los factores de riesgo epidemiológicos y tener conocimiento acabado de

variables muy importantes, como la edad gestacional, edad postnatal, el peso de nacimiento y el valor de la bilirrubina total⁽²⁶⁾.

Johnson y cols, analizando los antecedentes perinatales y la clínica de los pacientes incluidos en el reporte voluntario de casos de Kernicterus en EEUU (Pylost USA Kernicterus Registry), concluyeron que evidentemente en muchos de los casos de kernicterus reportados hubo fallas evidentes en los servicios médicos prestados a los pacientes^(27,28).

No solo el neonatólogo, sino también el pediatra debe conocer el manejo de la hiperbilirrubinemia severa, porque de acuerdo a la literatura, 1 de cada 650 a 1000 neonatos presentarán niveles de bilirrubina mayor a 25 mg/dl, y 1 de cada 10.000 neonatos, niveles mayor a 30 mg/dl⁽²⁹⁾. Se desconoce cuál es el umbral de bilirrubina para producir daño neurológico. Hay estudios retrospectivos de estimaciones de kernicterus de acuerdo al nivel de bilirrubina realizados en países desarrollados. El riesgo de kernictetrus en neonatos con bilirrubina > 25 mg/dl es de 1 /17,6, en Canadá y de 1 en 16,2 en Dinamarca. En cambio el riesgo en neonatos con valores mayores a 30mg /dl, es de 1 en 7^(30,31). No obstante, el tratamiento de la hiperbilirrubinemia severa basado solo en el nivel de bilirrubina tiene un valor limitado para prevenir daño neurológico, porque existen otros factores biológicos, que estarían implicados en la patogenia⁽³²⁾. Existen complicaciones clínicas que pueden incrementar la vulnerabilidad a la neurotoxicidad, como la sepsis neonatal, la deshidratación y la enfermedad hemolíticas, la hipoalbuminemia acidosis metabólica, la asfisia perinatal⁽³³⁾ y algunas enfermedades genéticas con trastornos del metabolismo de la bilirrubina como el Crigler Najer Tipo I y II (UGT1 y UGTII deficiencias de la uridil amino trasglutaminasa), la deficiencia de la G6PD (Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa)^(34,35).

Signos y síntomas de la encefalopatía

Actualmente se sabe que esta patología tiene un amplio espectro de síntomas caracterizado por alteraciones motoras, anormalidades de los movimientos y del tono muscular, disfunciones auditivas con o sin pérdida de audición, alteraciones oculomotoras y displasia del esmalte de los dientes deciduos entre

otros^(36,37). También se han descrito disfunciones neurológicas mínimas atribuidas a la bilirrubina, con afectación mínima del SNC, no compatibles con el diagnóstico de Kernicterus. Son alteraciones del neurodesarrollo, cognitivas, del lenguaje, de la audición, visuales y desórdenes conductuales, que necesitan de más estudios para precisar el potencial de toxicidad neurológico de la bilirrubina^(38,39).

Los signos y síntomas de Kernicterus y otras afectaciones neurológicas crónicas llevan un tiempo para manifestarse, generalmente mucho después del periodo neonatal. La manifestación inmediata es la encefalopatía bilirubínica aguda (EBA), que puede manifestarse como hipertonia, irritabilidad y llanto agudo. La búsqueda de signos y síntomas de la afectación neurológica se debe realizar en todos los neonatos hospitalizados con hiperbilirrubinemia severa. En algunos países en vías de desarrollo se ha implementado un sistema de score basado en algoritmo que les ha sido útil para diagnóstico temprano⁽⁴⁰⁾. De acuerdo a algunos reportes no todos los pacientes con kernicterus tuvieron diagnóstico de EBA. Hay autores que sostienen que la EBA puede ser reversible, y por lo tanto no todos los casos evolucionarán hacia la forma crónica⁽⁴¹⁾.

El nervio auditivo es el más sensible a los efectos tóxicos de la bilirrubina, por ello es muy importante la evaluación auditiva de los neonatos con hiperbilirrubinemia severa. Actualmente se habla de trastornos del espectro de neuropatía (ANSO por sus siglas en inglés Auditory neuropathy Spectrum Disorders), cuyo diagnóstico puede realizarse precozmente en neonatos con hiperbilirrubinemia severa, al tener las Otoemisiones Acústicas Normales (OAE Otoacoustic Emission Test), pero con alteración de los potenciales evocados de tronco (ABR Auditory Brainstem Evoked Response)⁽⁴²⁾.

El diagnóstico de Kernicterus se realiza por los antecedentes, manifestaciones clínicas y los estudios de imágenes, principalmente la resonancia magnética nuclear cerebral (RMN), gracias a la cual se ha podido visualizar las lesiones anteriormente descritas en el Kernicterus a partir de estudios anatomopatológicos. Las imágenes muestran frecuentemente hiperintensidad a nivel del globo pálido, tálamo y núcleos subtalámicos^(43,44,45).

Hiperbilirrubinemia severa como un problema de salud pública

A pesar de todas las guías de prevención, y tratamiento de la hiperbilirrubinemia severa, publicadas y validadas, la encefalopatía bilirubínica, sigue afectando a numerosos recién nacidos principalmente en países en vías de desarrollo. El reporte del Lancet Every Newborn Study Group señala que la hiperbilirrubinemia del neonato debe ser considerada como un problema de salud pública en estos países, considerando que está entre los 3 factores de riesgo de mortalidad y discapacidad después de las lesiones del SNC durante el parto y las infecciones bacterianas severas⁽⁴⁶⁾. De acuerdo a un metanálisis realizado recientemente, en pacientes de Asia y África, los factores de riesgo de hiperbilirrubinemia severa se relacionan con deficiencias en la atención perinatal (control prenatal, parto y cuidados neonatales), y la enfermedad hemolítica⁽⁴⁷⁾. Muchas de estas causas se puede prevenir mejorando la calidad de la atención perinatal⁽⁴⁸⁾.

En el año 2005 en una encuesta realizada en Asunción, a profesionales médicos que realizan atención inmediata de recién nacidos (pediatras, neonatólogos y residentes de pediatría), con el objetivo de evaluar el conocimiento de las guías de manejo de la hiperbilirrubinemia, de la AAP, publicada el año anterior, solo el 16% de los encuestados manifestaron haberla leído. La evaluación de la presencia de ictericia al alta lo realizaban solo el 20%⁽⁴⁹⁾.

La hiperbilirrubinemia, sigue siendo un problema de salud neonatal en la actualidad. En una revisión realizada en el año 2016 en el departamento de urgencias pediátricas de un hospital pediátrico, de 1370 consultas neonatales 64 lo hicieron por ictericia (4,6%). En 42 neonatos se midió los niveles de bilirrubina, y se encontró que en el 25% de los mismos los valores se encontraban en la curva de riesgo medio y alto de Buthani. Dos neonatos presentaban incompatibilidad por ABO que no fueron diagnosticados oportunamente⁽⁵⁰⁾.

Es necesario impulsar futuros estudios para conocer la magnitud de la hiperbilirrubinemia severa en el país, y evaluar las estrategias para mejorar la

atención de las madres y de los neonatos con ictericia, discriminando adecuadamente a aquellos

con riesgo alto de neurotoxicidad.

REFERENCIAS

1. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, Yurdakok M, et al. Incidence, course and prediction of hyperbilirrubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*. 2004;113:775-80.
2. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirrubinemia in the term neonate: for a safe first week. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51:843-61.
3. Watchko JF. Kernicterus and the molecular mechanism of bilirubin induced CNS injury in newborns. *Neuromolecular Med*. 2006;8:513-29.
4. Mancuso C. Bilirubin and brain: a pharmacological approach. *Neuro Pharm*. 2017;118:113-123.
5. Docood MJ, McDonagh AF, Watchko JF. Calculates free bilirubin levels and neurotoxicity. *J Perinatol*. 2009;29 Suppl:S14-S19.
6. Robertson A, Brodersen R. Effect of drug combination on bilirubin-albumin binding. *Dev Pharmacol Ther*. 1991;17:95-99.
7. Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage-Mechanism and management approaches. *N Engl J Med*. 2013;369(21):2021-30.
8. Brites D. The evolving landscape of neurotoxicity by unconjugated bilirubin: role of glial cells and inflammation. *Front Pharmacol*. 2012;29:88.
9. Falcao AS, Silva RF, Vaz AR, Silva SL, Fernandes A, Brites D. Cross-talk between neurons and astrocytes in response to bilirubin: early beneficial effects. *Neurochem Res*. 2013;38:644-59.
10. Falcao AS, Silva RF, Vaz AR, Gomes C, Fernandes A, Barateiro A, et al. Cross-talk between neurons and astrocytes in response to bilirubin: adverse secondary impacts. *Neurotox Res*. 2014;26:1-5.
11. From the Centers for Diseases Control and Prevention. Kernicterus in full-term infants—United States, 1994-1998. *JAMA*. 2001;286:299-300.
12. Johnson L, Bhutani VK. Guidelines for management of the jaundice in term and near term infants. *Clin Perinatol*. 1998;25:555-74.
13. Brooks JC, Fisher-Owens SA, Wu YW, Strauss DJ, Newman TB. Evidence suggest there was not a resurgence of Kernicterus in the 1990s. *Pediatrics*. 2011;127:672-79.
14. American Academy of Pediatrics. Provisional committee for quality improvement and subcommittee on hyperbilirrubinemia practice parameter: management of hyperbilirrubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics*. 1994;94:558-65.
15. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on hyperbilirrubinemia in the newborn infants 35 p more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-16.
16. Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ, Newman TB, Phibbs C, Stark AR, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for the prevention through systems-based approaches. *J Perinatol*. 2004;24:650-62.
17. Ezechukwu CC, Ugochukwu EF, Egbuonu I, Chkwaka JO. Risk factors from neonatal mortality in regional tertiary hospital in Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2004;7:50-52.
18. Olusanya BO, Ogunlesi TA, Slusher TM. Why is Kernicterus still a mayor cause of death and disability in low-income and middle-income countries. *Arch Dis Child*. 2014;99:1117-21.
19. Lopez M, Mesquita M, Casartelli M, Bordon L. Kernicterus; encefalopatía crónica secundaria a hiperbilirrubinemia severa: presentación de una serie de casos con seguimiento neurológico. *Pediatr (Asunción)*. 2014;41(Supl):84.
20. Wolff M, Aronson S, Chinase D, Lavelle D, Boorstein D, Zorc JJ. Management of neonates with hyperbilirrubinemia improving timeliness of care using a clinical pathway. *Pediatrics*. 2012;130:e1688-e1694.
21. Romagnoli CB, Arone G, Pratesi S, Raimondi F, Capasso L, Zecca E, et al. Italian guidelines for management and treatment of hyperbilirrubinemia of newborn infants => 34 gestational ages. *Ital J Pediatr*. 2014;40:11.
22. Bratlid D, Nakstad B, Hansen TWR. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatrica*. 2011;100:499-505.
23. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirrubinemia in healthy term and near term newborn. *Pediatrics*. 1999;103:493-95.

24. Fay DL, Schellhase KG, Suresh GK. Bilirubin screening for normal newborn: a critique of the hour specific bilirubin nomogram. *Pediatrics*. 2009;124:1203-1206.
25. US Preventive Services Task Force. Prevent chronic bilirubin encephalopathy. *Pediatrics*. 2009;124:1172-1177.
26. Macedo de Lima G, Campos Porto MAS, Alves da Cunha AL. Medical education required for Kernicterus risk recognition. *Iran J Pediatr*. 2012;22:163-170.
27. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Siviere EM, Shapiro SM. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992–2004). *J Perinatol*. 2009;29:S25-45.
28. Bhutani VK, Jhonson L. Synopsis report from the pilot USA Kernicterus Registry. *J Perinatol*. 2009;29:S4-7.
29. Bhutani VK, Maisels MJ, Stark AR, Buonocore G. Management of jaundice and prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in infants \geq 35 weeks gestations. *Neonatology*. 2008;94:63-67.
30. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ*. 2006;175:587-90.
31. Ebbesen F, Andreson C, Verder H, Grytter C, Pedersen-Bjergaard L, et al. Extreme hyperbilirubinemia in term and near term infants in Denmark. *Acta Paediatr*. 2005;94:59-64.
32. Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G, Jepsen M, Ebbesen F. Follow-up of neonates with total serum bilirubin level \geq 25 mg/dl: a danish population –based study. *Pediatrics*. 2012;130:61-66.
33. Hansen TWR. Prevention of neurodevelopmental sequelae of jaundice in the newborn. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(Suppl.4):24-28.
34. Mezzacappa MA, Fracchi FP, Pinto AC, Cassone AEL, Souza DS, Bezerra MAC, et al. Clinical and genetic risk factors for moderate hyperbilirubinemia in Brazilian newborn infants. *J Perinatol*. 2010;30:819-826.
35. Besa S, Calvo CI, Harris PR. Evolucion prolongada en síndrome de Crigler –Najjar tipo I. *Rev Med Chile*. 2014;142:109-113.
36. Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Sem Fetal Neonatal Med*. 2010;15:157-163.
37. Shapiro SM, Popelka GR. Auditory impairment in infants at risk for bilirubin –induced neurologic dysfunction. *Sem Perinatol*. 2011;35:162-170.
38. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus en the 21st century: frequently asked questions. *J Perinatol*. 2009;29:S20-S24.
39. Nuñez –Batalla F, Carro-Fernandez P, Antuña-Leon ME, Gonzalez- Trellez T. Incidence of hipoacusia secundaria ti hyperbilirubinaemia in a universal neonatal auditory screening programme base don otoacusticemission and evoked auditory potentials. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008;59:108-13.
40. Radmacher PG, Groves FD, Owa JA, Otovwe GE, Amuabunos EA, Olusanya BO, et al. A modified bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND-M) algorithmis useful in evaluating severity of jaundice in resource limited setting. *BMC Pediatrics*. 2015;15:28.
41. Hansen TWR, Nietsch L, Norman E. Apparent reversibility of acute intermediate phase bilirubin encephalopathy. *Acta Pediatr*. 2009;98:1689-94.
42. Saluja S, Agar A, Kler N, Amin S. Auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice. *Int J Otorhinolaryngol*. 2010;74:1292-1297.
43. Manchanda S, Prasad A, Baruah BP. MRI findings in Kernicterus. *Ind J Pediatr*. 2013;80:181- 82.
44. Yilmaz Y, Ekinci G. Thalamic involvement in a patient with kernicterus. *Eur Radiol*. 2002;12:1837 -39.
45. Parashari UC, Singh R, Yadav R, Aga P. Changes in the globus pallidus in chronic kernicterus. *J Pediatr Neurosci*. 2009;4:117- 119.
46. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee C, Waiswa P, et al. Every newborn: progress, priorities and potential beyond survival. *Lancet*. 2014;384:189- 205.
47. Olusanya BO, Osiban JO, Slusher TM. Risk factors for severe neonatal hyoperbilirubinemia in low and middle income countries: a systematic review and Meta – analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0117229.
48. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M. Neonatal hyperbilirubinemia and rhesus diseases of the newborn: incidencia and impairment estimates for 2010 regional and global levels. *Pediatr Res*. 2013;74(Suppl 1):80-100.
49. Benitez Leite S, Mesquita M, Macchi ML. Manejo de la hiperbilirubinemia neonatal por pediatras que realizan atención inmediata del recién nacido. *Pediatr (Asunción)*. 2005;32:23-33.
50. Dominguez Ch, Godoy L, Mesquita M. Niveles de bilirrubina en neonatos que consultan en el departamento de urgencias de un hospital pediátrico. *Pediatr (Asunción)*. 2016;43(Suppl):97.