

Aplicación del bilirrubinómetro no invasivo en recién nacidos

Application of non-invasive bilirubinometry in newborns

Gabriela Alfieri¹, Ramón Mir Villamayor¹, Larissa Eliana Genes de Lovera¹, Edaniela Maria Otazo Arévalos¹, Sara Graciela Miño Moreno¹, Jeremías Pedro Guillermo Bordón Dure¹

RESUMEN

Introducción: Las pautas para prevención y tratamiento de hiperbilirrubinemia neonatal recomiendan medición de bilirrubina sérica total (BST) o bilirrubina transcutánea (BTc) para determinar el grado de ictericia antes del alta del recién nacido (RN); ésta última no invasiva, proporciona información instantánea y de calidad superior a la evaluación clínica. A pesar de ello aún no ha sido aplicada en forma sistemática en los hospitales de Paraguay. **Objetivo:** Evaluar la aplicación en nuestro medio de la medición de bilirrubinemia transcutánea antes del alta correlacionando con la bilirrubina sérica. **Materiales y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo con componente analítico, de corte transversal. Fueron incluidos RN con edad gestacional \geq a 35 semanas, con peso \geq a 2000 gramos, luego de las 24 hs de vida hasta los 8 días; bajo consentimiento informado de los padres, durante un año. Los datos fueron consignados en una planilla de Microsoft Excel y procesado por el software IBM SPSS Statistics®. **Resultados:** De 271 RN que ingresaron al estudio, en la primera medición con el Bilirrubinómetro transcutáneo, cumplían con criterios para toma de bilirrubina sérica 90 (33,2%) de ellos. En los restantes 181 RN (66,8%), los datos emparejados no estaban disponibles debido a que siguiendo las recomendaciones de las guías actuales no fue necesario medir la bilirrubina sérica. El valor del coeficiente de correlación para la primera medición fue $r = 0.574$. Para la segunda medición las medidas emparejadas estaban disponibles para 131 RN. En este caso se encontró correlación positiva entre ambos métodos de 0,590. **Conclusión:** La bilirrubina transcutánea puede utilizarse en forma rápida, segura y válida, como un test de screening para la detección de hiperbilirrubinemia y podría evitar una proporción importante de toma de muestras sanguíneas, mejorando la seguridad del paciente.

Palabras clave: hiperbilirrubinemia neonatal, bilirrubinómetro transcutáneo, bilirrubina sérica total.

ABSTRACT

Introduction: The guidelines for prevention and treatment of neonatal hyperbilirubinemia recommend measurement of total serum bilirubin (BST) or transcutaneous bilirubin (BTc) to determine the degree of jaundice before discharge of the newborn (NB); the latter non-invasive method provides instant information which is superior to the clinical evaluation. Despite this, it has not yet been systematically applied in hospitals in Paraguay. **Objective:** to evaluate transcutaneous measurement of bilirubin concentration as compared to serum bilirubin levels prior to discharge in our setting. **Materials and Methods:** This was an observational, cross-sectional, descriptive study with an analytical component. For a period of one year, we tracked NBs with a gestational age \geq 35 weeks, weighing \geq 2000 grams, from 24 hours of life until 8 days of life, obtaining the informed consent of the parents. The data was entered in a Microsoft Excel spreadsheet and processed by the IBM SPSS Statistics® software. **Results:** Of 271 NBs who entered the study, 90 (33.2%) met criteria for measurement of serum bilirubin at their first measurement with the transcutaneous bilirubinometer. In the remaining 181 RN (66.8%), the paired data were not available as measurement of serum bilirubin was not required per the recommendations of current guidelines. The correlation coefficient value for the first measurement was $r = 0.574$. For the second measurement, paired measurements were available for 131 NBs. In this case, a positive correlation was found between both methods of 0.590. **Conclusion:** Transcutaneous bilirubin can be used quickly, safely and accurately as a screening test for the detection of hyperbilirubinemia and could avoid a significant proportion of blood sampling, improving patient safety.

Keywords: neonatal hyperbilirubinemia, transcutaneous bilirubinometer, total serum bilirubin.

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Neonatología. San Lorenzo, Paraguay.

Correspondencia: Gabriela Alfieri Correo: gaalfieri@gmail.com

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

Recibido: 15/10/19 **Aceptado:** 7/11/2019

Doi: <https://doi.org/10.31698/ped.46032019002>

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

INTRODUCCIÓN

La ictericia se produce por el aumento de la bilirrubina en sangre y es el signo clínico más frecuente en el periodo neonatal⁽¹⁾.

Por hiperbilirrubinemia se entiende la elevación de bilirrubina por encima de 5 mg/dl. Es muy común en el recién nacido (RN) y alrededor del 60% de los RN a término (RNT) y el 80% de los RN pretérmino (RNpT) desarrollarán ictericia en la primera semana de vida⁽²⁾.

En la inmensa mayoría de los RNT o pre términos tardíos, la ictericia es un evento sin mayor trascendencia y habitualmente sólo suele requerir controles clínicos más seguidos. Sin embargo, es importante identificar y tratar a todos los RN con un alto nivel de bilirrubina sérica total (BST) para evitar la morbilidad a corto y largo plazo de la encefalopatía por bilirrubina⁽¹⁻⁴⁾.

Aunque la evaluación visual es simple, es subjetiva; depende de la experiencia de los médicos, y además las estimaciones de este método se basan en la tendencia céfalo caudal, influyendo el color de la piel y la ropa, así como la iluminación ambiental⁽⁴⁾.

La medición de bilirrubina sérica total (BST) es la utilizada para determinar la conducta terapéutica; sin embargo las punciones frecuentes para toma de muestras no está exenta de complicaciones como infección, anemia, dolor y estrés⁽⁵⁾.

Tanto las pautas NICE 2016 para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal⁽⁴⁾, el subcomité de ictericia de la *Asociación Americana de Pediatría* (AAP)⁽⁶⁾ como la *Sociedad Canadiense de Pediatría*⁽⁷⁾ y la *Asociación Española de Pediatría*⁽⁸⁾ recomiendan que los niveles de bilirrubina pueden ser predecibles mediante la medición transcutánea de bilirrubina en RN con una edad gestacional mayor a 35 semanas y con más de 24 horas de vida.

La vigilancia de la BTc se ha utilizado como herramienta de detección para la hiperbilirrubinemia en varios países. El método de determinación se basa en la estimación de la concentración de bilirrubina mediante espectroscopia óptica y proporciona estimaciones instantáneas, no invasivas^(9,5).

Existen actualmente en el mercado diferentes equipos para la medición de la bilirrubina transcutánea. Algunos de ellos son el BiliCare TM® (Natus Medical Incorporated), otro de ellos el bilirrubinómetro transcutáneo no invasivo BiliCheck® (PHILIPS), el BILITEST (TECHNOMEDICA) y JM- 103 (DRAGER). El principio de funcionamiento de todos ellos consiste en emitir un haz de luz (la longitud de onda depende del dispositivo) y captar la luz dispersada reflejada por la piel en un sensor. La información es procesada y el resultado se despliega en una pantalla. Todos ellos son portátiles y permiten hacer la medición en pacientes RN con sospecha de hiperbilirrubinemia.

La detección de hiperbilirrubinemia en el neonato se ha convertido en un reto para los sistemas de salud y la eficacia de los valores predictivos de BTc antes del alta hospitalaria en los primeros días de vida, ha sido estudiada por varios autores^(10,11). El objetivo del presente estudio fue evaluar la aplicación en nuestro medio de la medición de bilirrubinemia transcutánea antes del alta correlacionandola con la bilirrubina sérica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población

Observacional, descriptivo con componente analítico, de corte transversal, realizado en pacientes nacidos en el Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas entre abril del 2018 y abril del 2019. Fueron incluidos neonatos con edad gestacional \geq a 35 semanas, con peso \geq a 2000 gramos, luego de las 24 hs de vida hasta los 8 días; bajo consentimiento informado de los padres. Se excluyeron los neonatos con malformaciones congénitas mayores; con ictericia patológica dentro de las primeras 24 hs de vida y todos aquellos RN que hayan recibido tratamiento con luminoterapia o exanguinotransfusión previamente.

Medición de BTc

En nuestro estudio utilizamos el dispositivo BiliCare TM® (Natus Medical Inc., CA, EE. UU.), que mide los niveles de BTc en el oído externo. Emite las luces LED de dos longitudes de onda (verde y azul) y mide

las luces transmitidas a través del tejido con el sensor en el lado receptor^(12,13,14). La cantidad de luz absorbida por la bilirrubina se calcula comparando la intensidad de la luz antes de que entre al tejido, con su intensidad después de que sale. Luego, la bilirrubina transcutánea del RN se calcula de acuerdo a un algoritmo personalizado.

La BTc se obtuvo mediante la toma en el pabellón auditivo externo del RN (fosa escafoide, cavidad conchal o lóbulo), evitando áreas con pelo, hematomas, nevus u otras anomalías de piel. Se obtuvieron dos tomas, la primera luego de las 24 hasta las 48 hs de vida y la segunda luego de las 48 hs vida (previo al alta hospitalaria) y no más de los 8 días de vida. Se realizaron dos lecturas consecutivas para cada medición y se registró el promedio como nivel de BTc.

Medición de BST

La extracción de sangre para la medición de BST se realizó, dentro de los 30 minutos después de la medición BTc mediante punción de vena de dorso de mano o pie, previa desinfección con alcohol etílico al 70%, con aguja de calibre 23G, colectado 1 mL en frasco seco; mitigando el dolor de la extracción mediante medidas como succión no nutritiva y contacto piel a piel.

Se utilizó el analizador de química clínica ARCHITECT c8000 y c8200 (® Abbott Laboratories) mediante espectrofotometría directa. La bilirrubina total (conjugada y no conjugada) se acopla con un reactivo diazo en presencia de un tensioactivo para formar azobilirrubina. La reacción diazo se acelera mediante la adición de agente tensioactivo como agente solubilizante. El aumento en la absorbancia a 548 nm debido a la azobilirrubina es directamente proporcional a la concentración total de bilirrubina. Metodología: sal de diazonio. Mide BD y BT, la indirecta calcula por resta.

Los criterios para la toma de la muestra sérica fueron los siguientes⁽⁸⁾

1. Si el valor de BTc es $\geq 70\%$ del valor límite de BST recomendado para el uso de Fototerapia.
2. Si el valor de BTc es ≥ 14 mg/dl o está a menos de 3 mg/dl de un valor indicativo de tratamiento.
3. Si el nivel de BTc está por encima de la línea de riesgo intermedio-alto del nomograma de Bhutani et al.⁽¹⁵⁾

Las características clínicas de la población en estudio que se tuvieron en cuenta fueron: Sexo, Edad gestacional (semanas), Peso al nacer (gramos), Peso actual (gramos), Edad post natal al momento de la medición (horas), Grupo sanguíneo y factor materno, Grupo sanguíneo y factor del RN, APGAR, Vía del Parto: Vaginal / cesárea, Alimentación: Pecho materno exclusivo / Fórmula / Mixta, Antecedentes de Ictericia en la familia, Orden de nacimiento en la familia, Estimación clínica de ictericia.

Fue calculado el tamaño muestral teniendo en cuenta el % de hiperbilirrubinemia registrado en un reporte previo del servicio que fue del 60 %, con un nivel de confianza del 95% y tamaño de población de 2200 RN (promedio de número de nacidos vivos), fue necesario incluir 271 neonatos. Además, se realizó entrenamiento previo de los médicos que usarían el BiliCare TM® y que serían los encargados de realizar las mediciones.

Asuntos éticos

Se respetaron los principios básicos de la ética de la investigación (Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial para la investigación médica en seres humanos). Toda la información obtenida fue estrictamente confidencial previo consentimiento informado a los padres.

Procesamiento y Análisis de los datos

Los datos fueron consignados en una planilla de Microsoft Excel y procesado por el software estadístico IBM SPSS Statistics®.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables en estudio; las variables cualitativas se expresaron en porcentajes, y las variables cuantitativas en medias con desvío estándar.

Para evaluar la correlación entre ambos métodos se empleó la correlación de Pearson.

RESULTADOS

Llenaron los criterios de inclusión para la primera toma de BTc 271 RN.

Las características clínicas perinatales de los pacientes se encuentran en el Tabla 1.

El 100% de la primera medición tuvo lugar dentro de las primeras 74 hs de vida. La edad, peso, e ictericia clínica de los neonatos así como los niveles de bilirrubina tanto BTc como BTS se encuentran en la Tabla 2.

De los 271 RN, en la primera medición con el Bilirrubinómetro transcutáneo (BiliCare®), cumplían con criterios para realizar bilirrubina

sérica 90 (33,2%) de ellos.

En los restantes 181 (66,8%) de los RN, siguiendo las recomendaciones de las guías actuales, no fue necesario medir la bilirrubina sérica.

Las características descriptivas de la primera medición se presentan en la Tabla 2.

Tabla 1. Datos demográficos y perinatales de la población controlada con BTc después de las 24 hs de vida N=271.

EDAD GESTACIONAL	
RN término	231 (85,2%)
RN pre término tardíos	40 (14,7%)
SEXO	
femenino	136 (50,2%)
masculino	135 (49,8%)
TIPO DE ALIMENTACIÓN	
Leche materna exclusiva	224 (82,7%)
Leche de fórmula	0
Mixta	47 (17,3%)
VÍA DEL PARTO	
Vaginal	105 (38,7%)
Cesárea	166 (61,3%)
ICTERICIA EN LA FAMILIA	
Si	35 (12,9%)
No	236(87,1%)
PESO AL NACIMIENTO	
≥ 2000 - 2500 g	17 (6,2%)
2501 - 3999 g	232 (85,6%)
≥ 4000 g	22 (8,1%)
APGAR al primer minuto	
0 - 3	0
4 - 6	2 (0,73%)
7 - 10	269 (99,2%)
APGAR a los cinco minutos	
0 - 3	0
4 - 6	0
7 - 10	271 (100%)

*RN= recién nacido

Tabla 2. Características descriptivas de la primera medición, tanto transcutanea como sérica.

VARIABLES	MEDIA
Edad (horas)	
Media DE	32,05 hs±5,3
PESO (g)	
Media DE	3119,39±446,573
BTc mg/dl	10,119±1,67
BST mg/dl	10,20±1,59
ICTERICIA CLÍNICA	N (%)
Si	163 (60,14%)
No	108 (39,8%)

El 3% de los neonatos (8/271) requirieron tratamiento con luminoterapia; por tanto, no cumplían con los criterios de segunda medición. Fueron considerados para la segunda muestra 263 pacientes. De ellos cumplían con criterios para la

toma de bilirrubina sérica 131 pacientes (49,8%).

La edad, peso, ictericia clínica y niveles de bilirrubina de la segunda medición se encuentran en la Tabla 3.

Tabla 3. Características descriptivas de la segunda medición=131.

VARIABLES	MEDIA
Edad (horas)	
Media DE	52,54±6,739
PESO (g)	
Media DE	3064,05±437,952
BTc mg/dl	11,764±1,69
BST 2da medición	12,164 mg/dL±2,11
ICTERICIA CLÍNICA	N (%)
Si	228 (86,7%)
No	35 (13,3%)

Se analizó la correlación entre los valores de BTc y sérica en la primera y segunda medición. Los resultados se expresan en la Figura 1 y 2 respectivamente.

El valor del coeficiente de correlación para la primera medición fue de $r = 0.574$, con una

asociación lineal positiva entre las variables transcutánea y sérica.

De los 263 pacientes en los que se realizó la segunda medición las medidas emparejadas estaban disponibles para 131 RN. En este caso se encontró una correlación positiva entre ambos métodos de 0,590.

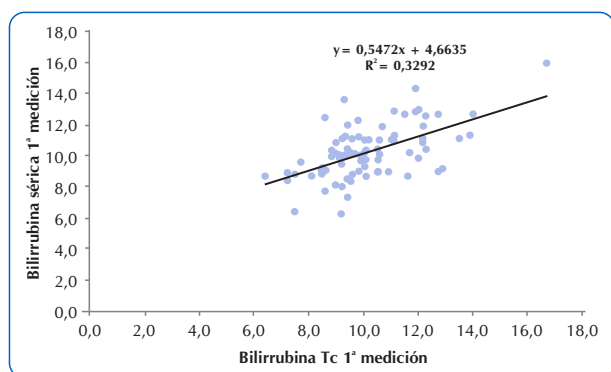


Figura 1. Correlación entre los valores de bilirrubina sérica total (mg/dl) vs bilirrubina transcutánea (1ra medición).

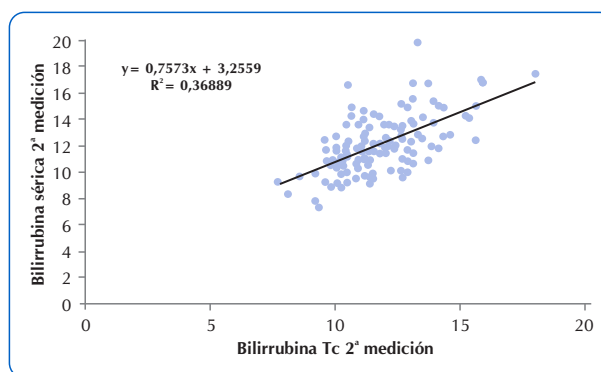


Figura 2. Correlación entre los valores de bilirrubina sérica total (mg/dl) vs bilirrubina transcutánea (2da medición).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio demostraron una correlación moderada entre el nivel de BTc y los niveles de BST. Fue ligeramente inferior a la

encontrada por Srinivas et al.⁽¹⁶⁾ en un estudio llevado a cabo en los EEUU, utilizando el BiliChek bilirubinometer (Philips, Monroeville, PA). En una

población de 552 neonatos encontraron una $r=0,69$. Sin embargo David Oldak en un estudio reciente, utilizando el BiliCare® encontró una excelente correlación ($r=0,97$) entre la bilirrubina transcutánea y la sérica, en una pequeña población de neonatos con ictericia. Posiblemente la utilización del análisis intraclass minimizo los posibles errores de medición⁽¹¹⁾. La revisión sistemática y el metaanálisis de la correlación de la BST y BTc arrojó un resultado un poco superior a la encontrada en el presente estudio $r= 0,72$ (IC 95% de 0,68 -0,78), aunque fue realizado en una población de neonatos bajo fototerapia⁽¹⁷⁾.

Muchos estudios se realizaron desde 1980 cuando Yamanouchi et al.⁽¹⁸⁾ iniciaron los estudios sobre el uso de un bilirrubinómetro no invasivo. Hay evidencias de la utilidad y efectividad de la medición de la BTc como screening y de su eventual impacto en la reducción de la necesidad de las mediciones de bilirrubina sérica^(11,5) Algunos reportes de la medición de BTc con Billicheck, han encontrado que valores por encima de 15 mg/dl no son seguros y deberían tomarse mediciones de la BST. Y que la combinación de BTc y BST predijo en el 84% de los casos la identificación del riesgo de hiperbilirrubinemia antes del alta que necesitaron ser tratadas con luminoterapia. Al agregársele factores de riesgo el AUC (área under curve) fue de 0,92^(8,5,19).

Actualmente se encuentra en ejecución un estudio clínico abierto en Alemania, con el objetivo de evaluar si el screening con el bilirrubinómetro Transcutáneo en la atención primaria disminuye la hiperbilirrubinemia severa⁽²⁰⁾.

Otros reportes como los realizados por Hulzebos y Yang utilizaron BTc en prematuros con y sin fototerapia (FT). En pretermino bajo FT la BTc podría subestimar los valores séricos de bilirrubina de acuerdo a algunos resultados de estudios en esta población, mientras que otros reportan muy buena correlación en pretérminos similar a la observada en neonatos de término^(21,22).

Se deben tener en cuenta varios aspectos al implementar un programa universal de detección de BTc, incluida la disponibilidad y el costo de los dispositivos de BTc, la necesidad de desarrollar un

normograma de BTc local, la selección de valores de corte de BTc apropiados, la garantía de calidad adecuada, la capacitación y la educación del personal, y el impacto en la demanda de recursos comunitarios. Estos cuestionamientos se plantean a menudo en países en vías de desarrollo. Sin embargo se ha reportado que la implementación de la medición de la BTc antes del alta en Pakistan redujo en un 79% las mediciones séricas de bilirrubina y un ahorro de US\$1800 en un periodo de 6 meses⁽²³⁾.

Existen evidencias suficientes como para implementar este método de medición de la bilirrubina como screening antes del alta en todos los centros de cuidados neonatales. Este reporte es el resultado del primer estudio de la evaluación de su uso en un hospital universitario de acceso público en el país. Hasta la fecha no fue aplicado en forma sistemática en otros centros de cuidado neonatal.

Cualquier hallazgo que difiera de estudios similares anteriores pudo haber resultado de un tamaño de muestra relativamente más pequeño. Otra limitación fue que este estudio se aplica a un solo instrumento, el medidor Bilicare, no comparado con otros instrumentos. Sin embargo, muestra una correlación cercana a la obtenida en la revisión sistemática y abre una ventana para continuar con la evaluación de otros aspectos de esta importante herramienta no invasiva, en los cuidados neonatales. Pudiendo guiar en protocolos de atención que permitan un egreso hospitalario más seguro, evitando demoras en la espera de resultados de determinaciones sanguíneas.

CONCLUSIÓN

La medición de bilirrubina transcutánea utilizando el BiliCare TM ® en neonatos de término y casi término sin factores de riesgo se correlacionó en forma moderada con los valores de bilirrubina sérica total.

DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores no tienen divulgaciones o conflictos de interés para informar. No se recibió financiación para la realización de este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ceriani Cárdenas J, Mariani G, Lupo E, Jenik A. Ictericia neonatal. En: *Neonatología Práctica*. 5ta ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2018. p. 565-598.
2. Omeñaca Teres F, González Gallardo M. Ictericia neonatal. *Pediatr integral*. 2014; 18 (6):367-374.
3. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guidance 2010 Internet . NICE; 2010. Consultado 13 feb 2018 . Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/>
4. National Institute for Health and Care Excellence. Jaundice in newborn babies under 8 days Internet . NICE; 2016. Consultado 13 feb 2018. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/>
5. Bertini G., Rubaltelli F. Non-invasive bilirubinometry in neonatal jaundice. *Semin neonatol*. Internet 2002 Consultado 29 feb 2018 ;7(2):129-33.
6. American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004; 114(1):297-316.
7. Canadian Pediatric Society. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more week's gestation). *Pediatr child health*. 2007; 12(5):401-18.
8. Sanchez L, Castellanos JL, Fernández B, Pérez Muñozuri A, Rite Gracia S, Ruiz Campillo CW, et al. Guidelines for prevention, detection and management of hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. *An pediatr (barc)*. 2017; 87(5):294.
9. Slusher TM, Angyo IA, Bode-Thomas F, Akor F, Pam SD, Adetunji AA, et al. Transcutaneous bilirubin measurements and serum total bilirubin levels in indigenous african infants. *Pediatrics*. Internet 2004 Consultado febrero 2018 ; 113(6):1636-41.
10. Villarroel B, Terceros M. Correlación entre bilirrubina sérica, capilar y transcutánea en recién nacidos del hospital materno infantil German Urquid. *Rev. méd*. 2016; 23(1):19-23.
11. Oldak D, García G, González E, Aillon E, Falcon JC, Ayala E, et al. Reproducibility of Bilicare™ transcutaneous bilirubin meter in mexican newborns. *Int J Pediatr*. 2019; 2019(3812152).
12. Ebbesen F, Rasmussen LM, Wimberley PD. A new transcutaneous bilirubinometer, bilicheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. *Acta Paediatr*. 2002; 91(2):203-11.
13. Janjindamai W, Tansantiwong T. Accuracy of transcutaneous bilirubinometer estimates using bilicheck in Thai neonates. *J med assoc Thai*. 2005; 88(2):187-90.
14. Wainer S, Parmar SM, Allegro D, Rabi Y, Lyon ME. Impact of a transcutaneous bilirubinometry program on resource utilization and severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2012; 129(1):77-86.
15. Bhutani V, Gourley G, Adler s, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2000; 106(2):e17.
16. Srinivas GL, Cuff CD, Ebeling MD, Mcelligott JT. Transcutaneous bilirubinometry is a reliably conservative method of assessing neonatal jaundice. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(16):2635-9.
17. Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M. Effect of Phototherapy on the Reliability of Transcutaneous Bilirubin Devices in Term and Near-Term Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 2016;109(3):203-212. DOI: <https://www.doi.org/10.1159/000442195>
18. Yamanouchi I, Yamauchi Y, Igarashi I. Transcutaneous Bilirubinometry: Preliminary Studies of Noninvasive Transcutaneous Bilirubin Meter in the Okayama National Hospital. *Pediatrics*. 1980; 65(2):195-202.
19. Bhutani VK, Stark AR, Lazzeroni LC, Poland R, Gourley GR, Kazmierczak S. Pre-discharge Screening for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia Identifies Infants Who Need Phototherapy. *J Pediatr*. 2013; 612(3):612-477.
20. van der Geest BAM, de Graaf JP, Bertens LCM, Poley MJ, Ista E, Kornelisse RF, et al. Screening and treatment to reduce severe hyperbilirubinaemia in infants in primary care (STARSHIP): a factorial stepped-wedge cluster randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 2019; 9:e028270. DOI: <https://www.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028270>
21. Hulzebos CV, Vader-van Imhoff DE, Bos AF, Dijk PH. Should transcutaneous bilirubin be measured in preterm infants receiving phototherapy? The relationship between transcutaneous and total serum bilirubin in preterm infants with and without phototherapy. *PLoS ONE* 14(6): e0218131. <https://doi.org/10.1371/>
22. Yang S-T, Liu F-C, Chen H-L. Comparison of transcutaneous and serum bilirubin before, under, and after phototherapy in term and late-preterm infants. *Kaohsiung J Med Sci*. 2019; 1-10. DOI: <https://www.doi.org/10.1002/kjm2.12121>
23. Shah MH, Ariff S, Ali SR, Chaudhry RA, Lakhtdir MPA, Qaiser F, et al. Quality improvement initiative using transcutaneous bilirubin nomogram to decrease serum bilirubin sampling in low-risk babies. *BMJ Paediatrics Open*. 2019; 3:e000403. DOI: <https://www.doi.org/10.1136/bmjpo-2018-000403>