

ARTÍCULO ESPECIAL

Vigintifobia: revisión

Jon F. Watchko, MD

Han pasado más de 20 años desde que en *PEDIATRICS* se publicó un comentario invitado titulado “Bilirrubina 20 mg/dl = vigintifobia”¹. El artículo, basado en la bibliografía disponible en la época, reforzaba la premisa previamente establecida sucesivamente en la bibliografía pediátrica de que la hiperbilirrubinemia en recién nacidos a término sanos sin hemólisis suponía un riesgo más bajo de kernícterus que la hiperbilirrubinemia secundaria a enfermedad hemolítica. El comentario sugería después que en estas circunstancias la exanguinotransfusión podía no ser obligada con una cifra sérica de bilirrubina total (BT) de 20 mg/dl (340 μ mol/l). “Vigintifobia” dio lugar a una revisión completa y detallada y a un reanálisis de los estudios existentes sobre la hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica²⁻⁴, que sirvió como precursora de la recomendación de actuación práctica de 1994 de la American Academy of Pediatrics (AAP) sobre el tratamiento de la ictericia en el recién nacido a término sano⁵. Durante la última década han aflorado casos descritos de hiperbilirrubinemia grave y querníctero⁶⁻⁸ que han reiniciado el debate sobre el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal y la patogenia del kernícterus. El objetivo de este artículo es triple: *a*) destacar la bibliografía y los comentarios previos a la publicación de “Vigintifobia” para ilustrar que un umbral de exanguinotransfusión superior a 20 mg/dl (340 μ mol/l) en recién nacidos a término sanos sin hemólisis no era nuevo ni especialmente radical; *b*) revisar el análisis de la investigación clínica basada en la evidencia que dio lugar a la recomendación de actuación práctica de 1994 de la AAP sobre la ictericia, y *c*) establecer la hipótesis de que los casos actuales de querníctero podrían estar relacionados en parte con factores poblacionales que han cambiado desde 1983 junto con predisposiciones genéticas.

EL ORIGEN DEL DEBATE

Los comentarios relativos al tratamiento de la ictericia no hemolítica en el recién nacido a término sano vienen de lejos, y preceden a la publicación de “Vigintifobia” en 30 y tantos años. Su origen se puede seguir hasta

principios de los años cincuenta, inmediatamente después de estudios sobre la exanguinotransfusión para evitar la encefalopatía hiperbilirrubinémica en recién nacidos con eritroblastosis fetal⁹⁻¹². En esa época, la aplicabilidad de un umbral de exanguinotransfusión en 20 mg/dl (340 μ mol/l) para recién nacidos a término sanos con hiperbilirrubinemia sin hemólisis se convirtió en centro de atención¹³. Brown y Zuelzer fueron 2 de los primeros que destacaron que la hiperbilirrubinemia neonatal no relacionada con isoinmunización podía superar lo que se consideraba “fisiológico”¹⁴, al describir a 8 recién nacidos a término con cifras de BT superiores a 20 mg/dl (340 μ mol/l); 4 recibieron exanguinotransfusión (rango máximo de bilirrubina, 25,8-30,8 mg/dl [439-524 μ mol/l]) y 4 no (20,3-32,2 [345-547 μ mol/l]); todos se recuperaron sin secuelas neurológicas. Los autores comentaron:

“No se consideraron valores fijos como indicación de exanguinotransfusión, aunque en la práctica la cifra de 20 mg/dl se tomó como una orientación general (...) si el empleo de esta cifra es una indicación de exanguinotransfusión es justificable en estas circunstancias (...) no se sabe (...) hay que tener en cuenta la cuestión de si, o cuándo, debe hacerse la exanguinotransfusión en la hiperbilirrubinemia en ausencia de enfermedad hemolítica.”¹⁴.

Para resolver de forma más directa la cuestión, Killander et al describieron una serie consecutiva de recién nacidos a término en los que se llevó a cabo la exanguinotransfusión en cada segundo niño cuando la cifra sérica de bilirrubina alcanzaba los 20 mg/dl (340 μ mol/l) (*n* = 46 exanguinotransfusión; *n* = 48 controles¹⁵). No observaron casos de querníctero ni anomalías neurológicas en el seguimiento a corto¹⁵ y a largo plazo¹⁶ de las cohortes con y sin exanguinotransfusión, y concluyeron:

“En los recién nacidos a término actualmente es imposible fijar un valor crítico de bilirrubina en el cual deba realizarse la exanguinotransfusión. Sin embargo, parece razonable limitar la exanguinotransfusión a los pocos niños que muestran una hiperbilirrubinemia excesiva (bilirrubina superior a 25 mg por 100 ml).”¹⁵.

En una revisión del artículo de Killander en el *Year Book of Pediatrics* de 1961-1962, y en estudios relacionados en los volúmenes de los años 1962-1963 y 1966-1967, el editor Sydney Gellis, MD, un comentarista habitual sobre esta cuestión, se permitió los siguientes comentarios y el tema recurrente:

Division of Neonatology and Developmental Biology. Department of Pediatrics. University of Pittsburgh School of Medicine. Pittsburgh, Pennsylvania.

“Las indicaciones de la exanguinotransfusión en la hiperbilirrubinemia no hemolítica no están totalmente claras ni aceptadas universalmente. Por tanto, actualmente deberíamos restringir el tratamiento de todos los recién nacidos a término con exanguinotransfusión *independientemente del grado de hiperbilirrubinemia* si se ha excluido una hemólisis excesiva debida a eritroblastosis, sepsis, etc., como causa. Tenemos la sensación que el riesgo de la exanguinotransfusión es mayor que el riesgo de quernictero en el recién nacido a término.”¹⁷ (p. 30).

“Cuando la hiperbilirrubinemia se produce sin hemólisis, no realizamos exanguinotransfusión a los recién nacidos a término.”¹⁷ (p. 36).

“Estamos muy complacidos por no haber alterado nuestra propia guía de exanguinotransfusión que citamos hace un año. Era una época en la que el estado de la exanguinotransfusión y la denominada hiperbilirrubinemia fisiológica casi exigían boletines semanales. Nuestros lectores leales recordarán que nos apuntamos a una cifra de 20 mg de bilirrubina no conjugada o indirecta para los recién nacidos con eritroblastosis y los que tenían una hemólisis excesiva por otras causas como la cifra “crítica” para realizar la exanguinotransfusión (...). No tenemos una cifra crítica para los recién nacidos a término con hiperbilirrubinemia no hemolítica. No hemos visto ningún quernictero.”¹⁸ (p. 34).

“Hemos sido incluso más conservadores respecto al recién nacido a término, recomendando que la exanguinotransfusión no se lleve a cabo independientemente de la cifra de bilirrubina indirecta en los recién nacidos cuya hiperbilirrubinemia no sea de causa hemolítica y que no muestren signos neurológicos.”¹⁹ (p. 37).

A este respecto, el Dr. Gellis añadía:

“El médico que ha aprendido que 20 mg/100 ml es la cifra crítica de bilirrubina en la eritroblastosis tiene este número tan fijado en su mente que es muy reticente a abandonarlo en cualquier tipo de hiperbilirrubinemia.”¹⁹ (p. 37).

Cabe destacar que estas recomendaciones precedieron al empleo de la fototerapia en Estados Unidos. Después de la introducción de la fototerapia, el Dr. Gellis recomendaba su utilización:

“Si la bilirrubina sérica alcanza los 20 mg/dl, a pesar del hecho que el quernictero en estos niños es extremadamente raro (...), si la fototerapia no logra mantener la bilirrubina sérica de un recién nacido a término por debajo de 25 mg/dl, yo realizaría una exanguinotransfusión.”²⁰ (p. 32).

Los estudios sobre el seguimiento del neurodesarrollo desde finales de los años sesenta y principios de los setenta sugirieron, después, que: *a*) grados moderados de hiperbilirrubinemia (15-24 mg/dl [255-408 μ mol/l] de BT) no tenían ninguna repercusión especial en la audición ni causaban afección motora en recién nacidos a término sanos²¹, y *b*) sólo los niños cuyas cifras de BT superaban los 25 mg/dl mostraban alteraciones de la coordinación o pérdida auditiva neurosensorial²². El Dr. Gellis afirmaba en una revisión que “la hiperbilirrubinemia indirecta leve o moderada supone un riesgo bajo o nulo para el recién nacido a término que por lo demás está bien”²³ (p. 427).

En resumen, contrariamente a la asunción que una BT $\geq$ 20 mg/dl (349 μ mol/l) se aceptaba como peligrosa

para la salud de los recién nacidos a término con hiperbilirrubinemia no hemolítica, la bibliografía de los años cincuenta, sesenta y setenta evidencia un debate y una falta de consenso sobre la adecuación de un umbral de exanguinotransfusión de 20 mg/dl (340 μ mol/l) para estos recién nacidos. A partir de esta rica colección de investigaciones clínicas y de discursos surgió el comentario “Vigintifobia”.

REANÁLISIS DE LA BIBLIOGRAFÍA

El primero de los análisis más completos, centrado en recién nacidos a término sin enfermedad hemolítica fue diseñado para estimar la magnitud de la BT máxima sobre 3 variables de resultado: desarrollo cognitivo, anomalías en la exploración neurológica y audición². Este detallado análisis de Newman y Maisels demostró que la mayoría de los estudios clínicos más pequeños no describían asociación entre la bilirrubina sérica y el resultado neurológico, mientras que los resultados del Collaborative Perinatal Project (CPP) con el enorme tamaño de su muestra demostraba algunas asociaciones estadísticamente significativas que no eran consideradas clínicamente relevantes, es decir, los tamaños del efecto eran triviales^{2,4}. Un reanálisis separado posterior del CPP, centrado en recién nacidos con peso al nacer $>$ 2.500 g y una prueba de Coombs negativa, confirmó que las cifras de bilirrubina neonatal en el rango estudiado tenían poco efecto sobre los cocientes de inteligencia, la anomalía neurológica definida o la pérdida auditiva⁴. Sin embargo, cifras superiores de bilirrubina se asociaban con anomalías motoras menores pero, como afirmaban los autores, “la importancia clínica de este hallazgo está limitada por la debilidad de la asociación, la naturaleza leve de las anomalías y la falta de evidencia de que son evitadas por el tratamiento”⁴. Estos hallazgos colectivos no significan que la bilirrubina sea benigna, sino que ofrece una buena evidencia de que los recién nacidos a término no tienen riesgo de afectación mental o física hasta que las cifras séricas de bilirrubina no superan los 20 mg/dl (340 μ mol/l)^{2,4}. Sus implicaciones en el tratamiento clínico fueron exploradas posteriormente en un artículo titulado “Evaluación y tratamiento en el recién nacido a término: una pauta más suave y más benévola”²³. Esta publicación trataba problemas asociados con las recomendaciones previas de tratamiento, específicamente, la falta de datos que apoyasen la pauta tradicional, la falta de evidencia de la eficacia del tratamiento y el hecho que el tratamiento no carecía de riesgos³. Las nuevas recomendaciones de tratamiento eran menos rígidas que las previas y fueron establecidas sucesivamente, incluyendo un objetivo de mantener los valores de bilirrubina por debajo de 400 a 500 μ mol/l (23,4-29,2 mg/dl) en los recién nacidos a término sanos sin enfermedad hemolítica utilizando fototerapia (umbral de tratamiento: 300-375 μ mol/l [17,5-22 mg/dl]) o exanguinotransfusión (umbral de tratamiento: 425-500 μ mol/l [25-29 mg/dl])³. Al contrario que muchas recomendaciones previas sobre el tratamiento de la ictericia, los umbrales de tratamiento según la bilirrubina sérica se dieron en intervalos más que en cifras únicas para “reflejar más exactamente nuestra incertidumbre actual sobre cuándo tratar”²³. El propósito de una pauta más suave y más benévola generó una res-

puesta enérgica²⁴⁻³¹, engendró un debate posterior, además de una llamada por parte al menos de 2 de los que respondieron para el desarrollo de un consentimiento informado y nuevas recomendaciones por parte de la AAP^{25,28}.

RECOMENDACIÓN DE ACTUACIÓN PRÁCTICA DE 1994 DE LA AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

En 1994, la AAP publicó una guía de práctica clínica sobre la hiperbilirrubinemia en el recién nacido a término sano que reflejaba los hallazgos de la revisión más detallada y el reanálisis de los estudios existentes sobre la hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica²⁻⁵. Se establecieron a partir de entonces criterios como que los recién nacidos a término (≥ 38 semanas de gestación) sanos de más de 48 h de vida debían ser sometidos a exanguinotransfusión cuando la BT fuera ≥ 30 mg/dl (510 $\mu\text{mol/l}$) o ≥ 25 mg/dl (425 $\mu\text{mol/l}$) si la fototerapia intensiva fracasaba⁵. Por primera vez, una revisión autorizada llevada a cabo por múltiples clínicos e investigadores desde diferentes instituciones y perspectivas, proporcionaba recomendaciones que requería una cifra de exanguinotransfusión de 25 mg/dl (425 $\mu\text{mol/l}$) en recién nacidos a término sanos. Además, la recomendación de actuación práctica de la AAP se diferenciaba de las guías previas en que contemplaba la exanguinotransfusión sólo cuando la fototerapia intensiva fracasaba a menos que la primera BT obtenida fuera igual o superior a 30 mg/dl⁵. Posteriormente se sugirió que estableciendo estos umbrales concretos de tratamiento, la recomendación de actuación práctica “reducía la preocupación” por la ictericia neonatal^{6,8,32-34}, quizá una consecuencia no pretendida de la guía. De hecho, como se afirmaba en la argumentación de la medida, “en el desarrollo de estas guías es importante la creencia general que las intervenciones terapéuticas para la hiperbilirrubinemia en el recién nacido a término sano pueden suponer un riesgo importante relativo al riesgo incierto de la hiperbilirrubinemia”⁵. Sin embargo, en la medida práctica también se recomendaba específicamente que: a) los recién nacidos de ≤ 24 h estuviesen excluidos de la medida porque la ictericia que aparecía antes de las 24 h, “suele considerarse patológica y requiere evaluación posterior” incluyendo la determinación de la BT⁵, y b) el seguimiento de todos los recién nacidos dados de alta antes de las 48 h de vida por un profesional sanitario en una consulta o en casa a los 2-3 días del alta⁵ haciéndose eco de las recomendaciones previas de la AAP³⁵. Además, la medida señalaba que “la menor edad gestacional, la lactancia materna y una pérdida de peso importante después del nacimiento” son situaciones que incrementan de forma significativa el riesgo de hiperbilirrubinemia y destacaba que los recién nacidos cerca del final de la gestación tenían un riesgo particular⁵. Por tanto, incluso para los estándares actuales, la medida práctica de 1994 ofrecía un consejo sólido y razonado, guías basadas en la evidencia cuando existían datos apropiados y el consenso de expertos para el tratamiento de la ictericia en recién nacidos a término. Guías de tratamiento similares se han publicado en el Reino Unido^{36,37} y un umbral de exanguinotransfusión similar se emplea en Grecia³⁸.

El umbral de bilirrubina sérica para la exanguinotransfusión más elevado de la recomendación de actuación práctica de 1994 de la AAP tenía y tiene el potencial de reducir el número de recién nacidos sometidos a exanguinotransfusión. Aunque estudios recientes sugieren que los riesgos de la exanguinotransfusión son extremadamente bajos en los recién nacidos a término sanos y se limitan a anomalías de laboratorio que son asintomáticas y tratables³⁹⁻⁴¹, ninguno de estos análisis ha sido lo bastante grande para detectar un tamaño del efecto de 3 o 4 sucesos adversos por cada 1.000 exanguinotransfusiones, un riesgo de morbilidad o mortalidad citado con frecuencia⁴² que, según un metaanálisis reciente, está relacionado con recién nacidos a término con enfermedad hemolítica grave⁴³. El mayor estudio ($n = 502$ recién nacidos) de exanguinotransfusiones compuesto principalmente por recién nacidos a término sanos (el 70% de la cohorte) fue publicado en 1969 y demostró una tasa de mortalidad equivalente cuando el análisis se limitó a este grupo³⁸. Sin embargo, la tasa no puede ser generalizable a la era actual si, como la mayoría de los procedimientos, la frecuencia de realización es un determinante importante del riesgo y la experiencia con la exanguinotransfusión está disminuyendo^{44,45}.

Sin embargo, la evidencia de la bibliografía sugiere que la aplicación de la guía de recomendación de actuación práctica de 1994 por parte de la comunidad pediátrica, como muchas de estas guías⁴⁶, queda muy lejos de haber sido uniforme y no se ha traducido en cambios sustanciales en la práctica clínica^{47,48}. De hecho, los estudios han documentado que sólo aproximadamente el 50% de los recién nacidos a término sanos en los que la medida clínica de la AAP recomienda fototerapia, la reciben⁴⁸; que aproximadamente las dos terceras partes de los pediatras refieren alguna familiaridad con las guías⁴⁷ y que de ellos, sólo el 28% refieren un cambio en las pautas de actuación como resultado de la guía⁴⁷. Estos hallazgos reflejan los descritos por Escobar et al con respecto a la guía publicada por la Canadian Medical Association sobre el uso de la fototerapia en recién nacidos con hiperbilirrubinemia⁴⁹ y que subraya la dificultad de asegurar un alto grado de seguimiento de las guías en la práctica⁴⁸. Como resultado de ello, la AAP está trabajando activamente para la implementación de un programa que aumente el grado de seguimiento de los médicos de las guías de manejo de la hiperbilirrubinemia⁵⁰.

QUERNICTERO. SITUACIÓN ACTUAL

Informes recientes demuestran que el quernictero, aunque es un suceso raro, sigue ocurriendo en Estados Unidos y en otros países, por lo que merece nuestra atención^{6,7,43,51-59}. La falta de estudios poblacionales en Estados Unidos imposibilita una valoración objetiva de si estos casos corresponden a una cifra basal, a la reaparición o a la reemergencia del quernictero^{7,43,59}; sin embargo, un estudio danés de base poblacional sugiere que los casos que han ocurrido recientemente no se han visto desde hace 2 décadas⁵⁶. ¿Por qué este aumento ahora? Una causa de raíz formal publicada en la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) Sentinel Event Alert sobre el quernictero identificó aspectos de los procesos de atención a los pacientes que eran operativos en el riesgo actual de quer-

nictero⁶⁰. Entre éstos se incluyen temas relacionados con *a*) la valoración del paciente (problemas relacionados con la valoración de la ictericia en recién nacidos o el fallo en la determinación de la cifra de bilirrubina en un recién nacido icterico en las primeras 24 h de vida); *b*) la continuidad de la atención (alta temprana sin un seguimiento adecuado; fallo en ofrecer un apoyo continuado a la lactancia); *c*) la educación de la familia (fallo en ofrecer información adecuada a los padres sobre la ictericia o en responder a las preocupaciones de los padres sobre ésta), y *d*) el tratamiento (fallo en tratar de forma adecuada la hiperbilirrubinemia grave)⁶⁰. Estos factores de riesgo revelan importantes diferencias entre las circunstancias que conciernen a la atención de los recién nacidos hoy día y las de hace 20 o 30 años; factores que pueden contribuir materialmente a un mayor riesgo de presentar hiperbilirrubinemia marcada. Entre otras destacan: *a*) estancia hospitalaria más corta que necesita un seguimiento ambulatorio para la identificación y el tratamiento de la ictericia neonatal, y *b*) un aumento del apoyo y de la prevalencia de la lactancia materna⁶¹. Sin embargo, en los años setenta la mayoría de los niños todavía se daban de alta alrededor del tercer día de vida (antes tenían 72 h de edad), aproximadamente el 30-35% se alimentaba al pecho y se realizaba una primera visita de seguimiento de forma estándar a las 2 semanas de vida. La prevalencia de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) debía de ser similar a la que existe ahora, y las madres raramente recibían instrucciones especiales acerca de la ictericia. Aunque había menos recién nacidos alimentados con lactancia materna, había todavía una población de riesgo, por lo que es interesante por qué nunca vimos o escuchamos sobre un niño con una BT de 35-45 mg/dl (595-765 µmol/l) o un caso de quernictero en esa época.

Se ha asumido que una parte importante de los casos de quernictero (si no todos) eran de causa iatrogénica, un resultado de un supuesto seguimiento inadecuado o retrasado y una "falta de preocupación" por parte del personal sanitario^{8,23-34}. Aunque el análisis de las causas de base de la JCAHO de los casos recientes de quernictero sugiere que estos factores pueden ser contribuyentes importantes en muchos niños, éste no puede ser siempre el caso. Los recién nacidos en los que la BT sube hasta 35-45 mg/dl (595-765 µmol/l) o más a los pocos días de vida, que son dados de alta sin ictericia clínica y que no tienen una evidencia clara de hemólisis, sugieren que también deben actuar importantes factores fisiológicos en el desarrollo de su hiperbilirrubinemia grave. Observaciones clínicas recientes sugieren lo mismo e incluyen: *a*) el hallazgo que esencialmente todos los recién nacidos descritos afectados con quernictero habían sido alimentados al pecho^{6,7,43,59}; *b*) la observación que la alimentación con lactancia materna combinada con polimorfismos de los genes que codifican la enzima hepática que conjugaba de la bilirrubina, la uridina disfosfato glucuronosil transferasa 1A1 (*UDP-GT1A1*), o la proteína transportadora de aniones orgánicos 2 (OATP-2, que se cree que está implicada en la captación hepática de bilirrubina no conjugada⁶²), aumenta de forma sustancial el riesgo de un valor de BT > 20 mg/dl (340 µmol/l)^{63,64}, y *c*) la notable prevalencia en la población de polimorfismos del gen *UDP-GT1A1* que destacan las deficiencias de conjugación hepática de la bili-

rrubina^{65,66}. La exploración de las bases moleculares y bioquímicas de la hiperbilirrubinemia neonatal marcada cumplimentaría los esfuerzos clínicamente importantes centrados en identificar a los recién nacidos de riesgo y en reducir su riesgo de quernictero^{7,67}, mediante una definición más completa de las bases biológicas por las que estos niños son capaces de generar esta BT alta en primer lugar y las circunstancias fisiológicas-ambientales que conciernen a su aparición.

Lactancia materna e ictericia

Probablemente no es una coincidencia que casi todos los casos descritos de quernictero en las últimas 2 décadas hayan tenido lugar en niños alimentados con lactancia materna. ¿Qué implica esta observación con respecto a la etiología de la ictericia neonatal marcada? Numerosos estudios han descrito una asociación entre la lactancia materna y una incidencia e intensidad aumentadas de hiperbilirrubinemia, tanto durante los primeros días de la vida como en la génesis de la ictericia neonatal prolongada⁶⁸⁻⁷². Un análisis acumulado de una docena de estudios que comprenden más de 8.000 recién nacidos demuestra una incidencia 3 veces superior de un valor sérico de bilirrubina total de 12,0 mg/dl (205 µmol/l) o superior, y una incidencia 6 veces superior de un valor de 25,0 mg/dl (257 µmol/l) o superior, en recién nacidos alimentados al pecho en comparación con los alimentados con leche de fórmula⁷¹. Sin embargo, otros refieren que si la lactancia materna se establece de forma adecuada y se apoya lo suficiente, estos niños alimentados al pecho no tienen que tener un riesgo de hiperbilirrubinemia mayor que los alimentados con leche de fórmula⁷³⁻⁷⁶. Los últimos estudios sugieren que muchos niños alimentados con lactancia materna que presentan una ictericia neonatal marcada lo hacen en el contexto de un retraso en la lactancia o de diversos grados de fracaso de ésta. De hecho, en un porcentaje apreciable de recién nacidos alimentados al pecho que presentan quernictero se había observado una ingesta inadecuada y grados variables pero sustanciales de deshidratación y pérdida de peso^{7,53}.

La ingesta inadecuada de leche materna además de contribuir a grados variables de deshidratación, puede aumentar también la hiperbilirrubinemia al incrementar la circulación enterohepática de la bilirrubina y por la carga hepática de bilirrubina resultante. La circulación enterohepática de la bilirrubina ya está exagerada en el período neonatal, en parte porque el tracto gastrointestinal del recién nacido todavía no está colonizado por bacterias que convierten la bilirrubina conjugada en urobilinógeno, y porque la actividad de la beta-glucuronidasa intestinal es alta^{77,78}. Estudios anteriores en recién nacidos humanos y primates confirman que la circulación enterohepática de la bilirrubina supone hasta el 50% de la carga hepática de bilirrubina en los recién nacidos^{79,80}. Además, la hiperbilirrubinemia por ayuno se debe principalmente a la reabsorción intestinal de la bilirrubina no conjugada^{81,82}, lo que sugiere un mecanismo adicional por el que una lactancia inadecuada o una ingesta enteral escasa pueden contribuir a la génesis de una hiperbilirrubinemia marcada en algunos recién nacidos. De hecho, en el contexto de la capacidad limitada de conjugación hepática en el período posnatal inmediato, cualquier incremento posterior de la carga hepática

de bilirrubina probablemente dará lugar a una hiperbilirrubinemia más marcada. Un estudio reciente conforma que la ictericia asociada con la lactancia materna precoz se asocia con un estado de privación calórica relativa⁸³ y un aumento resultante de la circulación enterohepática de bilirrubina^{83,84}. La ictericia asociada con la lactancia materna no se asocia con un aumento de la producción de bilirrubina^{85,86}. Aunque se reconoce la relación entre la alimentación con leche materna e ictericia, es importante resaltar que los beneficios de la leche materna superan con creces el riesgo relacionado de hiperbilirrubinemia.

También es razonable establecer la hipótesis que los recién nacidos alimentados al pecho que van a desarrollar una hiperbilirrubinemia grave pueden ser portadores de polimorfismos del gen *UDP-GT1A1* para mutaciones del promotor o de la secuencia de codificación que se asocian con una disminución de la capacidad de conjugación. La alimentación con leche materna puede actuar como modificadora para un genotipo individual que puede predisponer a la aparición de ictericia neonatal marcada⁶⁴. Un informe reciente da credibilidad a esta posibilidad al demostrar que el riesgo de presentar un valor de BT ≥ 20 mg/dl (342 $\mu\text{mol/l}$) asociado con la alimentación con leche materna aumenta hasta 22 veces cuando se combina con un polimorfismo genético de una mutación de la secuencia de codificación del gen de *UDP-GT1A1* o de *OATP-263* y hasta 88 veces cuando se combina con polimorfismos genéticos para ambos *UDP-GT1A1* y *OATP-263*. Otros autores han descrito previamente una asociación entre la ictericia por leche materna prolongada (> 14 días) y el síndrome de Gilbert^{87,88}.

Genética e ictericia neonatal

El reconocimiento de una predisposición genética a la hiperbilirrubinemia neonatal se remonta a la descripción del síndrome de Crigler-Najjar, en 1952⁸⁹, y actualmente se incluye entre otras mutaciones del promotor y de la secuencia de codificación del gen de *UDP-GT1A1*^{65,66,90-98}. El síndrome de Crigler-Najjar de tipo 1 es secundario a una mutación sin sentido o de detención de la secuencia de codificación de *UDP-GT1A1* y con frecuencia se asocia con hiperbilirrubinemia marcada y quernictero, lo que subraya que el riesgo de quernictero no debe considerarse limitado a los recién nacidos con enfermedad hemolítica. Mucho más prevalentes, los polimorfismos del gen *UDP-GT1A1* se identificaron a mitad de los años ochenta y han aportado una información importante sobre las bases genéticas de la ictericia neonatal^{65,66,90-98}. El genotipo Gilbert se caracteriza por una variante de la secuencia del promotor de *UDP-GT1A1* que contiene una adición de un par de bases (TA) en el elemento promotor TATAA, lo que da lugar a la repetición 7(A[TA]₇TAA) en lugar de la más habitual 6(A[TA]₆TAA) en los pacientes afectados⁹⁰. Esta repetición TA extra (A[TA]₇TAA) altera la transcripción correcta del mensaje y supone una reducción de la actividad de *UDPGT1A1*⁹⁰. Los sujetos con el síndrome de Gilbert son homocigotos para la variante del promotor (A[TA]₇TAA), lo que supone un único marcador genético para esta enfermedad. La frecuencia del gen para el fragmento ampliado A[TA]₇TAA es 0,3, lo que da lugar a un 9% de la población general homocigota y un 42% heterocigota para la

variante del promotor⁹¹. Por lo tanto, aproximadamente la mitad de la población general es portadora de un promotor Gilbert al menos en un alelo⁹¹. La importancia del genotipo Gilbert en la génesis de la ictericia neonatal es especialmente aparente cuando los recién nacidos afectados tienen: *a*) un aumento de la carga de bilirrubina como resultado de un aumento de su producción (p. ej., por deficiencia de G6PD^{65,66,92}) o aumento de la circulación enterohepática, o *b*) defectos adicionales coheredados en la conjugación de la bilirrubina^{65,66,91}. Algunos estudios recientes destacan este hecho. Kaplan y colaboradores demostraron una interacción genética dependiente de la dosis entre la deficiencia de G6PD y el síndrome de Gilbert que contribuye a la aparición de hiperbilirrubinemia neonatal⁹²; de la misma forma, una combinación del genotipo Gilbert con esferocitosis hereditaria⁹³ o enfermedad hemolítica ABO⁹⁴ aumenta apreciablemente el riesgo de ictericia neonatal marcada.

La coexistencia del promotor de Gilbert y una mutación estructural en la región de codificación de *UDP-GT1A1* también puede dar lugar a ictericia⁹⁵⁻⁹⁷. Cabe destacar que esto no afecta sólo a los pacientes homocigotos para el genotipo Gilbert, sino que también a los heterocigotos compuestos para un promotor de tipo Gilbert y una mutación de la región estructural de *UDP-GT1A1*⁹¹. Un ejemplo de esto último es el caso de 2 niñas gemelas que presentaron hiperbilirrubinemia neonatal marcada (26,7 y 24 mg/dl [457 y 410 $\mu\text{mol/l}$]) y quernictero y que resultaron ser heterocigotas para el elemento TATAA de tipo Gilbert y una mutación estructural en la región de codificación del gen *UDP-GT1A1*⁹¹. El padre era heterocigoto para la mutación de la región de codificación, mientras que la madre era portadora del genotipo promotor de Gilbert en un alelo⁹¹. La actividad de *UDP-GTA1A* en estos casos se prevé que sea un 10-15% de la normal y produce cifras de bilirrubina más altas que las que se observan en el síndrome de Gilbert, pero más bajas que las que se ven en el síndrome de Crigler-Najjar tipo I⁹¹. Aproximadamente el 50% de la población es portadora del promotor de tipo Gilbert en al menos un alelo⁹¹, por lo que los portadores heterocigotos de la mutación de la región de codificación de *UDP-GTA1A* tienen una probabilidad relativamente alta de ser portadores del promotor de tipo Gilbert. Según la frecuencia de genes para el promotor de Gilbert y las mutaciones estructurales del gen de *UDP-GTA1A*, se puede predecir que al menos 1:3.300 recién nacidos serán heterocigotos compuestos de mutaciones de Gilbert y de la región de codificación de *UDP-GTA1A* y tendrán un riesgo importante de hiperbilirrubinemia significativa⁹¹.

El papel que desempeñan estas mutaciones en la génesis de la hiperbilirrubinemia grave no está claro, aunque *a*) las fracciones de bilirrubina directa bajas⁵³ (un índice de la capacidad de conjugación), y *b*) la evidencia de una escasa alimentación y una importante pérdida de peso (es decir, un estado parecido al ayuno), descritos en los casos recientes de quernictero⁵³, sugieren que las variantes de la secuencia de codificación, el síndrome de Gilbert o la heterocigosidad compuesta del promotor de Gilbert y una mutación estructural del gen de *UDP-GT1A1* podrían estar en el origen de algunos casos de ictericia neonatal marcada^{65,66}. Una mutación de la se-

cuencia de codificación de UDP-GT1A1 análoga (una transición de guanina a adenina en el nucleótido 211, el polimorfismo conocido como G71R^{65,98}) en recién nacidos de Extremo Oriente puede desempeñar un papel comparable en esta población de recién nacidos^{65,98}. Resulta interesante que la frecuencia de heterocigosidad compuesta para el promotor de Gilbert y una mutación estructural del gen de UDP-GT1A1 predicha antes (1:3.300) se aproxima mucho a la frecuencia de cifra de bilirrubina total sérica > 30 mg/dl (> 513 µmol/l) en los informes recientes^{99,100}. Atribuir una contribución genética a los pocos recién nacidos que presentan hiperbilirrubinemia grave es una hipótesis que merece estudiarse no sólo porque este estudio puede arrojar luz sobre los factores biológicos que predisponen a la aparición de encefalopatía hiperbilirrubinémica o protegen frente a ella, sino también porque estos datos pueden definir factores de riesgo adicionales que se podrían emplear para identificar a aquellos niños con mayor riesgo. En vista del gran número de recién nacidos que presentan ictericia neonatal y la porción muy pequeña que presentará hiperbilirrubinemia grave e incluso la aún más pequeña parte que tienen riesgo de quernictero, estos estudios están justificados.

El desarrollo de la enfermedad es finalmente un fenómeno biológico complejo determinado por factores genéticos y ambientales. Sigue sin estar claro si la prevalencia actual de quernictero es de causa principalmente iatrogénica y, por tanto, puede evitarse. No se sabe si el quernictero ha sido alguna vez un hecho totalmente evitable⁴³; o si las guías clínicas previas⁵ y recientemente revisadas⁶⁷ lo harán así. Lo que está claro es que la población actual de recién nacidos y las circunstancias en las que los atendemos no son las mismas que las de hace 2 o 3 décadas. De hecho, el quernictero se ha manifestado en una asociación temporal con cambios profundos en las conductas maternas (aumento de la prevalencia de alimentación con lactancia materna) y médicas (alta hospitalaria temprana). El cambio ambiental resultante puede haber desenmascarado un riesgo potencial no apreciado de hiperbilirrubinemia marcada en algunos niños seleccionados y desafortunados, cuya base puede ser en parte genética. Con seguridad, los esfuerzos clínicos para reducir este riesgo, incluyendo el empleo de la valoración previa al alta y el cribado de la bilirrubina⁶⁷, combinado con la interpretación específica según las horas de las determinaciones de bilirrubina^{7,67}, y un seguimiento y una intervención terapéutica programados tras el alta^{7,67} son muy prometedores para evitar la aparición de hiperbilirrubinemia grave y quernictero. También se necesitan nuevos trabajos que aclaren los factores fisiológicos, genéticos y ambientales que contribuyen a la aparición de la hiperbilirrubinemia neonatal marcada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Watchko JF, Oski FA. Bilirubin 20 mg/dL = vigintifobia. *Pediatrics*. 1983;71:660-3.
2. Newman TB, Maisels MJ. Does hyperbilirubinemia damage the brain of health full-term infants? *Clin Perinatol*. 1990;17:331-58.
3. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics*. 1992;89:809-18.
4. Newman TB, Klebanoff MA. Neonatal hyperbilirubinemia and longterm outcome: another look at the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics*. 1993;92:651-7.
5. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn [published correction appears in *Pediatrics*. 1995;95:458-61]. *Pediatrics*. 1994;94:558-62.
6. Brown AK, Johnson LH. Loss of concern about jaundice and the reemergence of kernicterus in full term infants in the era of managed care. En: Fanafoff AA, Klaus MH, editors. *Yearbook of neonatal and perinatal medicine*. St. Louis: Mosby-Year Book; 1996. p. 17-40.
7. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr*. 2002;140:396-403.
8. Brow AK. Kernicterus: past, present, and future. *Neo Reviews*. 2003;4:e33-40.
9. Mollinson PL, Cutbush M. A method for measuring the severity of a series of cases of hemolytic disease of the newborn. *Blood*. 1951;6:777-88.
10. Hsai DY, Allen FH, Gellis SS, Diamond LK. Erythroblastosis fetalis, VIII: studies of serum bilirubin in relation to kernicterus. *N Engl J Med*. 1952;247:668-71.
11. Hsai DY, Gellis SS. Studies on erythroblastosis due to ABO incompatibility. *Pediatrics*. 1954;13:503-10.
12. Allen FH, Diamond LK. *Erythroblastosis fetalis*. Boston: Little, Brown; 1958. p. 56-57, 120.
13. Gellis SS. *Year Book of Pediatrics*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1953. p. 285-9.
14. Brown AK, Zuelzer WW. Studies in hyperbilirubinemia, I: hyperbilirubinemia of the newborn unrelated to isoimmunization. *Am J Dis Child*. 1957;93:263-73.
15. Killander A, Muller-Eberhard U, Sjolin S. Indications for exchange transfusion in newborn infants with hyperbilirubinemia not due to Rh immunization. *Acta Paediatr Scand*. 1960;49:377-90.
16. Killander A, Michaelsson M, Muller-Eberhard U, Sjolin S. Hyperbilirubinemia in full term infants: a follow-up study. *Acta Paediatr Scand*. 1963;52:481-4.
17. Gellis SS. *Year book of pediatrics*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1961. p. 30-6.
18. Gellis SS. *Year book of pediatrics*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1962. p. 34.
19. Gellis SS. *Year book of pediatrics*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1967. p. 37.
20. Gellis SS. *Year book of pediatrics*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1975. p. 32-33.
21. Holmes GE, Miller JB, Smith EE. Neonatal bilirubinemia in production of long-term neurologic deficits. *Am J Dis Child*. 1968;116:37-43.
22. Bengtsson B, Verneholt J. Follow-up study of hyperbilirubinemia in healthy, full-term infants without isoimmunization. *Acta Paediatr Scand*. 1974;63:70-80.
23. Gellis SS. *Year book of pediatrics*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1970. p. 427.
24. Valaes T. Bilirubin toxicity: the problem was solved a generation ago. *Pediatrics*. 1992;89:819-21.
25. Wennberg RP. Bilirubin recommendations present problems: new guidelines simplistic and untested. *Pediatrics*. 1992;89:821-2.
26. Merenstein GB. "New" bilirubin recommendations questioned. *Pediatrics*. 1992;89:822-3.
27. Poland RL. In search for a "gold standard" for bilirubin toxicity. *Pediatrics*. 1992;89:823-4.
28. Cashore WJ. Hyperbilirubinemia: should we adopt a new standard of care? *Pediatrics*. 1992;89:824-6.
29. Cartner LM. Management of jaundice in the well baby. *Pediatrics*. 1992;89:826-7.
30. Brown AK, Seidman DS, Stevenson DK. Jaundice in healthy, term neonates: do we need new amon levels or new 1992;89:827-9.

31. Johnson L. Yet another expert opinion on bilirubin toxicity. *Pediatrics*. 1992;89:829-31.
32. Johnson L, Bhutani VK. Guidelines for management of the jaundiced term and near-term infant. *Clin Perinatol*. 1998;25:555-74.
33. Bhutani VK, Johnson LH. Kernicterus: lessons for the future from a current tragedy. *NeoReviews*. 2003;4:e30-2.
34. Davidson L, Thilo EH. How to make kernicterus a "never event". *NeoReview*. 2003;4:e308-14.
35. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 3rd ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 1992. p. 108-9.
36. Finlay HV, Tucker SM. Neonatal plasma bilirubin chart. *Arch Dis Child*. 1978;53:90-1.
37. Dodd KL. Neonatal jaundice: a lighter touch. *Arch Dis Child*. 1993;68:529-33.
38. Panagopoulos G, Valaes T, Doxiadis SA. Morbidity and mortality related to exchange transfusions. *J Pediatr*. 1969;74:247-54.
39. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics*. 1997;99(5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/99/5/e7
40. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr*. 2004;144:626-31.
41. Chima RS, Johnson LH, Bhutani BK. Evaluation of adverse events due to exchange transfusions in term and near-term newborns [abstract]. *Pediatr Res*. 2001;49:423A.
42. Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, Bryla DA, Fetterly KL. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics*. 1985;75 Suppl:422-6.
43. Ip S, Chung M, Kulig J, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2004;114(1). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/114/1/e130
44. Maisels MJ. Is exchange transfusion for hyperbilirubinemia in danger of becoming extinct [abstract]? *Pediatr Res*. 1999;45:210A.
45. Watchko JF. Exchange transfusion in the management of neonatal hyperbilirubinemia. En: Maisels MJ, Watchko JF, editors. *Neonatal jaundice*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 2000. p. 169-76.
46. Cabana MD, Rand CS, Powe NR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282:1458-65.
47. Christakis DA, Rivara FP. Pediatrician's awareness of and attitudes about four clinical practice guidelines. *Pediatrics*. 1998;101:825-30.
48. Atkinson LR, Escobar GJ, Takayama JL, Newman TB. Phototherapy use in jaundiced newborns in a large managed care organization: do clinicians adhere to the guidelines? *Pediatrics*. 2003;111(5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/111/5/e555
49. Escobar GJ, Joffe S, Gardner MN, Armstrong MA, Folck BF, Carpenter DM. Rehospitalization in the first two weeks after discharge from the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 1999;104(1). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/1/e2
50. Lennon C, Stark AR. Closing the gap between guidelines and practice: ensuring safe and healthy beginnings. *Pediatrics*. 2004;114:494-6.
51. Penn AA, Enzmann DR, Hahn JS, Stevenson DK. Kernicterus in a full term infant. *Pediatrics*. 1994;93:1003-6.
52. MacDonald M. Hidden risk early discharge and bilirubin toxicity due to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics*. 1995;96:734-8.
53. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics*. 1995;96:730-3.
54. Washington EC, Ector W, Abbound M, Ohning B, Holden K. Hemolytic jaundice due to G6PD deficiency causing kernicterus in a female newborn. *South Med J*. 1995;88:776-9.
55. Johnson L, Brown AK. A pilot registry for acute and chronic kernicterus in term and near-term infants. *Pediatrics*. 1999;104 Supl:736.
56. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr*. 2000;89:1-5.
57. Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, Zimmerman R, Polin RA. Developmental follow-up of breast-fed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2001;107:1075-80.
58. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics*. 2001;108:763-5.
59. Ip S, Glick S, Kulig J, O'Brien R, Sege R. Management of Neonatal Hyperbilirubinemia: Evidence Report/Technology Assessment. Practice Center under contract 290-97-0019. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2003.
60. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Sentinel event alert: kernicterus threatens healthy babies. 2001. Disponible en: www.jcaho.org
61. Maisels MJ, Newman TB. Jaundice in full-term and near-term babies who leave the hospital within 36 hours: the pediatrician's nemesis. *Clin Perinatol*. 1998;25:295-302.
62. Cui Y, König J, Leier I, Buchholz U, Keppler D. Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6. *J Biol Chem*. 2001;276:9626-30.
63. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res*. 2004;56:682-9.
64. Watchko JF. Genetics and the risk of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Res*. 2004;56:677-8.
65. Kaplan M, Hammerman C, Maisels MJ. Bilirubin genetics for the nongeneticist: hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. *Pediatrics*. 2003;111:886-93.
66. Watchko JF, Daoud MJ, Biniwale M. Understanding neonatal hyperbilirubinemia in the era of genomics. *Semin Neonatol*. 2002;7:143-52.
67. American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316.
68. Kivlahan C, James EJP. The natural history of neonatal jaundice. *Pediatrics*. 1984;74:364-70.
69. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubblefield PG, Ryan KJ. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1985;75:770-4.
70. Maisels MJ, Gifford K, Antle CE, et al. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect breast feeding. *Pediatrics*. 1986;78:837-43.
71. Schneider AP. Breast milk jaundice in the newborn: a real entity. *JAMA*. 1986;255:3270-4.
72. Hansen TWR. Bilirubin production, breast-feeding and neonatal jaundice. *Acta Paediatr*. 2001;90:716-23.
73. Nielsen HE, Haase P, Bjaadbjerg J, Stryhn H, Hilden J. Risk factors and sib correlation in physiological neonatal jaundice. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76:504-11.
74. Rubaltelli FF. Unconjugated and conjugated bilirubin pigments during perinatal development. IV: the influence of breast-feeding on neonatal hyperbilirubinemia. *Biol Neonate*. 1993;64:104-9.
75. De Carvalho M, Klaus MH, Merkatz RB. Frequency of breastfeeding and serum bilirubin concentration. *Am J Dis Child*. 1982;136:737-8.
76. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Breast-feeding frequency during the first 24 hours after birth in full term neonates. *Pediatrics*. 1990;86:171-5.
77. Takimoto M, Matsuda I. β -Glucuronidase activity in the stool of newborn infant. *Biol Neonate*. 1972;18:66-70.
78. Gourley GR. Perinatal bilirubin metabolism. En: Gluckman PD, Heymann MA, editors. *Perinatal and pediatric pathophysiology: a clinical perspective*. Boston: Hodder and Stoughton; 1993. p. 437-9.
79. Poland RD, Odell GB. Physiologic jaundice: the enterohepatic circulation of bilirubin. *N Engl J Med*. 1971;284:1-6.
80. Gartner LM, Lee K-S, Vaisman S, et al. Development of bilirubin transport and metabolism in the newborn rhesus monkey. *J Pediatr*. 1977;90:513-31.

81. Gartner U, Goeser T, Wolkoff AW. Effect of fasting on the uptake of bilirubin and sulfobromophthalein by the isolated perfused rat liver. *Gastroenterology*. 1997;113:1707-13.
82. Fervery J. Fasting hyperbilirubinemia: unraveling the mechanism involved. *Gastroenterology*. 1997;113:1798-9.
83. Bertini G, Carlo C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics*. 2001;107(3). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/3/e41
84. Maisels MJ. Epidemiology of neonatal jaundice. En: Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Neonatal Jaundice*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 2000. p. 37-9.
85. Stevenson DK, Bortoletti AL, Ostrander CR, et al. Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infant as an index of bilirubin production. IV: effects of breast-feeding and caloric intake in the first postnatal week. *Pediatrics*. 1980;65:1170-2.
86. Hintz SR, Gaylord TD, Oh W, et al. Serum bilirubin levels at 72 hours by selected characteristics in breastfed and formulafed term infants delivered by cesarean section. *Acta Paediatr*. 2001;90:776-81.
87. Monaghan G, McLellan A, McGeehan A. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Pediatr*. 1999;134:441-6.
88. Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Doida Y, Shimada M. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics*. 1999;103:1224-7.
89. Crigler JF, Najjar VA. Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics*. 1952;10:169-80.
90. Bosma PJ, Roy Chowdhury J, Bakker C, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333:1171-5.
91. Kadakol A, Sappal BS, Ghosh SS, et al. Interaction of mutations and the Gilbert-type promoter abnormality of the UGT1A1 gene causes moderate degrees of unconjugated hyperbilirubinemia and may lead to neonatal kernicterus. *J Med Genet*. 2001;38:244-9.
92. Kaplan M, Renbaum P, Levy-Lahad E, Hammerman C, Lahad A, Beutler E. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:12128-32.
93. Iolascon A, Faienza MF, Moretti A. UGT1 promoter polymorphism accounts for increased neonatal appearance of hereditary spherocytosis. *Blood*. 1998;91:1093.
94. Kaplan M, Hammerman C, Renbaum P, Klein G, Levy-Lahad E. Gilbert's syndrome and hyperbilirubinemia in ABO-incompatible neonates. *Lancet*. 2000;35:652-3.
95. Chalaani N, Roy Chowdhury N, Roy Chowdhury J, Boyer TD. Kernicterus in an adult who is heterozygous for Crigler-Najjar syndrome and homozygous for Gilbert-type genetic defect. *Gastroenterology*. 1997;112:2099-103.
96. Ciotti M, Chen F, Rubaltelli FF, Owens IS. Coding and a TATA box mutation at the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene cause Crigler-Najjar syndrome type I disease. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1407:40-50.
97. Yamamoto K, Soeda Y, Kamisako T, et al. Analysis of bilirubin uridine 5'-diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferase gene mutations in seven patients with Crigler-Najjar syndrome type II. *J Hum Genet*. 1998;43:111-4.
98. Huang CS, Chang PF, Huang MJ, Chen ES, Chen WC. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene, and neonatal hyperbilirubinemia. *Gastroenterology*. 2002;123:127-33.
99. Newman TB, Escobar GJ, González VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics*. 1999;104:1198-203.
100. Lee KS, Perlman M, Ballantyne M, Elliot I, To T. Association between duration of neonatal hospital stay and readmission rate. *J Pediatr*. 1995;127:758-66.