



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO  
DEL SEGURO SOCIAL  
Hospital Regional de Especialidades Mérida



## TESIS DE POSTGRADO

NIVELES DE BILIRRUBINAS EN EL RECIEN NACIDO  
Su Relación con los Diferentes Tipos de Alimentación

Trabajo de Investigación Elaborado por

**DR. JORGE RUBEN DAVILA VELAZQUEZ**

En Opción al Título de

**PEDIATRA**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1988



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# I N D I C E

PAG.

---

OBJETIVOS .....	4
INTRODUCCION .....	4
- Bilirrubina: Formación, Propiedades, y Metabolismo .....	4
- Ictericia por alimentación del recién nacido con seno materno. Abordaje del problema .....	6
MATERIAL Y METODO .....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	9
RESULTADOS: .....	10
- Gráficas 1 y 2 .....	12 y 13
- Tablas 1 y 2 .....	14
RESUMEN Y CONCLUSIONES .....	15
BIBLIOGRAFIA .....	16

---

## OBJETIVOS

---

- 1.- Determinar los niveles séricos de bilirrubinas en pacientes de término sanos en los 28 primeros días de vida.
- 2.- Relacionar los niveles de bilirrubinas encontrados durante los 28 primeros días de vida con los diferentes tipos de alimentación.
- 3.- Conocer la curva de bilirrubinas durante los 28 primeros días de vida en nuestro medio.

---

## INTRODUCCION

---

Dentro de los últimos años, muchos autores han descrito el comportamiento de la bilirrubina en la etapa neonatal, existiendo gran controversia sobre la incidencia de hiperbilirrubinemia comparando la alimentación al seno materno con la efectuada con leche industrializada, ya que muchos de ellos determinan que no hay diferencia significativa entre los dos tipos de leche, y otros incluso determinan una historia natural en la curva de la hiperbilirrubinemia.

El objetivo de este trabajo radica principalmente en comparar estos dos tipos de leche por separado como en relación a las variantes de fórmula mixta complementaria y la fórmula mixta alterna. Describiendo por otro lado los diferentes tipos de curvas con las cuatro variantes durante el primer mes de vida.

### BILIRRUBINA: FORMACION, PROPIEDADES Y METABOLISMO

La bilirrubina deriva del catabolismo de las proteínas que contienen hem, la fuente cuantitativamente más importante de

la bilirrubina es la hemoglobina existiendo otras vías para la obtención de éstas mediante el metabolismo de otras proteínas que contienen hem (Citocromo). En el sistema reticuloendotelial, el hem se oxida en el grupo alfa metínico (CH=). Los productos de esta oxidación son la biliverdina alfa hierro y el monóxido de carbono. La biliverdina se reduce por acción de una segunda enzima, la reductasa de biliverdina a bilirrubina IX alfa (La designación IX significa que la bilirrubina es derivada de la foto-porfirina IX que es el hombre del hem sin su hierro, la designación alfa se debe a que el anillo cerrado de la porfirina es abierto en carbón alfa). El metabolito fácilmente excretable y aparentemente no tóxico (biliverdina) es reducida a uno tóxico (Bilirrubina).

La bilirrubina natural es casi insoluble en el agua en pH fisiológico. La insolubilidad de la bilirrubina se debe a su configuración tridimensional de su molécula, pero la hace soluble en lípidos. En el plasma la bilirrubina constituye poco problema debido a la capacidad que tiene la albumina para su transporte. Sin embargo la bilirrubina liposoluble es difícil de excretar en su forma no modificada en la bilis u orina. Normalmente la bilirrubina se hace más soluble en agua en el hígado, en donde se fija al ácido glucorónico a uno o ambos grupos COOH formando lo que se conoce como bilirrubina conjugada o de reacción directa. En el recién nacido este mecanismo de detoxificación no tiene suficiente capacidad para la carga de bilirrubina que recibe.

La difusión que tiene la bilirrubina a través de la membrana es facilitada por proteínas portadoras de receptores (Proteínas Y y Z que unen a los aniones) que ligan a la bilirrubina en el citosol del hepatocito. Una vez en el interior de éste, la bilirrubina liposoluble es conjugada principalmente por el ácido glucorónico en una reacción catalizada por la enzima microsómica bilirrubina UDP -glucoronil-transferasa. La fracción de ácido glucorónico donada por el ácido uridin difosfoglucorónico (UDP-GA) por la UPG deshidrogenasa.

**EXCRECION:** La bilirrubina conjugada se excreta como bilis en el intestino delgado donde es hidrolizada nuevamente a bilirrubina no conjugada por la enzima intestinal betaglucoronidaza. La mayor actividad de esta enzima en el recién nacido,

y en ausencia de flora bacteriana contribuye con la absorción de bilirrubina por la vía enterohepática. Gran parte de la bilirrubina se encuentra en el meconio y más adelante en las heces del recién nacido.

#### ICTERICIA POR ALIMENTACION DEL RECIEN NACIDO CON SENO MATERNO. ABORDAJE DEL PROBLEMA.

Algunas drogas, hormonas y sustancias químicas pueden impedir la conjugación de la bilirrubina, así como interfieren con la captación hepática de la bilirrubina por unión competitiva con los receptores portadores de bilirrubina en el citosol hepático.

La ictericia persiste en algunos recién nacidos alimentados con leche materna, esto está relacionado con un aumento de ácidos grasos no esterificados en las muestras de leche. Estos ácidos grasos inhiben in vitro, la bilirrubina UDP - glucoronil transferasa y asimismo se unen a la proteína Z en competencia con la bilirrubina.

La hiperbilirrubinemia que presenta un patrón bifásico: En la fase 1 la bilirrubina se encuentra al tercer día en 6 mgs y luego disminuye a 2 y 3 mgs durante los siguientes 3 días y luego baja poco a poco hasta alcanzar niveles normales a los 11-12 días de vida, en los recién nacidos sanos y de término.

Existen diferencias de opinión sobre la historia natural de la ictericia en los niños alimentados al seno materno. Desde 1963 empiezan a encontrarse reportes de casos de niños que cursan con ictericia prolongada cuando reciben alimentación al seno materno, que llevan a la aceptación general del fenómeno de "Ictericia por seno materno"; estos niños, cursan con una ictericia severa y más prolongada. Es poco frecuente observar fenómenos deletéreos de la ictericia en estos bebés y poco se ha hecho para estudiar la historia natural de este fenómeno. Existen estudios de bilirrubinas en niños alimentados al seno materno cuando se les compara con otros que reciben alimentación con fórmulas industrializadas; mientras que en otros, se mencionan hasta cuatro veces más, incidencia de ictericia en pacientes alimentados al seno en relación a otros alimentados a base de fórmulas.

El recién nacido no sólo es único por su capacidad limitada

para depurar la bilirrubina del plasma, sino porque el período neonatal es el único momento de la vida en que la concentración de bilirrubina plasmática, elevada per se, amenaza con el bienestar del organismo, ya que como se sabe la bilirrubina no conjugada provoca neurotoxicidad produciendo Kernicterus.

La ictericia resulta entonces de:

- a) Aumento de la carga al hepatocito de bilirrubina.
- b) Disminución de la capacidad para depurar la bilirrubina del plasma por defectos en la captación, conjugación o excreción.

Los problemas relacionados con el seguimiento de la historia natural de la ictericia en el recién nacido, surgen por la presencia de dos factores principales: La duración el seguimiento que generalmente se limita al tiempo de hospitalización (2-4 días) el cual es muy breve y poco útil y que los niveles de bilirrubina sólo se determinan de acuerdo al criterio médico, en bases clínicas y que se relacionan con el seguimiento del color de la piel según los parámetros clínicos de Kramer.

El tipo de alimentación se ha relacionado frecuentemente al desarrollo o no de ictericia; esta ictericia puede ser de inicio al tercer día de vida (2.4%) o bien retardarse hasta el 5o. día de vida (30%), lo cual se ha atribuido a diferentes causas, de las cuales se han estudiado varias.

La inhibición de la glucoroniltransferasa por pregnano 3 $\alpha$  20 $\beta$ -diol que ha sido visto en la leche de madres con niños afectados y que fue una de las primeras hipótesis, la que se ha visto confirmada y rechazada en otros estudios posteriormente.

Luego la inhibición fue vista en relación con los niveles elevados de la actividad de lipoprotein-lipasa y la presencia de ácidos grasos de cadena larga no esterificados, presentes en la leche materna lo cual aumenta la absorción de bilirrubina por el tracto gastrointestinal. Por otro lado existiendo un mecanismo intrínseco intestinal en el cual la Beta glucoronidasa eleva la absorción de bilirrubina en el intestino, y que se hace más evidente esta elevación después del cuarto día.

---

## MATERIAL Y METODO

---

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Regional de Especialidades Mérida (HREM) en el departamento de cuneros del servicio de pediatría, durante el período comprendido entre el 20 de noviembre de 1987 y el febrero de 1988.

Se formaron cuatro grupos de igual número de pacientes, los cuales eran recién nacidos de término por valoración clínica de Capurro entre 38 - 40 semanas de edad gestacional y sin patología o agregada detectable clínicamente.

Los pacientes incluidos fueron distribuidos en los grupos al azar y recibieron diferentes tipos de alimentación de la siguiente manera:

**GRUPO I:**

Alimentación al seno materno.

**GRUPO II:**

Alimentación exclusivamente con leche industrializada.

**GRUPO III:**

Alimentación al seno materno complementada con leche industrializada.

**GRUPO IV:**

Alimentación al seno materno en forma alterna con leche industrializada.

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes de término nacidos durante el período de tiempo referido independientemente de su sexo, y tipo de parto, cuya valoración de APGAR fuera arriba de 6 al minuto.

Se excluyeron del programa los pacientes que al llegar al servicio de cuneros mostraron datos sugestivos de alguna patolo-

ESTA TESIS NO PUEDE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

gía tales como prematuridad, sepsis, incompatibilidad rh o ABO, hemo-  
hematoma, etc.

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron durante su estancia hospitalaria el manejo de rutina de cuneros que incluye ayuno por 6 horas vitamina K 1 mgs, lavado gástrico y cloramfenicol oftálmico.

La primera toma de sangre se efectuó durante su estancia hospitalaria y posteriormente en citas a los 7, 15 y 28 días de vida.

La determinación de bilirrubina se llevó a cabo en el Laboratorio de HREM.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que durante el transcurso del mismo cursaron con alguna patología severa, tales como diarrea, neumonía o hepatitis.

El tratamiento estadístico se realizó en base a la T de Student para muestras pareadas.

---

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

¿Existe realmente relación entre la alimentación al seno materno y la elevación persistente de los niveles de bilirrubinas, qué tan importante es esta elevación y hasta cuántos días se mantiene?

En nuestro medio no existen estudios de seguimiento durante la etapa de recién nacido de pacientes con ictericia y los recién nacidos de término y sanos habitualmente no tienen ninguna determinación de bilirrubina aun cuando se encuentran con ictericia durante su estancia en el hospital y menos aun son seguidos posterior a su egreso. Desconocemos los niveles normales de bilirrubinas durante el primer mes de vida ya que como se ha visto existen variaciones muchas veces importantes en relación con diferentes grupos étnicos como lo han demostrado algunos estudios.

Nuestro hospital maneja un número importante de recién nacidos de los cuales un buen porcentaje son de término y sin factores agravantes, algunos de los cuales, salvo contadas ocasiones no son seguidos y por lo tanto se ignora la historia natural de esta alteración. Aun cuando generalmente no hay alteraciones posteriores asociadas a la ictericia, en ocasiones se hacen necesarios el manejo con fototerapia y en algunos casos inclusive exanguíneotransfusión, en pacientes que desarrollan ictericia tarfa severa.

Consideramos que debe conocerse la historia natural de la ictericia en pacientes recién nacidos sin ningún agravante y la relación que pudiera existir entre los niveles séricos de bilirrubinas y el tipo de alimentación recibida. De esta manera podrían detectarse alteraciones no observadas durante su corta estancia en el servicio de cuneros y podría evitarse manejo innecesario en aquellos pacientes que cursen con niveles de bilirrubinas actualmente considerados como altos y que en muchas ocasiones, podrían ser reflejo de la alimentación recibida, y que mejorarían únicamente con indicaciones dietéticas.

---

## RESULTADOS

---

Se estudió un total de 40 pacientes a los que previamente se les clasificó en 4 grupos de 10 cada uno según el tipo de alimentación recibida. En cada grupo se registró los niveles de bilirrubina en cuatro ocasiones, al nacimiento, a los 7, 15, 28 días de vida.

En conjunto el grupo de 40 niños estudiados presentó cifra de Bilirrubina Indirecta (B.I.) en rangos no peligrosos. En 39 de estos niños la B.I. fue menor de 6 mgs/dl y en sólo un caso hubo hiperbilirrubinemia moderada, sin que ésta exceda de 12 mgs en las primeras 24 hrs de vida. Se observó en los 40 pacientes un incremento de la cifra de bilirrubina indirecta a los 7 días de vida, y así en este grupo de edad 7 pacientes tenían hiperbilirrubinemia mayor de 12. En 8 pacientes la B.I. se situó entre 6 y 12 mgs y los 25 pacientes restantes la cifra de B.I. fue menor de 6.

A los 15 días de vida, el 75% de los pacientes tenían B.I. menor a 6 pero todavía había 4 pacientes con B.I. entre 6 y 12 mgs y en 2 de ellos había más de 12 mgs/dl.

En la última muestra tomada a los 28 días de vida el 85% de los pacientes (34) mostraron cifras de B.I. menores de 6, el 10% (4) entre 6 y 12 y en el 5% (2) todavía se encontró cifras de B.I. mayores de 12 mgs.

Cuando se revisa por grupos, en el de alimentados con leche materna, se encontró la mayor elevación de la B.I. A partir de la primera semana, manteniendo desde entonces una curva en la declinación, manteniéndose esta curva por encima de la curva de declinación de los otros 3 grupos, encontrando que prácticamente los niveles de B.I. se mantenían al doble en el grupo de leche materna en comparación de los otros 3 grupos a los 28 días de vida. En términos generales de acuerdo con el resultado de este estudio la curva de hiperbilirrubinemia mostró su mayor elevación en los cuatro grupos estudiados a los 7 días de vida, con declinación constante a partir de entonces hasta los 28 días en que terminó el estudio, pero se comentó este descenso observado observado fue menor en el grupo de leche materna.

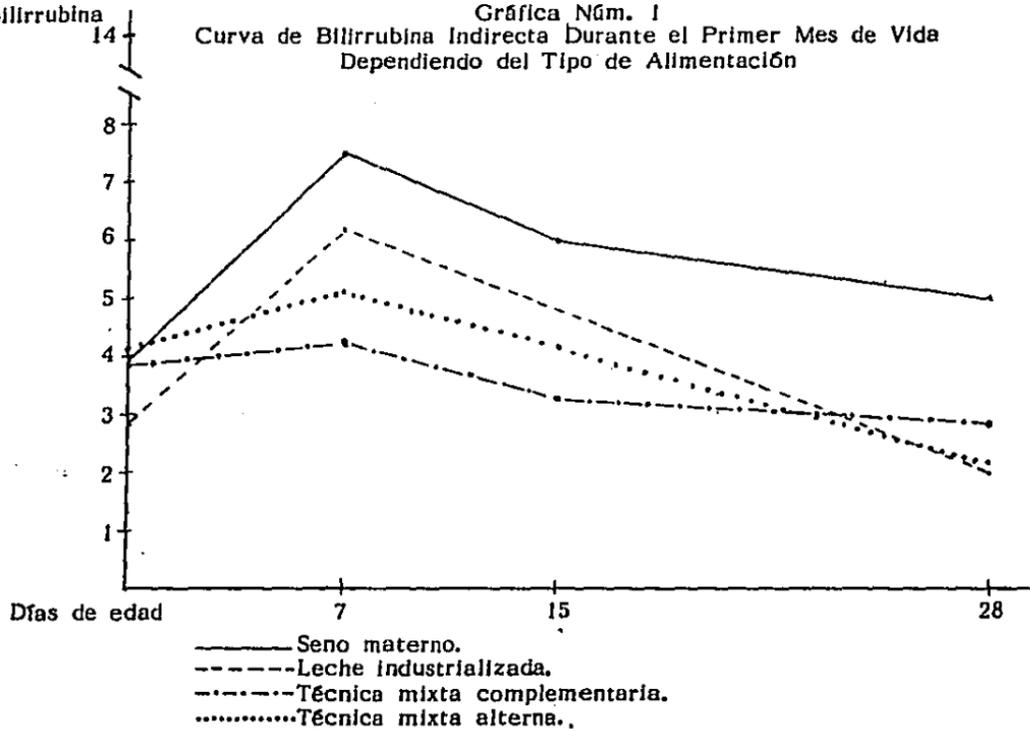
Como era de esperarse, tratándose de niños sanos, la curva de Bilirrubina directa, en los 4 grupos estudiados fue prácticamente la misma en cada una de las muestras tomadas.

Estadísticamente la T de Student para las muestras pareadas mostró significancia para el grupo de seno materno al 70. día de vida en relación a los alimentados con técnica mixta complementaria siendo P de 3.14.

En la tercera toma no hubo significancia estadística pero en la cuarta toma sí hubo importancia en el comportamiento de la curva de bilirrubinemia indirecta de los niños alimentados con leche materna en relación a los niños alimentados con leche industrializada con P de 3.5 y todavía con significancia con el grupo de lactancia mixta alterna con P de 2.49.

Nivel de  
bilirrubina

Gráfica Núm. 1  
Curva de Bilirrubina Indirecta Durante el Primer Mes de Vida  
Dependiendo del Tipo de Alimentación



Nivel de  
Bilirrubina

Gráfica Núm. 2  
Curva de Bilirrubina Directa Durante el Primer Mes de Vida  
Dependiendo del Tipo de Alimentación

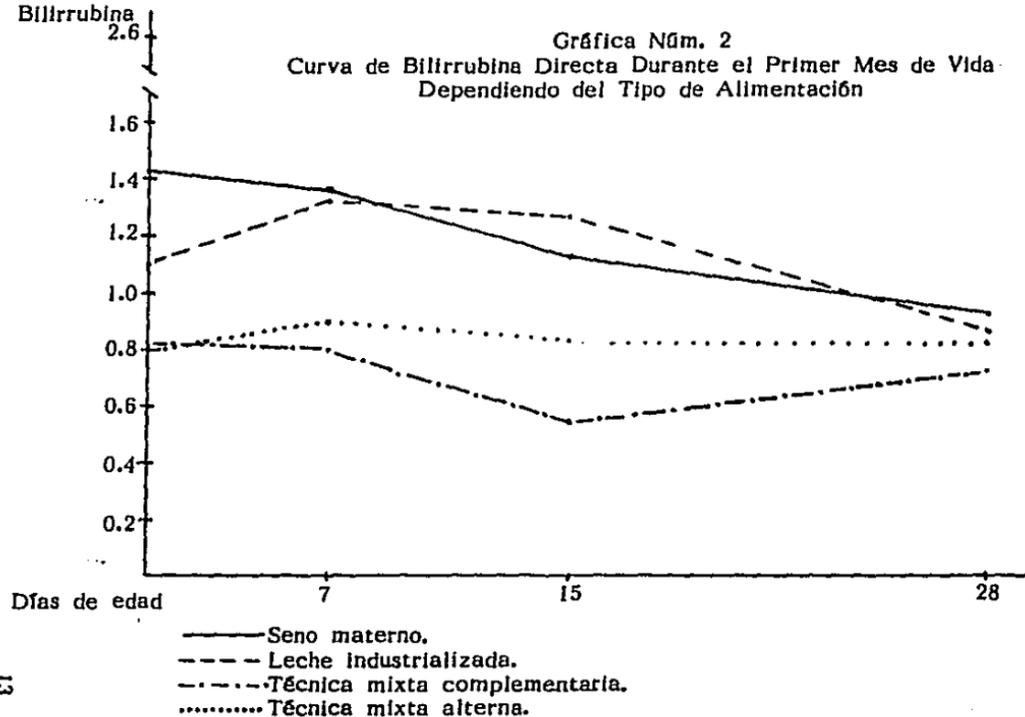


Tabla Núm. 1  
BILIRRUBINA DIRECTA

DIA	TIPO DE ALIMENTACION			
	SEXO MATERNO	LECHE INDUSTRIALIZADA	MIXTA COMPLEMENTARIA	MIXTA ALTERNA
Nacimiento	1.41 ± 0.15	1.09 ± 0.25	0.82 ± 0.29	0.80 ± 0.24
7 días	1.39 ± 0.94	1.32 ± 0.39	0.80 ± 0.25	0.90 ± 0.40
15 días	1.16 ± 0.31	1.27 ± 0.24	0.54 ± 0.26	0.82 ± 0.46
28 días	0.92 ± 0.30	0.88 ± 0.45	0.72 ± 0.33	0.82 ± 0.26

Tabla Núm. 2  
BILIRRUBINA INDIRECTA

DIA	TIPO DE ALIMENTACION			
	SEXO MATERNO	LECHE INDUSTRIALIZADA	MIXTA COMPLEMENTARIA	MIXTA ALTERNA
Nacimiento	3.91 ± 0.93	2.86 ± 1.12	3.87 ± 2.43	4.01 ± 0.86
7 días	7.56 ± 5.21	6.13 ± 4.02	4.21 ± 3.17	5.80 ± 3.00
15 días	5.95 ± 4.69	4.69 ± 3.24	3.43 ± 2.88	4.18 ± 2.60
28 días	5.05 ± 3.92	2.08 ± 1.60	2.87 ± 2.02	2.60 ± 1.59

---

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

---

- 1) De acuerdo con los resultados comentados se observa una mayor elevación de los niveles de bilirrubina indirecta en los 28 días que duró el estudio en los niños alimentados con leche materna.
- 2.- Hubo elevación de bilirrubina indirecta en todos los grupos a los 7 días de vida que en términos generales está de acuerdo con la curva de hiperbilirrubinemia pero esta elevación fue más marcada en los niños alimentados al seno materno.
- 3.- En todos los Pacientes hubo descenso gradual de las cifras de B.I. siendo éste menos marcado en el grupo alimentado con leche materna.

En conclusión, aunque hubo elevación de las cifras de B.I. en los 4 grupos estudiados en ningún caso esas cifras se consideraron tributarias de algún manejo específico.

De acuerdo con los resultados del estudio y con otros reportes bibliográficos, se puede considerar como habitual que la curva de bilirrubina indirecta se prolongue en los niños alimentados al seno.

## BIBLIOGRAFIA

---

- 1.- Augus N. et al; Supplementary feeding and jaundice in newborns; Act Paediatr Scand, 1982; 71; 759.
- 2.- Bloomer J.R. et al; Studies on mechanism of fasting hyperbilirubinemia Gastroenterology 1971; 61; 479.
- 3.- Boylen et al; Oxytocin and neonatal jaundice; Br Med J 1976; 3; 564.
- 4.- Capurro H. et al; A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant; J. Pediatr; 1978; 93; 120.
- 5.- Cole A and Hargreaves P.; Conjugation inhibitor and early neonatal hyperbilirubinemia; Arch Dis Child; 1972; 47; 415.
- 6.- Dahms BB, et al. Breast-feeding and values during the first 4 days of life; J Pediatr 1973; 83; 1049.
- 7.- De Carvalho. Effects of water supplementation on physiological jaundice in breast-fed babies. Arch Dis Child 1981; 56; 568.
- 8.- De Carvalho et al. Faecal bilirubin excretion and serum bilirubin concentrations in breast - fed and bottle - fed infants. J. Pediatr. 1985;70;5;786.
- 9.- Ennever J.F. Fototerapia desde un nuevo punto de vista. Clin Ped Nort Am. 1986; 3;629.
- 10.- Garg G. Winker R. and Roland. A survey of human milk sample for inhibitors of Bilirubins UDP-Glucotransferasa.- Pediatr. Res. 1976; 10; 1976.
- 11.- Gartner L.M. Lee K Ictericia y enfermedad Hepática y del Recién Nacido. En Berhmann Enfermedades del feto y del recién nacido. Hiperbilirubinemia no conjugada. Cap 30; 1a. Secc. Panamericana 1986; 910.

- 12.- Gartner L.M. Hiperbilirrubinemia. En Pediatría Rudolph A. Hiperbilirrubinemia no conjugada grave o prolongada en el recién nacido. Ed Labor España 1985. VII; 1079.
- 13.- Gourley G.R. Arend R.A. Beta Glucoronidase and hiperbilirrubinemia. In Breast and Formula Fed Baby. The Lancet March 22 1986. 644.
- 14.- Kramer A. Clinic Evaluation for Newborn's jaundice. Am J. Dis Child 1969. 118; 454.
- 15.- Kivlaham C. and James E.J.; The natural history of neonatal jaundice. Pediatrics 1984; 74; 3:364.
- 16.- Lascari A.D. Early breast - feeding jaundice: Clinical significance. J. Pediatr. 1986; 108; 1; 156.
- 17.- Levine R.L. et al. Entry of bilirubin in to the brain due to oppening of the blood brain barrier. Pediatrics 1982; 3; 69; 255.
- 18.- Lucey J.F. et al. Bilirubin and brain damage. A real mess Pediatrics 1982; 69; 381.
- 19.- Maises M.J. Neonatal Jaundice. In Avery G.B. Neonatology; Patophysiology and management of the newborn 2a. ed Philadelphia Lippincott 1981.
- 20.- Maises M.J. et al Breast feeding, wight loss and jaundice J Pediatr. 1983; 102:117.
- 21.- Malsels M.J. Gifford K. Neonatal. Jaundice in full - term infants. Am J. Dis Child 1983; 137; 561.
- 22.- Malsels M.J. Gifford K. Normal. Serum bilirubin levels in newborn and the effect of breast feesing. Pediatrics. 1986. Nov. 78. No. 5. 837.
- 23.- Martínez G.A. and cols. 1981 milk feeding patterns in United States during the firts 12 months of life. Pediatrics 1983; 71; 166.

- 24.- Mc Cowell J. Glassow J. and Mc Nair. Effect on Neonatal Jaundice of estrogens and progestagens taken before and after conception Br Ned J. 1973; 3; 605.
- 25.- Mc Donagh A.F. Light D.A. Like a Shrivelled blood orange bilirubin Jaundice and Phototherapy. Pediatrics March 1985. 75;3;443.
- 26.- Newman A.J. Gross S. Hiperbilirubinemia in breast fed Infants. Pediatrics 1963; 32; 995.
- 27.- Shoju O. et al. Mechanism of development of bronze baby Syndrome in neonates treated with photo therapy. Pediatrics 1982;69;273.
- 28.- Osborn L.M. et al. Jaundice in the full-term infant. Pediatrics 1984; 73; 520.
- 29.- Oshi F.A. Nalman J.L. Hematologic problems in newborn Saunders Company Eritroblastosis fetal USA 1983 299.
- 30.- Saland J. et al. Navajo Jaundice; a variant of neonatal hyperbilirubinemia associated with breast-feeding J. Pediatr. 1974; 85; 271.
- 31.- Schmid R. et al; Bilirubin metabolism. Gastroenterology 1978; 74;1307.
- 32.- Schneider A.P. Breast mil Jaundice in the newborn. A real entity. JAMA, June 20, 1986,255; 23;3270.
- 33.- Weisman L.E. et al. The effect and Early Meconium Evacuation on Early-Onset Hiperbilirubinemia. AJDC; July 1983; 137:666.
- 34.- Winfield. C.R. et al Clinical study of prolonged jaundice in breast and bottle-fed babies. AJDC 1983; 137;561.