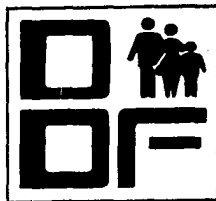


11237  
Zej  
14.3



**Universidad Nacional  
Autónoma de México**

*Facultad de Medicina  
División de Estudios  
de Postgrado*



Dirección General de Servicios Médicos del D.D.F.  
Dirección de Enseñanza e Investigación  
Subdirección de Enseñanza Médica  
Departamento de Postgrado

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA**

***FRECUENCIA DE INTOLERANCIA A DISACARIDOS  
EN RECIEN NACIDOS DE TERMINO EUTROFICOS,  
CON ICTERICIA, MANEJADOS CON FOTOTERAPIA.***

***Trabajo de Investigación Clínica***

*P r e s e n t a*

***Dr. Luis Pereda Torales***

*Para obtener el Grado de  
Especialista en Pediatría Médica*

***Director de Tesis: Dr. Jorge Reyes García***

1987





Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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 está 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.
INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	8
RESULTADOS	9
DISCUSION	11
CONCLUSIONES	13
BIBLIOGRAFIA	15

## I N T R O D U C C I O N

Como signo de enfermedad, la ictericia es probablemente tan antigua como la mayoría de los escritos bíblicos en los que se relata; por lo tanto en el antiguo como en el nuevo testamento aparecen casos de personas que se ponían amarillas antes de enfermar y morir. La primera referencia de ictericia en los recién nacidos aparece en un libro publicado en Alemania por Mettlinger a mediados del siglo XV, con título "Ein Regiment der Jungen Kinder". La primera referencia al hecho de que la bilirrubina penetra en los tejidos aparece en la obra de Shakespeare "Troilus -- an Cressida", cuando él le pregunta a ella "¿Qué agravio ha causado esta ictericia en sus mejillas?". Hay una mención en un libro publicado en Gran Bretaña, en el siglo XVIII, por Burton, titulado "Full View of the Diseases Incident to Children", en donde presenta la primera explicación para la ictericia neonatal, - cuando trata de la necesidad de la respiración, para empujar hacia adelante la bilis en el intestino del feto.

En la era moderna, el gran pediatra finlandés Ylppo fué el primero que se preocupó del problema de la ictericia neonatal y en su trabajo publicado en 1913 en el Zeitschrift der Kinderhei-

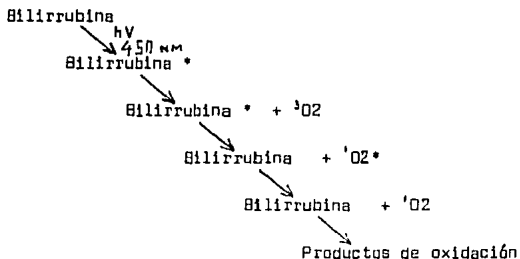
kunde, describió el color amarillento del recién nacido y del -  
cordón umbilical de estos niños, este trabajo se publicó tres -  
años antes de que el bioquímico holandés, Van den Bergh, descri-  
biera por primera vez las diferencias entre la llamada bilirru-  
bina no conjugada y la conjugada (1).

En la actualidad se están aclarando los mecanismos de la -  
toxicidad por la bilirrubina, los métodos de laboratorio clíni-  
co para identificar a los infantes en riesgo y las alternativas  
de tratamiento de la ictericia neonatal.

Desde las observaciones originales de Cremer y cols. (2), -  
y Franklin en Inglaterra en 1958 (3), así como los estudios rea-  
lizados por Ferreira y cols. (4), en los primeros años de la dé  
cada de 1960, numerosos trabajos han determinado que la fotote-  
rapia disminuye eficazmente los niveles séricos de la bilirrubi  
na. Durante 1968, Lucey y cols. (5), mediante estudios extensos  
con corroboraciones estrictas, despertaron la atención de los -  
pediatras estadounidenses, sobre la importancia de esta forma te  
rapéutica.

Según parece, la bilirrubina absorbe la luz máxima en la -  
banda azul del espectro visible (420-500 nanómetros) con absor-

ción máxima a 460 nanómetros para la ligada a la albúmina y a 440 nanómetros para la no ligada. La irradiación de la bilirrubina con la luz hace que ésta pase de un estado basal a un estado de excitado (\*), del siguiente modo (6):



Hasta hace poco, la opinión más generalizada era que la fototerapia causa fotooxidación o fotodegradación de la bilirrubina hasta formar otros compuestos, como dipirroles, monopirroles que son hidrosolubles. Ahora se cree que la principal reacción debida a la fotoirradiación implica una excitación química de la bilirrubina cerca de la superficie cutánea, lo que da lugar a su isomerización y produce fotobilirrubinas (7). La fotooxidación no desempeña sino un papel secundario. La fotoirradiación suele dar lugar a tres fotoisómeros: la 4E15Z-bilirrubina IX, la 4Z15E-bilirrubina IX y la 4E15E-bilirrubina IX. Las dos pri-

meras son los principales isómeros formados durante la fototerapia, estos isómeros son termodinámicamente menos estables que la bilirrubina IX y pueden reconvertirse fácilmente en bilirrubina natural (4Z15Z-bilirrubina IX) al calentarlos ó irradiarlos con luz de mayor longitud de onda. La disminución de la bilirrubina sérica ante exposiciones lumínicas de lámparas de luz blanca o azul, fluorescentes, representa el efecto neto de los cambios de la bilirrubina, como resultado de la irradiación a partir de la banda azul y a partir de longitudes de ondas más altas (500 nanómetros). Los isómeros así formados atraviesan la membrana plasmática y pasan a la sangre, donde se unen a la albúmina y son transportados a los hepatocitos. Estas fotobilirrubinas solubilizadas en agua no precisan conjugación y se excretan fácilmente por la bilis.

El equipo de fototerapia debe estar constituido por un bastidor de lámina o madera con ocho a 12 lámparas de luz fluorescente, ya sea del tipo luz de día, luz azul, blanca fría ó azul de alta intensidad, que en general tienen la misma efectividad. Entre las lámparas y el niño debe haber una cubierta de plástico que evite al máximo la radiación con luz ultravioleta y la -

distancia a que deben estar del paciente es entre 45 a 55 centímetros. La vida efectiva de las lámparas dependen de múltiples factores y pueden variar de 200 a 400 horas y aunque se recomienda vigilar con determinados aparatos si la radiación es efectiva o no, ésto se puede obviar cambiando dichas lámparas en ese lapso de tiempo (8).

No existe, hasta ahora, lineamientos convenientes para el empleo de la fototerapia, en el tratamiento de la ictericia del recién nacido, sin embargo en la mayoría de los casos las indicaciones son más o menos similares (9,10,11,12,13). Un comité especial para tratar el tema, establecido por la Academia Norteamericana de Ciencias, hizo las siguientes recomendaciones: 1) puede utilizarse la fototerapia en recién nacidos de alto riesgo (ejemplo, prematuros) que alcanzaron un nivel sérico de bilirubinas de 10 mg/100 ml., con el fin de evitar que éste llegue a 15 mg/100 ml., o más, y 2) se puede aplicar el procedimiento a neonatos con concentraciones de bilirrubina que se encuentren entre 15 a 20 mg/100 ml., como medio alternativo para limitar el grado de acumulación de bilirrubinas. No obstante, no puede recurrirse a la fototerapia como sustituto de la exanguineotran



fusión cuando ésta última está indicada (14).

Aunque se acepta en general la eficacia de la fototerapia - para reducir la concentración de la bilirrubina sérica, se han expresado temores sobre las consecuencias a corto y largo plazo de la fotoirradiación. Los efectos colaterales van desde problemas de termorregulación, pasando por trastornos del flujo sanguíneo periférico, pérdida de agua, alteraciones de balance de nutrientes, electrolitos y agua (9,13,15,16), retraso del crecimiento celular y síntesis de DNA (17,18) con destrucción de los cromátides (18), hasta problemas de motilidad intestinal (13,16 19,20).

Algunos autores han encontrado deficiencia de lactasa intestinal durante la fototerapia, Bakken y cols. (21,22), mediante la biopsia intestinal peroral y técnicas histoquímicas, observó ausencia de la actividad de la lactasa en seis neonatos ictericos, sometidos a fototerapia. Estos lactantes presentaban una respuesta hipoglicémica disminuida con la prueba de tolerancia a la lactosa. Durante la fototerapia presentaban diarrea, - cedió al administrárseles una dieta libre del disacárido. Estos hallazgos fueron confirmados por Siasen y cols. (23), en un es-

tudio controlado de 75 recién nacidos. El 80 por ciento de los neonatos ictéricos tratados con fototerapia presentaban anomalías de la prueba de tolerancia a la lactosa, mientras que - esto no ocurría, en el uno por ciento de los lactantes del grupo control. Sisson, propuso la hipótesis de que el mecanismo de la intolerancia a la lactosa de los neonatos tratados con fotorradiación podría deberse a dos mecanismos; el primero, es posible que la luz se transmita a través de la pared abdominal -- hasta la mucosa yeyunal y que interfiera en la biosíntesis de - la lactosa, en su activación o en su degradación. Los estudios que este autor realizó con lechones de una semana, demostraron que la pared abdominal de estos animales transmiten el 25 por - de la luz irradiada sobre la piel del abdomen. Segundo, Bakken demostró que la bilirrubina IX y las fotobilirrubinas pueden le sionar el borde en cepillo y, por lo tanto, interferir en la ag tivación de la lactasa.

Por lo tanto, el propósito del presente estudio es investi gar si la intolerancia a disacáridos es un fenómeno común duran te la fototerapia y si en verdad ocurre una aceleración del --- tránsito intestinal en forma secundaria, ya que esto es de im--

portancia clínica en la decisión del uso de una alimentación libre de disacáridos en los niños que desarrollen diarrea durante la fototerapia, como proponen Bakken y Sisson en sus estudios.

#### M A T E R I A L   Y   M E T O D O S

Se estudiaron 30 recién nacidos de término, eutróficos, -- con ictericia, que ingresaron a los Servicios de Neonatología -- de los Hospitales Pediátricos Villa, Iztapalapa y Legaria dependientes de la Dirección General de Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal, en el lapso comprendido entre el primero de mayo al 31 de agosto de 1986, los cuales fueron manejados con fototerapia.

Fueron excluidos del estudio los recién nacidos que antes del inicio de la fototerapia, presentaban algún tipo de infección, síndrome diarreico de diversas etiologías o bien intolerancia a disacáridos.

A todos los pacientes a su ingreso, se registró el sexo, -- tipo de alimentación antes y durante el manejo con fototerapia, y en cada paciente se efectuó búsqueda de azúcares reductores -- en heces y determinación de pH fecal, mediante tabletas reacti-

vas de clinitest y cintas de billabstix, cada 24 horas durante la exposición a la fototerapia.

Los exámenes de clinitest y billabstix se realizarán inmediatamente después de la toma de la muestra, ya que es sabido que poco después de producirse la evacuación hay fermentación bacteriana que ocasiona descenso del pH y de la concentración de azúcares en las heces, evitando también en todos los pacientes la contaminación urinaria utilizando para ello, bolsitas colectoras de orina.

Por último, se registró el número de evacuaciones que se presentaron durante la exposición a la fototerapia, así como las características de las mismas

## RESULTADOS

De los 30 pacientes estudiados, 12 (40 %) correspondieron al sexo femenino y 18 (60 %) al masculino (Gráfica 1), cuatro estaban siendo alimentados hasta antes de su ingreso al seno materno, y el resto con leche maternizada a dilución normal.

Durante su estancia en el hospital todos fueron alimentados con leche maternizada a dilución normal.

La edad de vida extrauterina al inicio de la exposición a la fototerapia varió de dos a ocho días, con un promedio de cinco días, distribuyéndose como se observa en la gráfica 2.

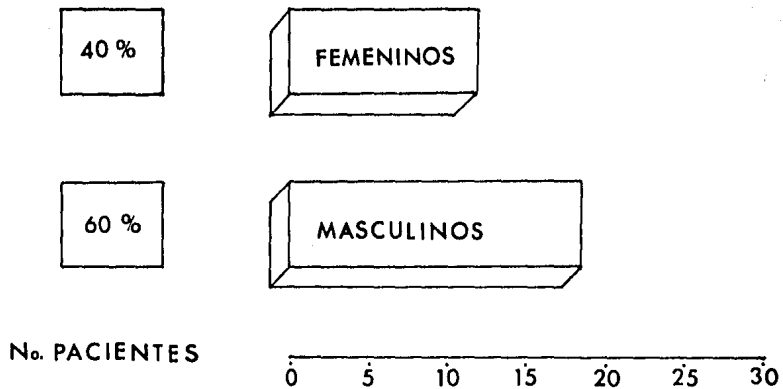
El tiempo de exposición a la fototerapia varió de dos a seis días con un tiempo promedio de cuatro días.

A todos los pacientes se les realizó determinación de bilirrubinas, encontrándose variaciones promedio de 10.5 a 18 mg.-- por 100 ml., para la bilirrubina indirecta y de 0.5 a 3 mg., -- por 100 ml., para la directa.

Se observó un incremento en el número de evacuaciones a partir del segundo día de exposición a la fototerapia, siendo mayor al cuarto día, como se observa en las graficas 3 y 4, pero en ninguno de los pacientes se observó alteración en su estado hídrico.

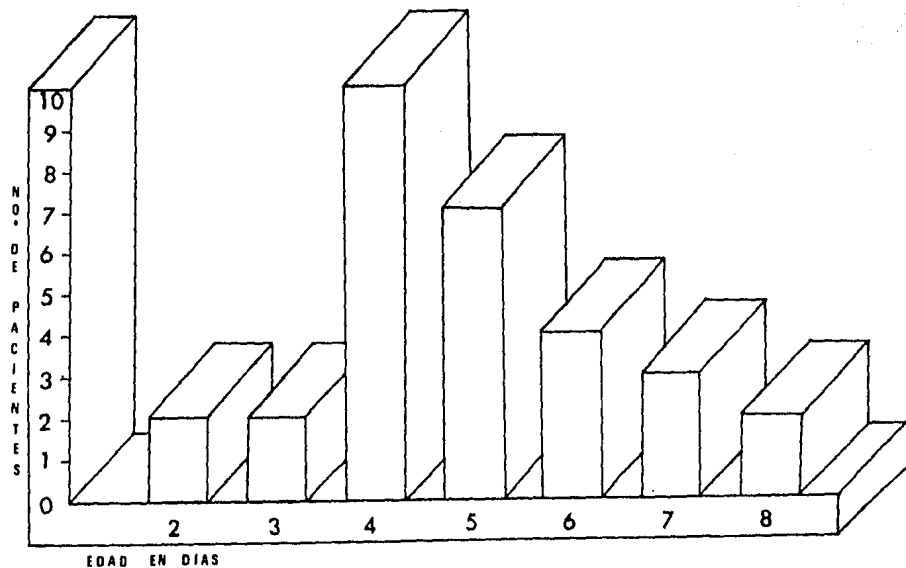
Solo se detectó intolerancia a disacáridos en dos paciente del total (6.6 %), encontrándose reaccion positiva a clinitest, de dos cruces (0.75 %) y pH fecal menor de 6, al tercer día de exposición a la fototerapia, en el resto del grupo en ninguno se detectó presencia de azúcares reductores en heces y el pH fecal fué mayor de 7 (Gráfica 5).

# DISTRIBUCION POR SEXO



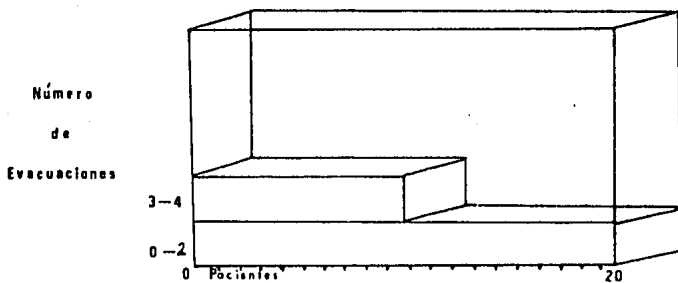
GRAFICA No. 1

## DISTRIBUCION POR EDADES

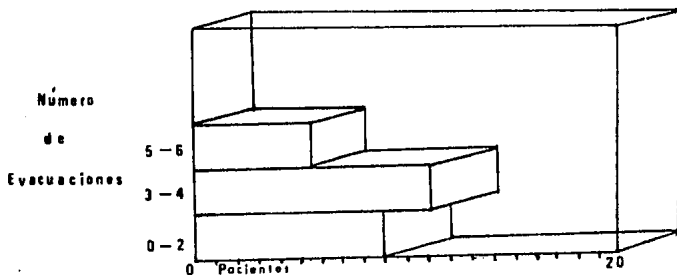


GRAFICA No. 2

# FRECUENCIA DE EVACUACIONES



PRIMER DIA

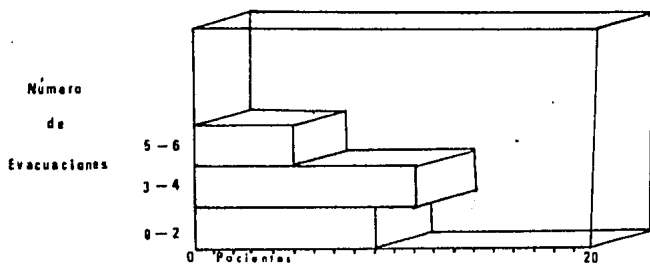


SEGUNDO DIA

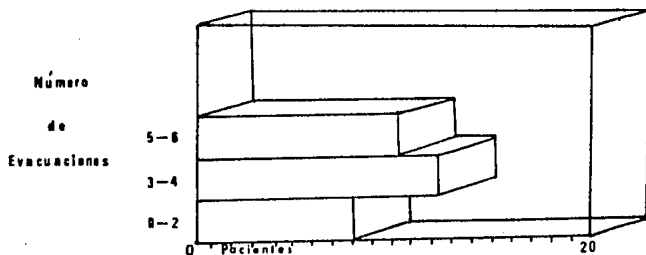
GRAFICA No. 3



# FRECUENCIA DE EVACUACIONES



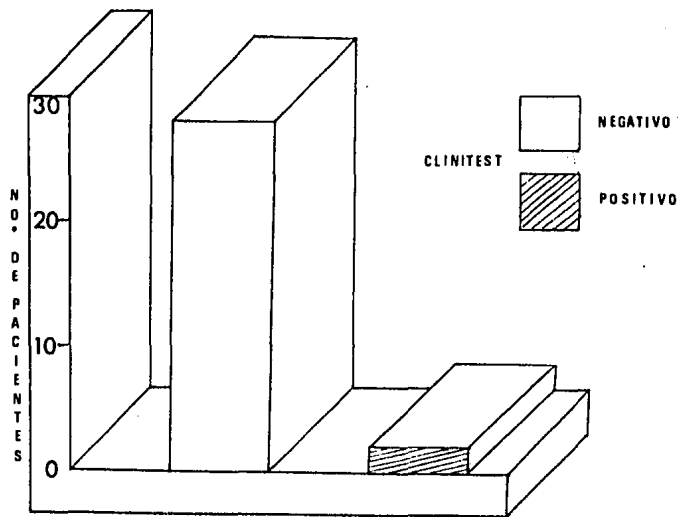
TERCER DIA



CUARTO DIA

GRAFICA No. 4

# DETERMINACION DE CLINITEST



GRAFICA No. 5

## D I S C U S I O N

La digestión y absorción de carbohidratos es altamente específica y existen tres tipos de síndromes de malabsorción de carbohidratos, que han sido descritos: el primero o congénito, el secundario, y el ontogénico (24). El primario o congénito es un síndrome específico de malabsorción relativamente raro. El secundario está usualmente asociado a numerosas enfermedades -- gastrointestinales, como resultado de un daño a la mucosa intestinal, logrando con esto una disminución de la función enzimática, y la tercera entidad, la ontogénica ocurre durante el tiempo en el cual, la actividad de la lactasa está normalmente disminuida, tal como sucede en el periodo neonatal inmediato o en edades más avanzadas, en ciertos grupos étnicos.

La malabsorción de carbohidratos puede ser demostrada, --- cuando existe más de 0.5 por ciento de sustancias reductoras en heces (25,26), más de 0.15 gramos/litro de sustancias reductoras en orina (27), ó cuando el pH fecal disminuye por debajo de seis. La elevación del hidrógeno espirado también es un indicador de - la malabsorción de carbohidratos y aplicarse como prueba indirecta (28).

Algunos autores han encontrado deficiencia de lactasa intestinal, en forma secundaria, durante la fototerapia (21,22,23), - sin embargo en el presente estudio no se encontró una relación - significativa entre la fototerapia y la malabsorción de lactosa, presentandose solamente en dos pacientes del total estudiado, lo cual concuerda con los estudios realizados por Ebbesen y cols. - (29,30), quienes estudiaron 60 recién nacidos de término eutrófi- cos, con ictericia, manejados con fototerapia, encontrandose so- lo uno de ellos con prueba anormal de tolerancia a la lactosa, - así mismo Bujanover y cols. (31), estudiaron 59 neonatos, 29 de ellos sanos y 30 con ictericia manejados con fototerapia, a los cuales se les practicó la prueba de espiración de hidrógeno, --- siendo positiva en 10 del grupo control y cinco de los ictericos concluyendo con esto que la malabsorción de lactosa no es fre--- cuente durante la fototerapia.

Por otra parte, se apreció en el estudio, el aumento del -- número de evacuaciones, durante el tiempo de exposición a la fo- tototerapia, lo cual implica probablemente un aumento en el tránsi- to intestinal, que concuerda con los estudios realizados por o-- tros investigadores (21,22,23,29,30,31), sin embargo esto puede

deberse a un efecto directo de tipo irritativo de los productos de fotodegradación de la bilirrubina sobre la mucosa intestinal que a la de una deficiencia transitoria de la lactasa (29,30,31)

Es posible que la disminución en el tiempo del tránsito intestinal promueva la extracción rápida de la bilirrubina no conjugada y las fotobilirrubinas del intestino y reduzca la circulación enterohepática de la bilirrubina, con lo que contribuiría a la eficacia global de la fototerapia para reducir los valores séricos de bilirrubinas.

Sin embargo, aún cuando tal vez no se aclare nunca la incidencia exacta de los cambios en las características y número de evacuaciones durante la fototerapia, sigue existiendo el hecho de que algunos lactantes necesiten ser valorados meticulosamente en sus requerimientos de líquidos y calorías durante esta forma de tratamiento, y que la emisión frecuentes de las heces laxas y verdosas no es una contraindicación importante de el manejo con fototerapia.

## CONCLUSIONES

- 1.- La presencia de intolerancia a disacáridos no es común

durante la fototerapia.

- 2.- Que existe un aumento en el número de evacuaciones durante el tiempo de exposición a la fototerapia, incrementándose a partir del segundo día del manejo.
- 3.- Que no es necesario el uso de una dieta libre de disacáridos en el manejo de pacientes que presenten evacuaciones acuadas y frecuentes durante la fototerapia, y no es contraindicación de ésta forma de tratamiento.
- 4.- Que los resultados obtenidos en el presente estudio, concuerdan con reportes previos, en que se demuestra que la intolerancia a disacáridos no es una causa frecuente del aumento del tránsito intestinal, manifestado por evacuaciones disminuidas en consistencia y aumento de la frecuencia de las mismas.

## B I B L I O G R A F I A

- 1 ). Stern L: Metabolismo de la bilirrubina y su relación con la ictericia nuclear. *Anales Nestle* 1984; 42: 30-36.
- 2 ). Cremer RJ, Perryman PW, Richards PH: Influence of light on the hyperbilirrubinemia of infants. *Lancet* 1958; 1 : 1094.
- 3 ). Franklin AW: Influence of light on the hyperbilirrubinemia of infants. *Lancet* 1958; 1 : 1227.
- 4 ). Ferreira MC, Berezin A, Barbieri D, Larrubia NM: Superillumination in the treatment of hyperbilirrubinemia in the newborn. *Rev Ass Med Brasil* 1960; 6 : 201.
- 5 ). Lucey J, Ferreiro M, Hewitt J: Prevention of hyperbilirrubinemia of prematurity by phototherapy. *Pediatrics* 1968; 41 : 1047.
- 6 ). MC Donagh AF: The role of singlet oxygen in the bilirrubin photoxidation. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 44 : 1306-11.
- 7 ). Cohen AN, Ostrow JD: New concepts in phototherapy: Photoisomerization of bilirrubin IX and potential toxic effects of light. *Pediatrics* 1980; 65 : 740-50.
- 8 ). Vargas OA, Jasso GL: Fototerapia: Conceptos actuales. -- *Bol Med Infant Mex* 1984; 41 : 7-14.
- 9 ). Odell GB: Neonatal hyperbilirrubinemia. New York, Editorial Grune y Stratton, 1980; 131.

- 10). Jasso GL: Hiperbilirrubinemia en el neonato. En Arellano PM ed: Cuidados intensivos en pediatría 2a. ed. México: - Interamericana, 1981 : 180-90.
- 11). Jasso GL: Neonatología práctica. México: El Manual Moderno, 1980 : 77.
- 12). Cashore WJ, Stern L: Tratamiento de la hiperbilirrubinemia. *Pediatr Clin North Am* 1984; 2 : 253-71.
- 13). Poland LR, Orea MC: Hiperbilirrubinemia neonatal. En: -- Klaus HM, Fanaroff A eds: Asistencia del recién nacido de alto riesgo. 2a ed. México: Panamericana, 1981: 252-74.
- 14). Cashore WJ, Stern L: Neonatal hyperbilirrubinemia. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29 : 1191-1217.
- 15). Drew JH, Marriage KJ, Bayle VV, Bajraszewski E, McNamara JM: Phototherapy. Short an long term complications. *Arch - Dis Child* 1976; 51 : 454-58.
- 16). Wu PK: Aspectos nutricionales del metabolismo de la bilirrubina y de la fototerapia. En: Lebenthal E ed: Gastroenrología y nutrición en pediatría. México: Salvat 1984 : - 703-13.
- 17). Speck WT, Chen CC, Rosenkranz HS: In vitro studies of effects of light an riboflavin on DNA an HeLa Cells. *Pediatrs Res* 1975; 9 : 150-53.
- 18). Speck WT, Rosenkranz HS: Intracellular DNA-modifying activity of phototherapy lights. *Pediatrs Res* 1976; 10 : 553-555.



- 19). Rubaltelli FF, Largojulli G: Effect of light exposure on gut transit time in jaundiced newborn. Acta Paediatr -- Scand 1973; 62 : 146.
- 20). Wu PK, Lim RC, Hodgman JE, Kokosky MJ, Tberg AJ: Effect of phototherapy in prterm on growth in the neonatal period. J Paediatr 1974; 85 : 563.
- 21). Bakken AF: Intestinal lactase deficiency as a factor in the diarrhoea of light treated jaundiced infants. N -- Engl J Med 1976; 294 : 615.
- 22). Bakken AF: Temporary intestinal lactase deficiency in - light treated jaundiced infants. Acta Paediatr Scand -- 1977 66 : 91.
- 23). Sisson RT: In Ross Clinical Research Conference: Low -- Birth Weight Infants Fed Isomil, Sarasota Fla 1979: 101.
- 24). Lifshitz F: Carbohydrate problems in paediatrics gastroenterology. Clin Gastroenterol 1977; 6 : 415-29.
- 25). Davidson AGF, Muelleinger M: Reducing substances in neonatal stool detected by Clinitest. Pediatrics 1970; 46: 632-35.
- 26). Whyte RK, Homer R, Pennuck CA: Faecal excretion of oligosaccharides and other carbohydrates in normal neonates. Arch Dis Child 1978; 53 : 914-15.
- 27). Hawarthe JC, McCredie D: Chromatographic separation of reducing sugars in the urines of newborn babies. Arch - Dis Child 1976; 51 : 189-90.

- 28). MacClean WC Jr, Fink BB, Shoeller DA et al: Lactose assimilation by full-term infants: Relation of (C) and H<sub>2</sub> -- breath test with fecal (C) excretion. Pediatrics Res --- 1983; 17 : 629.
- 29). Ebbesen F, Edelsten D, Hertel J: Gut transit time and -- lactose malabsorption during phototherapy. I. A study using lactose free human mature milk. Acta Paediatr Scand 1980; 69 : 65-8.
- 30). Ebbesen F, Edelsten D, Hertel J: Gut transit time and -- lactose malabsorption during phototherapy. II, A study using raw milk from the mothers of the infants. Acta Paediatr Scand 1980; 69 : 69-71.
- 31). Bujanover Y, Swartz G, Milbauer B, Peled Y: Lactose malabsorption is not a cause of diarrhea during phototherapy. J Paediatr Gastroenterol Nutr 1985; 4 : 196-8.