

Relación clínica entre ictericia no inmune e infección urinaria en recién nacidos

Clinic Relationship between Non-immune Jaundice and Urinary Tract Infection in Newborns

Carolina Andrea García Flórez¹, Ricardo León Sánchez Consuegra², Rut Nohemi Giraldo García³, María Camila García López⁴, Sara Marcela Daza Martínez⁵

Recibido: 05/02/2023

Aceptado: 11/04/2023

Publicado: 15/06/2023

Resumen

Introducción: el estudio se enfoca en analizar la relación entre la ictericia no inmune y la infección de vía urinaria (IVU) en recién nacidos a término. También se investiga la frecuencia de esta asociación en pacientes con ictericia pero sin fiebre, que muestran evidencia de infección urinaria. Se busca determinar si la infección urinaria desempeña un papel en el desarrollo de ictericia en neonatos, así como explorar otros posibles factores asociados.

Metodología: estudio descriptivo prospectivo de corte transversal, basado en el análisis de historias clínicas de neonatos que desarrollaron ictericia idiopática en los primeros 15 días de vida, entre enero de 2019 y julio de 2021. Se lleva a cabo una descripción paramétrica de las variables recopiladas, así como un análisis detallado de los expedientes de los recién nacidos atendidos en la Clínica General San Diego en Barranquilla, Atlántico.

Resultados: el sexo femenino tuvo un predominio en relación ictericia no inmune e IVU en un 54%, a diferencia del sexo masculino que tuvo un 46%, siendo la edad más frecuente donde se detectaba ictericia no inmune entre los 4 a 8 días de vida y el microorganismo causal de IVU más frecuente, la *Escherichia coli* (*E. coli*).

Conclusiones: en recién nacidos con menos de 15 días de vida, diagnosticados con ictericia y que requieren hospitalización para fototerapia basada en las curvas de Bhutani, se debe considerar la posibilidad de una infección de vías urinarias como parte del cuadro clínico o

¹ Médico general, Universidad Libre Seccional Barranquilla. andrea.carolinagf@gmail.com.

² Neonatólogo, Universidad Libre Seccional Barranquilla. <https://orcid.org/0000-0001-7121-2877>. rlsanchezc@gmail.com.

³ Médico general, Universidad Libre Seccional Barranquilla. rutgiraldogar@gmail.com.

⁴ Médico general, Universidad Libre Seccional Barranquilla. camilagarlop@gmail.com.

⁵ Médico general, Universidad Libre Seccional Barranquilla. saramdazam@hotmail.es.

incluso como un factor predictivo. Se sugiere incluir el urocultivo como parte del protocolo de estudio para facilitar el diagnóstico temprano de esta infección del tracto urinario

Palabras clave: Ictericia, recién nacidos, infección urinaria.

Abstract

Introduction: this study aims to analyze the relationship between non-immune jaundice and urinary tract infection (UTI) in full-term neonates. Additionally, it investigates the frequency of this association in jaundiced patients without fever but with evidence of UTI. The study seeks to determine if UTI is a contributing factor to neonatal jaundice and explore other potential associated factors.

Methodology: a prospective cross-sectional descriptive study was conducted using medical records of neonates who developed idiopathic jaundice within the first 15 days of life, between January 2019 and July 2021. Parametric description of the variables was performed, along with an analysis of the medical records of neonates treated at San Diego General Clinic in Barranquilla, Atlántico.

Results: females showed a predominance in the association between non-immune jaundice and UTI, accounting for 54%, compared to males at 46%. The most common age range for detecting non-immune jaundice was between 4 to 8 days of life, with *Escherichia coli* (*E. coli*) being the most frequently identified causative microorganism for UTI.

Conclusions: in neonates under 10 days of age diagnosed with jaundice requiring hospitalization for phototherapy based on Bhutani curves, UTI should be considered as part of the clinical picture or a predictive factor. Urine culture should be included in the diagnostic protocol for early detection of UTI in these neonates.

Keywords: Jaundice, neonates, urinary tract infection.

Introducción

La ictericia es una manifestación clínica común en recién nacidos. La ictericia fisiológica, que afecta al 60-80% de todos los neonatos, constituye una de las principales razones de hospitalización en el servicio de urgencias. Por lo general, se resuelve de manera espontánea en un promedio de 7 días. Esta forma de ictericia suele presentarse de manera aislada, manifestándose principalmente como una coloración amarillenta en las mucosas, la cual está normalmente relacionada con la vida media de la hemoglobina fetal o con un pinzamiento tardío del cordón umbilical. Cuando los niveles de bilirrubina alcanzan los rangos que requieren fototerapia, y se ha descartado una causa inmune, se ha observado que puede ser una manifestación inicial o temprana de una infección urinaria (1).

La relación entre la ictericia y la infección de vía urinaria ha sido objeto de estudio en diferentes contextos, incluyendo casos de ictericia tardía (ocurrida después de los primeros 8 días de vida), ictericia prolongada (persistente por más de 15 días), hiperbilirrubinemia conjugada, y también en casos de ictericia idiopática o fisiológica (2, 3). A pesar de los numerosos reportes de casos, las pautas diagnósticas para la ictericia no incluyen rutinariamente la recomendación de realizar uroanálisis y urocultivo, dado que no se había establecido previamente una correlación significativa entre ambos fenómenos (4-6). No obstante, se ha demostrado que en recién nacidos, la hiperbilirrubinemia neonatal en ausencia de otros síntomas (conocida como hiperbilirrubinemia inexplicable) puede ser el único indicio clínico de una infección urinaria (7).

La inmadurez de su sistema inmunológico. Esta situación puede llevar al neonato a presentar síntomas poco específicos o incluso a permanecer asintomático, debido a la respuesta inmunológica aún en desarrollo. Es en este contexto donde se destaca la importancia de llevar a cabo un estudio exhaustivo de los factores que puedan predisponer al neonato a patologías con posibles complicaciones a largo plazo (8-11).

El diagnóstico de infección de vía urinaria (IVU) en recién nacidos puede representar un desafío debido a su presentación clínica poco específica. Se ha encontrado una notable incidencia de neonatos con ictericia que también desarrollan IVU, lo que la posiciona como un factor predictor de esta condición. Diversas guías emitidas por organizaciones de renombre como la Academia Americana de Pediatría (AAP) y el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Cuidado (NICE) recomiendan el uroanálisis y el urocultivo para pacientes que presenten hiperbilirrubinemia conjugada e hiperbilirrubinemia prolongada, respectivamente. No obstante, existe una literatura limitada aclarando el uso de uroanálisis y urocultivo en pacientes que presenten ictericia atribuible a hiperbilirrubinemia indirecta, ya sea fisiológica o sin razón aparente (12-13). La relación ictericia no inmune es un tema que continúa siendo

objeto de estudio, abarcando desde su incidencia en una población determinada hasta los aspectos fisiopatológicos implicados.

Con el propósito de establecer la relación clínica entre ictericia e IVU en recién nacidos y/o identificar otros factores predictores, se llevó a cabo un estudio sobre una población determinada en el área metropolitana de Barranquilla en neonatos que presentaron esta relación ictericia-IVU .

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo prospectivo de corte transversal utilizando un tipo de muestra a conveniencia donde se escogieron todos los pacientes que incluyan todos los criterios de inclusión. Se utilizaron datos de neonatos procedentes de las historias clínicas obtenidas en la Clínica General San Diego de Barranquilla en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales hospitalizados debido al desarrollo de ictericia no inmune durante los primeros 15 días de vida y que requerían fototerapia.

Se procedió a realizar un análisis paramétrico de variables tomadas como la presencia o no de ictericia, la edad en días de recién nacidos (RN), sexo y peso al nacer del RN, los valores de bilirrubina total (BT), directa e indirecta (BD y BI), los resultados de pruebas de coombs, conteo de reticulocitos y la presencia de microorganismos en urocultivo. Se realizó evaluación detallada de los expedientes médicos de los recién nacidos que manifestaron ictericia en las primeras dos semanas de vida y fueron hospitalizados por este motivo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la Clínica General San Diego en Barranquilla, Atlántico, durante el período comprendido entre enero de 2019 y julio de 2021.

El procedimiento de indagación de temas correspondientes al estudio consistió en una etapa de búsqueda sobre literatura científica que reportara la relación entre

ictericia en el recién nacido con las infecciones urinarias en base a 47 historias clínicas que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión del proyecto. La etapa de comparación entre la literatura reportada y la encontrada disponible en un periodo determinado ya mencionado en la Clínica General San Diego, dando a lugar a un análisis sobre los pacientes que permitiría obtención de resultados con énfasis en el tema de investigación y última etapa de conclusión estableciendo la discusión y recomendaciones pertinentes buscando así correlacionar las variables presentadas.

Para la inclusión en el estudio, se consideró a todo paciente que presentara ictericia no inmune durante las dos primeras semanas de vida y que requiriera fototerapia al momento de su ingreso. Por otro lado, se excluyeron aquellos casos de ictericia que demostraran tener datos de incompatibilidad ABO/Rh o antecedentes de isoimmunización.

La revisión bibliográfica se realizó mediante búsqueda de en base de datos “Access Medicine” “ClinicalKey” “UpToDate” “Scielo” “Elsevier” “Nature” “NIH”, entre otros. No hubo límites en el idioma.

.

Resultados

En el presente estudio se incluyeron 61 recién nacidos de los cuales 33 eran del sexo femenino y 28 del sexo masculino. Se puede observar que hay un peso sobresaliente que corresponde a los extremos de los intervalos, siendo el 0.3 el menor de todos ellos y 3.9 el máximo de todos los valores reportados. El peso más frecuente fue en promedio el 3.13kg (ver Tabla 1).

Tabla 1. PESO SOBRESALIENTE

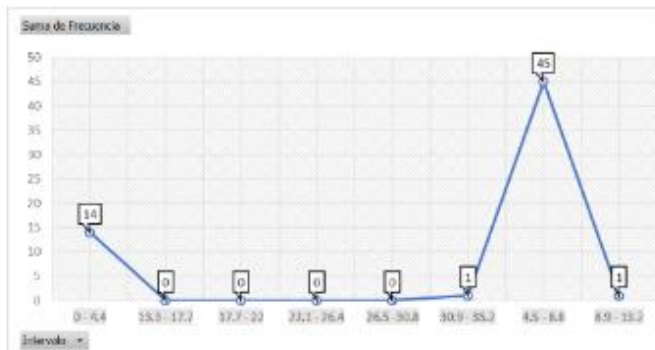
Intervalo			Frecuencia	X_i	$X_i F_i$	F_a
0	a	0.6	1	0.3	0.3	1
0.7	a	1.2	0	0.95	0	1
1.3	a	1.8	0	1.55	0	1
1.9	a	2.4	0	2.15	0	1
2.5	a	3	21	2.75	57.75	22
3.1	a	3.6	35	3.35	117.2	57
3.7	a	4.2	4	3.95	15.8	61
TOTALES			61		191.1	

Media Aritmética	3.13
Mediana	3.22
Moda	3.26

Fuente: Elaboración propia

La edad más frecuente (en días) se encuentra entre el intervalo 4.5 a 8,8 días, siendo específicamente el número de días más frecuente, es decir la moda, 5 días de edad y siendo la edad promedio 6.13 días (ver Tabla 2).

Tabla 2. FRECUENCIA DE EDAD



Intervalo			Frecuencia
0	a	4.4	14
4.5	a	8.8	45
8.9	a	13.2	1
13.3	a	17.6	0
17.7	a	22	0
22.1	a	26.4	0
26.5	a	30.8	0
30.9	a	35.2	1
TOTALES			61

Fuente: Elaboración propia

En el estudio se detectó hiperbilirrubinemia no conjugada en todos los pacientes ictericos con ITU con un valor en promedio de 14.266mg/dl. Los niveles séricos de bilirrubina total y directa fueron de $18,55 \pm 2,98$ y $0,56 \pm 0,15$ mg/dl, respectivamente, y el nivel de bilirrubina sérica total fue de $9,03 \pm 1,54$ mg/dl. La infección de vías urinarias en esta población tuvo mayor prevalencia en pacientes femeninas siendo estas el 54% de la muestra (33 de 61 pacientes) (ver Tabla 3).

Tabla 3.

VALORES DE BILIRRUBINA INDIRECTA							
14	11.8	14.8	13.4	14	15	6.95	15.3
14.6	14	16.8	13.8	13.2	15	13	15
13	13	13.2	15	13.6	13.3	15	15
14.6	13.5	16	15	14.8	14.2	15.1	14.6
15	15	14	15.3	14.8	15	12	15
15	14.3	14.6	15.2	15.2	15.1	14.2	10.3
13.6	15.2	13	14.2	15	15.4	15	16.1
13.5	15.1	14.8	15.3	14.5			
MEDIA ARITMETICA=				14.266			
MODA=				15			

Fuente: Elaboración propia

Los agentes etiológicos encontrados fueron Escherichia coli (24,6%) Enterobacter cloacae (13,11%), Enterococo Faecalis (13,11%), Serratia marcescens (9,8%), Klebsiella oxitoca (9,8%), Klebsiella specie (8,19%), Pseudomona aeurog (4,9%), Proteus mirabilis (6,5%), Negativo (9,8%). El agente etiológico más frecuente en el presente estudio fue la Escherichia Coli (15 de 61; 24,6%) (ver Tabla 4).

Tabla 4. AGENTES ETIOLÓGICOS MÁS FRECUENTES.

MICROORGANISMOS	FRECUENCIA
Escherichia coli	15
Enterobacter cloacae	8
Serratia marcescens	6
Klebsiella specie	5
Klebsiella oxitoca	6
Enterococo Faecalis	8
Pseudomona aeurog	3
Proteus mirabilis	4
Negativo	6
TOTAL	61

Fuente: Elaboración propia

Discusión

El diagnóstico y el tratamiento tempranos de las infecciones urinarias son fundamentales para prevenir complicaciones graves como la cicatrización renal, la proteinuria, la hipertensión y la enfermedad renal terminal. Las manifestaciones

clínicas de un recién nacido con infección de vías urinarias son inespecíficas (12-13). Se ha sugerido que la ictericia es el primer signo predictivo de las infecciones urinarias en los recién nacidos. En el presente estudio se confirma la relación entre la ictericia no inmune y la infección de vías urinarias en recién nacidos en las 2 primeras semana de vida, con una mayor prevalencia en recién nacidos femeninos con un 55% así como también una alta frecuencia de infecciones por el patógeno *Escherichia Coli* (14-20).

La edad en días de vida en los recién nacidos en nuestro estudio fue de 4 - 9 días, con una edad promedio de 6,13 días, resultados similares a un estudio desarrollado por Özcan et al (2) en el que el 84.6% de toda su población estudiada con infección urinaria confirmada presentó ictericia en los primeros 7 días de vida. Otro estudio realizado por Garcia et al (19) en el que se observaban que la mayoría (75%) de sus pacientes con IVU no tenían más de 2 semanas de vida, sugiriendo una prevalencia mayor en infantes con ictericia idiopática previa a la infección, concomitante con una hiperbilirrubinemia conjugada.

El peso más frecuente hallado en nuestro estudio fue en promedio el $3.130\text{gr} \pm 770\text{gr}$ siendo este un valor ligeramente mayor en comparación a los identificados en los estudios bibliográficos como por ejemplo el estudio de Shahian et al (17) en el que peso medio en el momento de la presentación fue de 2500 g. o el estudio de Özcan et al (2) y Ozdogan et al (21) el peso al ingreso fue de $2.978,3 \pm 462,1\text{ g}$ y 2881 ± 646 (1320–5570) gramos respectivamente. Los resultados de este estudio en comparación con los ya mencionados contradice la idea de que la ictericia viene acompañada o relacionada con bajo peso al nacer.

El agente etiológico más frecuente en el presente estudio fue la *Escherichia Coli* (15 de 61; 24,6%), estos resultados se asemejan a los reportados en el artículo de Ozdogan et al (21) y Baz (22) con unos valores de una prevalencia de infecciones urinarias de 12.2% (todas las infecciones fueron confirmadas por urocultivo donde se

identificaron dos patógenos en común, E. coli responsable del 50% de los casos y K. pneumoniae responsable del 31.2%); se realizaron otros estudios como el de Özcan et al (2) en el que presentó como agente etiológico más frecuente Klebsiella spp (8 de 26; 30.7%), y otros estudios que identifican al agente causal al Klebsiella pneumoniae como el de Shahian et al (17) en el que de 120 neonatos con ictericia, 6 de ellos se aisló el patógeno Klebsiella.

La infección de vías urinarias en esta población se presentó con mayor frecuencia entre las recién nacidas mujeres (33 de 61; 54%), a diferencia de otros estudios realizados por Mutlu et al (18), donde se encontró clara predominancia por los varones (45 de 85; 52.9%) así como también por otro estudio en Turquía de Özcan (2) en el cual la ITU fue más frecuente en los neonatos varones (23 de 155 (88,5%)).

En el estudio se detectó hiperbilirrubinemia no conjugada en todos los pacientes ictericos con ITU con un valor en promedio de 14.266mg/dl. Según Shahian et al (17) Todos sus pacientes ictericos con urocultivos positivos tenían hiperbilirrubinemia no conjugada, y no hubo diferencias en la bilirrubina sérica total media en estos neonatos ($19,88 \pm 5,5$), en comparación con los pacientes ictericos con urocultivos negativos ($19,88 \pm 6,57$). Otros estudios encontraron al ingreso, los niveles séricos de bilirrubina total y directa fueron de $18,55 \pm 2,98$ y $0,56 \pm 0,15$ mg/dl, respectivamente, y el nivel de bilirrubina sérica total fue de $9,03 \pm 1,54$ mg/dl Özcan (2).

Conclusiones

De acuerdo con lo encontrado en este estudio y los reportes revisados se puede evidenciar que en los casos de ictericia temprana no inmune y sin datos de infección esta es una posible manifestación clínica precursora de una infección urinaria en recién nacidos (23), y se debe de realizar exámenes rutinarios de vías urinarias para

descartar infección: en los primeros 15 días sería ideal un parcial de orina, un urocultivo y un seguimiento de la bilirrubina indirecta, directa y total, además de un hemocultivo.

Se debe aclarar además que la bilirrubina indirecta (principal valor diagnóstico para el tipo de ictericia que se requiere en este estudio) es una medida objetiva y cuantitativa que se puede y debe tomar en todos los recién nacidos que presenten ictericia, siendo este un factor determinante para la clínica posterior además de una IVU, de otras patologías que determinan el estado de salud del neonato.

Dado que la infección urinaria se puede asociar a malformaciones, se podría recomendar, también realizar otros estudios complementarios para descartar algún tipo de malformación anatómica renal y/o del tracto urinario como una ecografía renal y de vías urinarias.

Recomendaciones

1. Incluir dentro de los protocolos institucionales de UCIN: Sospechar de infección de vías urinarias ante ictericia no hemolítica.
2. Realizar examen rutinario de infección de tracto urinario en los primeros 15 días de la presentación de ictericia idiopática.
3. Establecer un seguimiento continuo de la ictericia en neonatos y realizar el tratamiento oportuno.
4. Continuar con las investigaciones que establezcan una relación entre la ictericia por bilirrubina indirecta e infecciones de vías urinarias en recién nacidos.

Referencias

1. Mazzi Gonzales de Prada Eduardo. Hiperbilirrubinemia neonatal. Rev. bol. ped. [Internet]. 2005 enero [citado 2021 Nov 04]; 44(1): 26-35. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752005000100007&lng=es.
2. Özcan, Murat, S Ümit Sarici, Yüksel Yurdugül, Melis Akpınar, Demet Altun, Begüm Özcan, Muhittin A Serdar, and Dilek Sarici. Association Between Early Idiopathic Neonatal Jaundice and Urinary Tract Infections. Clinical Medicine Insights: Pediatrics. [Internet] 2017 Ene [citado 2021 Nov 04]; 11. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1179556517701118>.
3. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. [Internet]. 2004 Jul [citado 2021 Nov 04]; 114 (1): 297-316. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15231951/>
4. Amiri, F. B., Tavasoli, S., Borumandnia, N., & Taheri, M. Factors Affecting Prevalence of Urinary Tract Infection in Neonates with Unexplained Hyperbilirubinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis Study in Iran. Iranian Journal of Public Health. [Internet] 2021 [citado 2021 Nov 04]; 50(7): 1311-1323. Disponible en: <https://doi.org/10.18502/ijph.v50i7.6617>
5. Akbari, A., Sajadian, H., Hosseini, S., & Amiresmaili, S. Prevalence of Urinary Tract Infection in Newborns with Prolonged Jaundice in Bam City, Iran (2015). Journal of Occupational Health and Epidemiology [Internet] 2020 [citado 2021 Nov 04]; 9(4): 225-230. Disponible en: <https://doi.org/10.52547/johe.9.4.225>
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Jaundice in newborn babies under 28 days. Clinical guideline [cg98]. NICE. [Internet]. 2010 May [citado 2021 Nov 04] Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98>
7. Aloy Figueras, J, Miguélez, Rodríguez, J.M. Ictericia Neonatal. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología [Internet] 2016 [citado 2021 Nov 04] vol.38: 373-383. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/38.pdf>
8. Galíndez-González A, Carrera-Benavides S, Díaz-Jiménez A, Martínez-Burbano M. Factores predisponentes para ictericia neonatal en los pacientes egresados de la UCI neonatal, Hospital Infantil los Ángeles de Pasto. US [Internet]. 6dic.2017 [citado 4nov.2021];19(3):352-8. Disponible en: <https://revistas.udenar.edu.co/index.php/usalud/article/view/3466>
9. J. Campistol, H. Galvez, A. García Cazorla, I. Málaga, M. Iriondo, V. Cusí. Disfunción neurológica inducida por bilirrubina. Neurología. [Internet] 2012 [citado 2021 Nov 04]; 27(4): 202-211. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.03.013>.
10. HERNÁNDEZ CH MARTA, SCHMIDT C M. IGNACIA, HUETE L ISIDRO. Kernicterus (bilirubin encephalopathy): case reports. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2013 Dec [cited 2021 Nov 04]; 84(6): 659-666. Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062013000600009>.
11. Vásquez, Rodrigo, Martínez, María. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia - Ictericia neonatal. [Internet] Colombia: PROYECTO ISS-ASCOFAME; 2015 [citado 2021 Nov 04] Disponible en: <https://www.yumpu.com/es/document/read/34378940/ictericia-neonatalpdf-colombiana-de-salud>
12. Robert M. Kliegman, Nathan J. Blum, Samir S. Shah, Joseph W. St Geme, Robert C. Tasker, Karen M. Wilson, Richard E. Behrma. Nelson. Tratado de Pediatría. 21st ed. España. Elsevier; 2020
13. Mhairi G. MacDonald; Mary M.K. Seshia. AVERY, Gordon. Neonatología. Diagnóstico y tratamiento del recién nacido 7th Ed. España: Wolters Kluwer; 2017
14. M^a Purificación Ventura Faci*, M^a Pilar Samper Villagrasa. Infección urinaria en el recién nacido. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología [Internet] 2018 [citado 2021 Nov 04] 512 - 518. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/53.pdf>

15. Ardila, M., Rojas, M., Santisteban, G., Gamero, A., & Torres, A. Infección urinaria en pediatría. *Revista Repertorio De Medicina Y Cirugía* [Internet] 2015 [citado 2021 Nov 04]. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/632>
16. Roi Piñeiro Pérez, María José Cilleruelo Ortega, Josefa Ares Álvarez, Fernando Baquero-Artigao, Juan Carlos Silva Rico, Roberto Velasco Zúñiga, Leticia Martínez Campos, Begoña Carazo Gallego, Antonio José Conejo Fernández, Cristina Calvo, Santiago Alfayate Miguélez, Alicia Berghezan Suárez, César García Vera, Juan José García García, Marisa Herreros, Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria. Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. *Anales de Pediatría* [Internet] 2019 [citado 2021 Nov 04] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.02.009>.
17. Shahian M, Rashtian P, Kalani M. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection. *Int J Infect Dis* [Internet] 2012 [citado 2021 Dic 06]; 16(7): 487-490. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(12\)00070-7/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(12)00070-7/fulltext)
18. Mutlu, Mehmet., Cayir, Yasemin., Aslan, Yakup. Urinary tract infections in neonates with jaundice in their first two weeks of life. *World J Pediatr* [Internet] 2014 [citado 2021 Dic 03]; 10 (2): 164-167. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-013-0433-1>
19. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* [Internet] 2002 [citado 2021 Dic 06]; 109 (5): 846-851. Disponible en: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/109/5/846/64282/Jaundice-as-an-Early-Diagnostic-Sign-of-Urinary?redirectedFrom=fulltext>
20. Bilgen H, Ozek E, Unver T, Biyikli N, Alpay H, Cebeci D. Urinary tract infection and hyperbilirubinemia. *Turk J Pediatr.* [Internet] 2006 [citado 2021 Dic 06]; 48(1):51-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16562786/>
21. Bahat Ozdogan E, Mutlu M, Camlar SA, Bayramoglu G, Kader S, Aslan Y. Urinary tract infections in neonates with unexplained pathological indirect hyperbilirubinemia: Prevalence and significance. *Pediatr Neonatol.* [Internet] 2018 [citado 2021 Dic 06]; 59(3):305-309. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29150336/>
22. Baz, A., El-Agamy, O., & Ibrahim, A. M. Incidence of urinary tract infection in neonates with significant indirect Hyperbilirubinemia of unknown etiology: case-control study. *Italian journal of pediatrics*, [Internet] 2021 [citado 2021 Dic 06]; 47(1), 35. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13052-021-00982-0>
23. Liu J, Qu J, Chen H, Ge P, Jiang Y, Xu C, Chen H, Shang D, Zhang G. The pathogenesis of renal injury in obstructive jaundice: A review of underlying mechanisms, inducible agents and therapeutic strategies. *Pharmacol Res.* [Internet] 2021 [citado 2021 Dic 06]; 163. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661820316194>