



11237
119
201

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
UNIDAD DE PEDIATRIA

**INCIDENCIA DE ICTERICIA POR SENO MATERNO
EN LA UNIDAD DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA
P R E S E N T A
DRA. CARMEN MORALES VIVAS

ASESORES: DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO
JEFE DE TERAPIA NEONATAL

DRA. MARIA DE LOS ANGELES TAVERA DOMINGUEZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEONATOLOGIA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



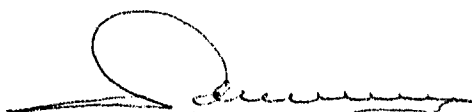
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**INCIDENCIA DE ICTERICIA POR SENO MATERNO
EN LA UNIDAD DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO**



DR. LUIS EMILIO SALMON RODRIGUEZ.

JEFE DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA Y

PROFR. TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO

DR. RAUL ROMERO CABELLO

SUBDIRECTOR DE INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

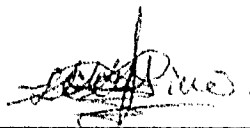


DIRECCION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION CIENTIFICA

DR. S. BERNAL SAHAGUN

JEFE DE ENSEÑANZA DE POSGRADO



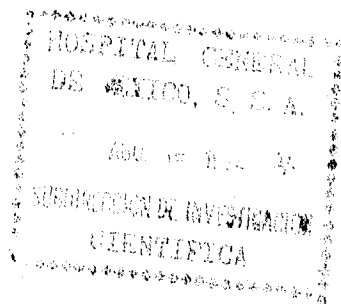


DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO

JEFE DEL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

DRA. MARIA DE LOS ANGELES TAVERA DOMINGUEZ.

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEONATOLOGIA



A MIS PADRES

A quienes admiro y respeto dedico mi tesis, en respuesta al esfuerzo y apoyo que siempre me mostraron, ya que gracias a esto y al deseo de superación logré llegar al final de la meta

A MIS HERMANOS Y HERMANAS.

Por la ayuda que de ellos siempre recibí, haciendo posible obtener el éxito deseado

Muy en especial a Jerónimo, quien siempre me enseñó que con constancia y perseverancia se logran las metas.

A MIS PROFESORES

Por el empeño que tuvieron en fomentar el hábito de estudio y dedicación, siempre encaminados al cuidado del paciente como objetivo principal

*AL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.
UNIDAD DE PEDIATRIA*

Por albergarme durante 3 años en los cuales me permitió capacitarme, haciendo uso de sus recursos para formarme como Médico Pediatra.

A MIS PACIENTES

A todos aquellos pequeños que formaron un eslabón más en mi formación, ya que sin ellos no hubiera sido posible la culminación de mi profesión

CONTENIDO

I. INTRODUCCION	1
II. MARCO TEORICO	4
1. METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA	5
1.a. PRODUCCION DE BILIRRUBINA	5
1.b. TRANSPORTE, CAPTACION, CONJUGACION Y EXCRECION DE LA BILIRRUBINA	7
2. ICTERICIA FISIOLÓGICA	9
3. SINDROME DE ICTERICIA DE LA LACTANCIA	10
4. SINDROME DE ICTERICIA POR LECHE MATERNA	12
5. MECANISMOS ETIOLÓGICOS	13
6. TRATAMIENTO DEL SINDROME DE ICTERIA POR LECHE MATERNA	15
III. OBJETIVOS	17
IV. MATERIAL Y METODOS	18
V. CRITERIOS DE INCLUSION	19
VI. CRITERIOS DE EXCLUSION	20
VII. RESULTADOS	21
VIII. CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFIA	40

I. INTRODUCCION

Se ha reconocido la relación entre la lactancia y la ictericia. Haciendo una clara división entre ictericia patológica e ictericia fisiológica.

Las características clásicas de la ictericia patológica incluye ⁽¹⁾.

- 1.- Ictericia clínica durante las primeras 24 hrs. de vida.*
- 2.- Aumento en la concentración total de bilirrubina sérica de más de 5 mg/100 dl en recién nacido de término por día.*
- 3.- Una concentración total de bilirrubina sérica por encima de 12.9 mg/100 dl, en el recién nacido de término o más de 15 mg/100 ml en los recién nacidos prematuros.*
- 4.- Bilirrubina directa mayor de 1.5 a 2 mg/100 ml en el suero.*
- 5.- La ictericia clínica que continúa después de la primera semana de vida (2 semanas en el prematuro).*

En investigaciones realizadas a mediados de los años sesenta hasta los años setenta indicaron que no había relación, pero varios estudios realizados en 1974-1986 demostraron claramente una relación concreta entre la lactancia y el aumento en el nivel de la bilirrubina ⁽²⁾. La controversia comienza con los siguientes temas: edad cuando comienza la ictericia, la frecuencia de la alimentación, el uso de suplementos y la regularidad de alimentación del niño.

La ictericia relacionada con la lactancia puede ser dividida en dos síndromes bien diferenciados, pero que en ciertas oportunidades pueden coincidir: La ictericia de inicio precoz y la de inicio tardío ⁽³⁾.

La ictericia de inicio precoz que ocurre dentro de los primeros 3-4 días de vida, también llamada ictericia fisiológica exagerada, e ictericia de amamantamiento.

La ictericia de inicio tardío que ocurre hacia el fin de la primera semana, se llama el síndrome clásico de la leche materna.

En un estudio realizado en 1986 se observaron 2000 recién nacidos a término. De esos niños 3% tuvo hiperbilirrubinemia ideopática de más de 12.9 miligramos/100 dl, de este 3%, 83% fueron amamantados, siendo estos niños normales, sanos y vigorosos sin mostrar otra causa de ictericia. En el recién nacido alimentado con fórmula un nivel mayor de 12.9 mg/100 ml se considera patológico. No obstante en un niño amamantado la

hiperbilirrubinemia no se considera patológica hasta ser mayor de 15.5 mg/100 ml. La condición es que los recién nacidos sean saludables, fuertes y de término ⁽⁴⁾

Un factor relacionado con los niveles de bilirrubina en recién nacidos amamantados es la administración de solución glucosada. Al menos 5 estudios diferentes han demostrado que el uso de agua glucosada tiene como consecuencia los mismos niveles o superiores de bilirrubinas si se compara con la leche materna exclusiva.

Un segundo factor relacionado con la ictericia es la frecuencia de mamadas. En 1982 se demostró que una mayor frecuencia de mamadas se correlacionaba con niveles inferiores de bilirrubinas ⁽¹⁾.

Un tercer factor que ha sido demostrado (1985) es que el mayor peso fecal está relacionado con niveles inferiores de bilirrubinas (5).

Las medidas preventivas para la ictericia del amamantamiento son:

- 1.- Mamadas frecuentes día y noche 8-12 o más en cada 24 hrs.
- 2.- Lactancia eficaz de ambos lados durante un período suficiente.
- 3.- Vigilar la regularidad de las evacuaciones intestinales.
- 4.- Prohibir líquidos complementarios o suplementarios.

El síndrome de la ictericia de la leche materna, se caracteriza por los siguientes rasgos:

- 1.- Prevalencia menor del 1% de recién nacidos de término y amamantados.
- 2.- Aparece hacia el final de la primera semana de vida.
- 3.- Alcanza el punto máximo entre 5 - 15 días de vida.
- 4.- Persiste de 3 semanas a 3 meses.
- 5.- Cuando la ictericia continúa sin interrupción, la concentración de bilirrubinas se normaliza lentamente.
- 6.- La interrupción breve de la lactancia resulta en una disminución significativa del nivel de bilirrubina.
- 7.- Al continuar amamantando el nivel aumenta pero no alcanza el nivel anterior.

La teoría más reciente que explica la hiperbilirrubinemia indirecta y persistente en el niño amamantado es presentada en el trabajo de Gourley (1986), esta basada en 34 niños amamantados y 15 alimentados con fórmula, detectó aumentos en niveles de beta glucoronidasa en la leche materna, igual que el excremento de los niños entre los que tenían los niveles más altos de bilirrubina. La beta-glucoronidasa dentro del intestino sirve para separar la bilirrubina conjugada y permite una mayor circulación entero-hepática (6).

En la actualidad esta es la mejor explicación del síndrome de la ictericia materna, encontrándose otras teorías como son:

1.- El metabolismo de la progesterona posiblemente disminuye la excreción hepática de la bilirrubina conjugada.

2.- Los ácidos grasos de cadenas largas y no esterificados inhiben la glucoronil transferasa.

3.- La lipasa libera los ácidos grasos libres para inhibir la glucoronil transferasa.

El manejo del síndrome de la ictericia de la leche materna varía con la filosofía, la experiencia y el juicio del profesional.

A continuación se exponen puntos para un manejo de este síndrome:

1.- Excluir otras causas comunes de ictericia.

2.- Cuando la bilirrubina es mayor de 20 mg/100 ml, interrumpir la lactancia por 24 a 48 hrs (la madre debe continuar extrayéndose la leche).

3.- No es necesario interrumpir la lactancia para hacer un diagnóstico cuando la bilirrubina es mayor de 20 mg/100 ml (3).

II. MARCO TEORICO.

La ictericia es el problema más común en el periodo neonatal esta es condicionada cuando el hígado no puede eliminar suficiente bilirrubina del plasma.

La ictericia fisiológica en el neonato humano se desarrolla como resultado de deficiencias transitorias en la captación de bilirrubina hepática, transporte intracelular y mecanismos de conjugación, compuestos por la circulación enterohepática del pigmento, que disminuye gradualmente después del nacimiento ⁽⁷⁾.

La producción de bilirrubina en el ser humano se verifica de manera predominante a través de la vía catabólica del Hem. Bajo condiciones normales, cerca de 80 a 90% de la bilirrubina se produce por la descomposición del Hem, derivado de eritrocitos caducos. En los padecimientos asociados con una ictericia neonatal muy manifiesta, como la hemólisis, una producción aun mayor del pigmento biliar se origina en el recambio del hem eritropoyético ⁽⁸⁾.

El problema es la formación excesiva de bilirrubina o su captación o conjugación limitadas, aparece bilirrubina conjugada en la sangre. Cuando se altera la excreción de glucoronido de bilirrubina, se acumulan en el plasma las fracciones conjugadas de monoglucoronido y diglucoronido debido a su solubilidad, también aparece en la orina. Se identifica una forma adicional de bilirrubina de reacción directa que se une a la albúmina, esta cuarta fracción o bilirrubina Delta reacciona en forma directa con el diazoreactivo y se une en forma covalente a la albúmina para formar una biliproteína, esta unión covalente a la albúmina impide la filtración por el glomérulo y la bilirrubina Delta no aparece en la orina ⁽⁹⁾.

En la gran mayoría de neonatos ictericos sólo se encuentra bilirrubina no conjugada en la sangre y la acumulada se distribuye con la circulación por todo el organismo y causa la ictericia clínica. Se cree que para atravesar las barreras de las membranas celulares, la bilirrubina debe estar libre o disociada de su unión con albúminas. La bilirrubina también se une con membranas biológicas, lípidos mitocondriales y con la membrana lipídica mitocondrial ⁽¹⁰⁾.

1. METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA.

la bilirrubina es el producto final del catabolismo del HEM, cuya fuente principal es la hemoglobina circulante. La formación de bilirrubina a partir de la hemoglobina implica la remoción del hierro y de las fracciones protéicas seguida de un proceso oxidativo, en el cual se abre el puente Alfa Meteno del anillo porfirínico HEM y se forma monóxido de carbono y biliverdina. Esta oxidación es catabolizada por la enzima microsomal HEM oxigenasa. La biliverdina es reducida a bilirrubina por la reductasa de la biliverdina dependiente del NADPH. A causa de que deriva de la ruptura a nivel de la posición alfa del anillo HEM de la ferroporfirina IX, El producto así formado se conoce como bilirrubina IX. En la bilis humana también se encuentran trazas de otros isómeros de la bilirrubina IX B, IX, IX.

La bilirrubina puede ser detectada en el líquido amniótico anormal después de las 12 semanas de gestación, pero desaparece entre las 36 y 37 semanas. EN presencia de hiperbilirrubinemia fetal se observan niveles elevados de bilirrubina en el líquido amniótico y pueden utilizarse para predecir la severidad de la enfermedad hemolítica RH (11)

1.a. PRODUCCION DE BILIRRUBINA.

La destrucción normal de eritrocitos circulantes representa alrededor del 75% de la producción diaria de la bilirrubina en el recién nacido normal y los eritrocitos viejos son extraídos y destruidos por el sistema retículo endotelial, en donde la hemoglobina es catabolizada y convertida en bilirrubina, de tal manera que 1 gr de hemoglobina catabolizada produce 35 mg de bilirrubina (12).

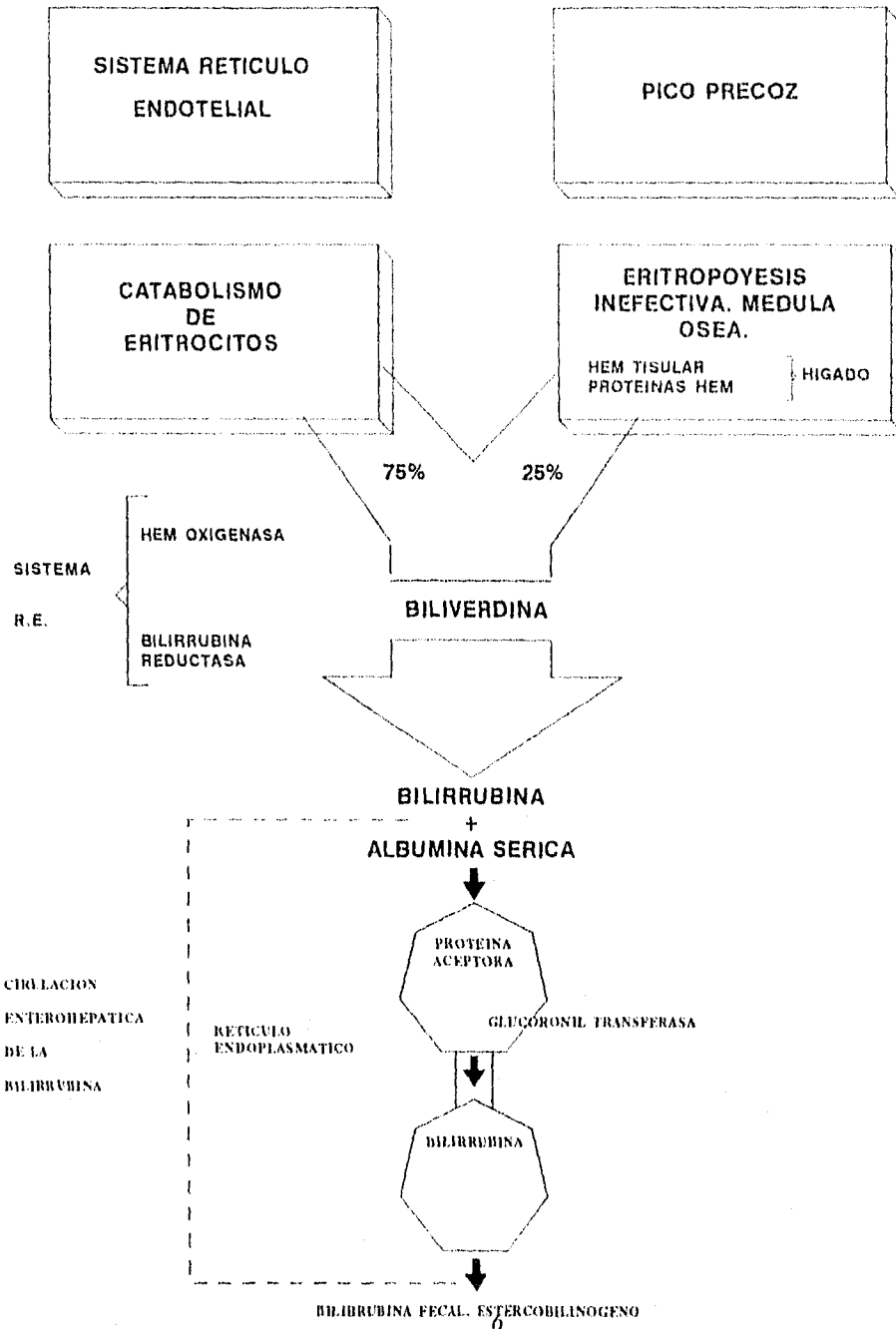
En la producción diaria de bilirrubina en el recién nacido aproximadamente en el 25%, proviene de otras fuentes diferentes a la destrucción eritrocitaria, esta bilirrubina consiste en dos componentes principales:

1.- Un componente no eritropoyético resultante del recambio de la proteína HEM no hemoglobínica y de HEM libre, principalmente en el hígado.

2.- Un componente eritropoyético originado en forma primaria en la eritropoyesis inefectiva y la destrucción de precursores eritrocitarios inmaduros en la médula ósea poco tiempo después de su liberación de la circulación (13).

ESQUEMA 1

METABOLISMO NEONATAL DEL PIGMENTO BILIAR



1.b. TRANSPORTE CAPTACION CONJUGACION Y EXCRECION DE LA BILIRRUBINA.

Cuando la bilirrubina abandona el sistema retículo endotelial es transportada en el plasma y se une con firmeza a la albúmina. Las células parenquimatosas hepáticas tienen una capacidad selectiva y muy eficiente para extraer la bilirrubina no conjugada en el plasma. Cuando el complejo bilirrubina albúmina alcanza la membrana plasmática del hepatocito, un porcentaje de la bilirrubina, pero no la albúmina es transferido a través de la membrana celular hacia el hepatocito, en donde se une a proteínas solubles. La transferencia de bilirrubina desde el plasma hacia el hepatocito está mediada, tal vez por transportadores. En el interior de la célula, la bilirrubina se une primordialmente a la ligandina y en menor medida a otras glutatión S transferasas y proteínas Z, la mayor parte de la bilirrubina que ingresa al hepatocito es conjugada y excretada en la bilis⁽¹⁴⁾. Esto se relaciona con el hecho de que en presencia de citosol hepático de ligandina fija bilirrubina, mientras que la albúmina no lo hace.

Debido a su conformación unida al hidrógeno la bilirrubina no conjugada es no polar e insoluble en soluciones acuosas a Ph 7.4 y debe ser convertida a su conjugado hidrosoluble, antes de ser excretada. Esto se logra cuando la bilirrubina se combina enzimáticamente con un azúcar, el ácido glucorónico produciendo un nuevo pigmento más hidrosoluble y con suficiente polaridad para ser excretado en la bilis o filtrado por el riñón.

La esterificación con ácido glucorónico conduce a la formación de uno de los isómeros de monoglucoronidos de bilirrubina o diglucorónico. La formación del monoglucoronido está catalizada por la enzima hepática UDP-glucuroniltransferasa, localizada primariamente en el retículo endoplásmico granular y liso⁽¹⁵⁾.

Después de la conjugación la bilirrubina es excretada con rapidez hacia los canalículos biliares por el hepatocito, un proceso que requiere trabajo metabólico para el transporte activo de bilirrubina a través de un gran gradiente de concentración.

Una vez que se encuentra en el intestino delgado la bilirrubina conjugada no es absorbida. En el adulto la mayor parte es reducida a estercobilina por las bacterias y un porcentaje insignificante es hidrolizado a bilirrubina no conjugada y reabsorbido a través de la circulación enterohepática.

Las mediciones de monóxido de carbono producido en cantidades equimolares con la bilirrubina demuestra que el recién nacido normal produce en promedio 8-10 mg/Kg de bilirrubina por día⁽¹⁶⁾. El recién nacido posee un volumen eritrocitario circulante más elevado, una vida media eritrocitaria más corta y un pico temprano de bilirrubina marcada muy superior. La producción de bilirrubina disminuye, con la edad postnatal creciente, pero a las 2 semanas de vida continua siendo casi dos veces más elevada que los niveles en el adulto.

Los niños tienen menos bacterias en el intestino delgado y mayor actividad de la enzima desconjugante β -glucuronidasa. Como resultado la bilirrubina conjugada, que no es reabsorbida no es convertida a urobilina, pero es hidrolisada a bilirrubina no conjugada, que es reabsorbida con posterioridad aumentando la carga de bilirrubina en un hígado ya sobrecargado.

3. ICTERICIA FISIOLÓGICA.

Se define como ictericia fisiológica a la que se presenta en el recién nacido de término, con concentraciones séricas de bilirrubina no conjugada superior a 2 mg/dl, durante la primera semana de vida. Presentando un cuadro de 3 fases donde uno la bilirrubina sérica aumenta hasta alrededor de 6 mg/dl en el día tres, luego disminuye a 3 mg/dl en el día quinto. En la fase dos las concentraciones séricas de bilirrubina se mantiene entre dos y tres mg/dl durante tres días aproximadamente, disminuyendo con lentitud hasta niveles normales alrededor de los 11 a 12 días de vida.

La ictericia puede ser secundaria a:

1).- Aumento de la carga de bilirrubina en la célula hepática incluyendo la aportada por la circulación enterohepática.

2).- Disminución de la capacidad del hígado para extraer la bilirrubina del plasma como resultado de la captación, conjugación o excreción defectuosa⁽¹⁷⁾.

4. SINDROME DE ICTERICIA DE LA LACTANCIA.

El aumento ulterior de concentración de bilirrubina no conjugada empieza inmediatamente después del nacimiento, y aumenta hasta un máximo de aproximadamente 6.0 mg/dl al tercer día de la vida, que suele disminuir rápidamente hasta aproximadamente 2-3 mg/dl, al sexto día alcanzando valores de 1 mg/dl al cabo de 11 a 14 días de vida ⁽¹⁸⁾.

Recientemente estudios en neonatos sobre la relación entre lactancia e ictericia se han enfocado en el ingreso calórico, la frecuencia de las mamadas, y los suplementos de agua y leche, demostrando que los neonatos que tomaban leche materna tenían una tendencia triple a presentar concentraciones de bilirrubinas séricas mayores de 10 mg/dl, en comparación con los que tomaban biberón ⁽¹⁹⁾.

Además los que tomaban el pecho y también agua glucosada presentaban no sólo la frecuencia máxima de ictericia intensa, sino también el ingreso más bajo de leche humana, llegando a la conclusión de que el aumento de ingreso de agua disminuía la producción de leche materna y de ingreso de leche por el niño aumentando la ictericia durante la primer semana de vida.

En el estudio de complementos de agua para lactantes que tomaban el pecho, de Carvalho, Hall y Harvey no observaron diferencia alguna ni en la concentración máxima de bilirrubina. La deshidratación no parece intervenir en el exceso de ictericia del lactante ⁽²⁰⁾.

En un trabajo estudiando 55 lactantes se valora si los niños que maman tienen aumentada la ictericia fisiológica, y si esto guarda relación con la frecuencia de las mamadas. Estos lactantes se alimentaron, en promedio 10.1 veces al día y al tercer día tenían concentraciones séricas medias de bilirrubina de 6.5 +- 4.0 mg/dl; los que se alimentaban en promedio 6.8 veces al día tenían concentraciones séricas medias de bilirrubina de 9.3 +- 3.5 mg/dl. Quienes mamaban en promedio 12 veces al día, tenían concentraciones séricas de bilirrubina de solamente 5 mg/dl, mientras que aquellos que sólo mamaban seis veces al día tenían concentraciones de aproximadamente 11 mg/dl. Ninguno de estos sujetos recibió ni agua ni suplementos de fórmula alguna, y las pérdidas de peso fueron idénticas en los grupos que se alimentaban con frecuencia y en los grupos que se alimentaban rara vez. Estos autores sugieren que la frecuencia de la alimentación, más bien que el volumen de leche o de agua, puede ser el factor crítico que establezca las concentraciones séricas de bilirrubina. El volumen de leche, y la frecuencia de las mamadas son fenómenos relacionados entre sí; por tanto, ambos pueden influir en las concentraciones séricas de bilirrubinas ⁽²¹⁾.

Otro factor relacionado con la frecuencia de las tomas de alimento es la frecuencia y el volumen de las deposiciones. Se ha observado que en lactantes que se amamantan

y los que toman fórmula difieren en el volumen y frecuencia de las eliminaciones fecales. Cuando la frecuencia de las deposiciones y el volumen de las mismas aumentan disminuyendo las concentraciones séricas de bilirrubina.

En un grupo de 24 neonatos alimentados exclusivamente al pecho y 13 que tomaban fórmula, estos últimos eliminaban más heces, excretaban más bilirrubina y tenían valores séricos de bilirrubina más bajos que los que tomaban leche materna. Entre los lactantes aquellos que vaciaban con más frecuencia el intestino también tenían mayor eliminación de bilirrubina fecal y concentraciones más bajas de bilirrubina sérica. De acuerdo a estas investigaciones se concreta que la iniciación temprana y más frecuente de las tomas de alimento pueden aumentar las heces y en consecuencia la eliminación de la bilirrubina (22)

5. SINDROME DE ICTERICIA POR LECHE MATERNA.

La ictericia por leche materna raramente se observa antes del final de la primera semana de vida. Este se caracteriza por concentraciones séricas crecientes de bilirrubina, que aumenta en forma progresiva desde alrededor del cuarto día de vida y alcanza un nivel máximo de bilirrubina no conjugada de 10 a 30 mg/dl alrededor de los 10 a 15 días de vida. Si el amamantamiento continúa, los niveles elevados pueden persistir durante 4-10 días y luego disminuyen con lentitud, alcanzando valores normales entre las 3-12 semanas de edad.

En algunos sujetos las concentraciones séricas de bilirrubina se normalizan al final de la tercera semana de vida, en otros pueden persistir ictericia visible hasta el segundo o tercer mes de vida. Una breve interrupción (24-48 hrs) de la lactancia y la alimentación o utilizando una fórmula logra una caída más rápida de bilirrubina sérica. Sin embargo incluso sin interrumpir la lactancia las concentraciones séricas de bilirrubinas acaban normalizándose.

Es importante distinguir entre el síndrome de ictericia por leche materna y otras causas de hiperbilirrubinemia no conjugada en el neonato. Estas causas incluyen varios tipos de enfermedad hemolítica, hipotiroidismo, diabetes materna, deficiencias heredadas de glucoroniltransferasa hepática (tipo 1, tipo 2), hiperbilirrubinemia neonatal familiar pasajera, obstrucción intestinal

El diagnóstico de síndrome de ictericia por leche materna se diagnostica básicamente al excluir otras etiologías, en un lactante que no se desarrollo bien y por su evolución cronológica.

Valorando el incremento de peso en las primeras semanas de vida, frecuencia y duración de las mamadas, valoración del tipo de succión que efectúa el niño, además hay que hacer un estudio completo de sangre, incluyendo determinaciones de bilirrubina sérica conjugada (de reacción directa), reticulocitos.

Se ha hablado mucho de la relación que guarda la interrupción de la lactancia en lactantes con el síndrome de ictericia por leche materna, donde las concentraciones séricas de bilirrubina suelen disminuir en plazo de 24 hrs, frecuentemente cayendo a la mitad de su valor original en tres días. Cuando vuelve a instalarse la lactancia, la concentración sérica de bilirrubina suele aumentar de 1 a 3 mg/dl, en plazo aproximado de dos días, sigue en meseta durante varios días, disminuyendo poco a poco. También se ha observado una disminución similar sin interrumpir la lactancia.

6. MECANISMOS ETIOLOGICOS.

Desde 1960 se han presentado varias hipótesis para explicar cómo la alimentación de leche materna guarda relación con la ictericia. Los factores considerados incluyen glucoroniltransferasa inhibida, aumento de concentraciones de ácidos grasos libres y aumento de la absorción entérica de bilirrubina no conjugada.

A principios de 1993, Arias, Gartner y colaboradores señalaron que la leche de las madres cuyos hijos desarrollaron el síndrome de ictericia por leche materna, inhibían la enzima que conjuga la bilirrubina, o sea la glucoroniltransferasa. Sus estudios revelaron que la inhibición de la conjugación in vitro era mayor de 50% en la leche de madres de lactantes con este síndrome, en comparación con menos del 50% en la leche de madres de neonatos normales. Estas observaciones fueron confirmadas por Arthur, Bevan y Holton.

Arias y colaboradores identificaron después un metabolito esteroide de la progesterona (pregnano-3 alfa, 20 betadiol), en la leche icterógena, pero no en la leche de niños normales.

Krauer-Mayer y colaboradores, y Severia y colaboradores, han confirmado la presencia del isómero anormal en la leche de madres con lactantes ictericos, y la inhibición de glucoroniltransferasa por el esteroide y la leche in vitro. Sin embargo, Murphy y colaboradores no pudieron comprobar la presencia de pregnandiol en la leche de las 10 mujeres cuyos hijos tenían el síndrome.⁽²³⁾ Cuando los investigadores señalaron que la leche materna en criaturas con síndrome de ictericia por leche de presentación tardía contenía concentraciones elevadas de ácidos grasos no esterificados (libres) que inhibían in vitro la glucoroniltransferasa hepática. Después de refrigeración, estas leches aumentaban la capacidad inhibitoria de conjugación hepática.⁽²⁴⁾

Ácidos grasos saturados y no saturados de cadena media fueron intensamente inhibidores de la actividad de glucoroniltransferasa in vitro, en contraste con los ácidos grasos saturados de cadena larga (esteáricos) no inhibidores.⁽²⁵⁾ Es posible que sea el aumento de actividad de lipasa en la leche de madres con criaturas que tienen el síndrome el que provoque los aumentos de ácidos grasos libres y la consiguiente hiperbilirrubinemia.

Uno o más defectos en la síntesis del metabolismo, y transporte de bilirrubina, puede explicar la hiperbilirrubinemia no conjugada. Si la síntesis de bilirrubina aumenta por hemólisis o por incrementarse el recambio de otras proteínas HEM (precursores de eritrocitos, citocromos o mioglobina a consecuencia de ingestión de leche humana anormal) puede producirse ictericia por leche humana. Meyer y colaboradores midieron y compararon las concentraciones de carboxihemoglobina en muestras de sangre de neonatos de dos semanas de edad que tomaban el pecho, y de lactantes que tomaban

fórmula. No observaron diferencias entre los dos grupos, el grupo que lactaba tenía valores medios de bilirrubina en suero dobles que el grupo que tomaba fórmula. ⁽²⁶⁾

La inhibición de la conjugación hepática de bilirrubina, posiblemente relacionado con la presencia de un factor en la leche humana, es la base de las explicaciones ofrecidas para la ictericia por leche, sobre todo las que se relacionan con pregnandiol y ácidos grasos libres. La mayoría de investigadores coinciden en que los ácidos grasos no saturados de cadena larga, los componentes principales de los triglicéridos de la leche humana, inhiben in vitro la glucuroniltransferasa hepática. Hay menos acuerdos acerca del efecto de los ácidos grasos libres sobre la capacidad de conjugación hepática in vivo. ⁽²⁷⁾

La hidrólisis de bilirrubina conjugada a bilirrubina no conjugada tiene lugar espontáneamente por acción enzimática. Hay beta-glucuronidasa en concentraciones elevadas en la mucosa intestinal de todos los recién nacidos, y pueden tener importancia en el mecanismo de producción de la ictericia neonatal. Las concentraciones de beta-glucuronidasa son mucho más altas en las heces de lactantes ictericos que en las de control. ⁽²⁸⁾

Gourley y Arend señalaron que la actividad de beta glucuronidasa existía en la leche materna y los niveles altos guardaban relación con concentraciones séricas más elevadas de bilirrubinas en niños de 21 días de edad, y la presencia en las heces de beta-glucuronidasa era más alta en lactantes que tomaban el pecho que en aquellos que tomaban fórmula, especialmente en los que tomaban leche materna y tenían hiperbilirrubinemia a la edad de tres semanas. Sugiriendo que el aumento de la circulación enterohepática de bilirrubina es un trastorno funcional importante en el síndrome de ictericia por leche humana. ⁽²⁹⁾

7. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ICTERICIA POR LECHE MATERNA.

Para la mayoría de lactantes con este síndrome el tratamiento, requiere empezar por eliminar las principales causas de hiperbilirrubinemia prolongada no conjugada (incluyendo enfermedades hemolíticas, hipotiroidismo, sepsis). Un niño que se desarrolla bien sin alguna otra causa de ictericia sólo requiere que la bilirrubina sérica se vigile con suficiente frecuencia para asegurarse de que el nivel es estable, y dentro de límites aceptables, para evitar el peligro de lesión cerebral.⁽³⁰⁾

Basándose en datos de vigilancia limitados de recién nacidos a término ictericos parece una conducta segura y conservadora mantener las concentraciones de bilirrubina sérica por debajo de 20 mg/dl, admitiendo que el peligro de lesión cerebral en realidad es muy pequeño en lactantes sanos a término cuyos niveles pasari de 20 mg/dl. Interrumpiendo la lactación por 24 a 48 hrs, y sustituyendo la leche humana por leche de otra madre, o bien utilizando una fórmula adecuada, se obtendrá una rápida disminución de la bilirrubina sérica de 30 a 50%. Al volver a amamantar, casi siempre se obtendrá un valor meseta o un ligero aumento de 1 a 3 mg/dl. Más tarde, continuando la lactancia hay una disminución lenta, pero continua, de la concentración sérica de bilirrubina durante varias semanas. Esto se producirá incluso sin interrumpir la lactancia.

En circunstancias muy raras, un lactante con concentraciones séricas extraordinariamente elevadas de bilirrubina, quizá mayor de 25 mg/dl, mostrará letargia o se alimentará poco. No hay motivo para interrumpir la lactancia con niveles inferiores a 20 mg/dl simplemente para establecer el diagnóstico del síndrome de ictericia por leche materna, si los exámenes de laboratorio y la clínica han excluido las causas principales conocidas. Los beneficios que proporciona la lactancia superan con creces la necesidad de establecer este diagnóstico, el cual puede suponerse si se excluyen otras causas conocidas de hiperbilirrubinemia.

Al tratar debidamente la lactancia para reducir al mínimo la probabilidad de hiperbilirrubinemia grave, el clínico ha de empezar ayudando a la madre a dar el pecho de manera que el neonato lo tome lo antes posible después del parto, y debe asegurarse de que continúe haciéndolo con intervalos breves, de preferencia 10-12 veces en las 24 hrs. No hay que dar alimentos complementarios o suplementarios como parte del régimen alimenticio en período postparto temprano.⁽³¹⁾

Las concentraciones séricas elevadas de bilirrubina, que persisten durante la segunda semana de la vida, o más tarde, pueden indicar en una proporción muy pequeña de casos la presencia de ictericia por leche humana.

Hay que seguir vigilando frecuentemente la concentración sérica de bilirrubina. Si no muestra señales de aumentar cuando se acerca a 20 mg/dl puede efectuarse una breve interrupción temporal de la lactancia, que casi siempre logrará una rápida y continua

disminución de los valores de bilirrubina, después de lo cual puede volverse a proseguir la lactancia.

III. OBJETIVOS.

Conocer la incidencia de la morbilidad de la ictericia en los recién nacidos alimentados al seno materno exclusivamente, en el Hospital General de México.

Verificar la incidencia de la ictericia por seno materno, si es mayor o igual en México que la reportada en la literatura mundial.

Observar la respuesta a la terapéutica empleada, y la duración de la ictericia en los neonatos sujetos al estudio.

IV. MATERIAL Y METODOS.

Para este estudio se valorarán los recién nacidos de término con ictericia en la segunda semana de vida (después del 7º día de vida), que acudan a consulta de lactancia materna y neonatología del Hospital General de México, durante el periodo del 1º de agosto de 1993 al 31 de enero de 1994 fecha en la cual se llevara acabo el estudio

Se recabará la información en la hoja propia para este fin anexada al protocolo. Realizando en cada uno de estos recién nacidos así como en la madre los siguientes estudios de laboratorio: determinación de grupo y Rh, y en los neonatos se determinara los niveles séricos de bilirrubinas, biometría hemática, con reticulositos y coombs directo.

En aquellos recién nacidos cuyos valores de bilirrubinas sean por arriba de 20 mg/dl de bilirrubina indirecta, se suspenderá el seno materno por espacio de 48 hrs, complementando con fórmula maternizada, en el entendido que se orientara a la madre para que continúe extrayéndose la leche para evitar con esto la disminución de la producción de la misma, reanudándola posterior a las 48 hrs, en forma normal, se solicitara una segunda determinación de bilirrubinas para compararla con la del ingreso, y verificar el porcentaje de disminución. En el caso de los recién nacidos cuyo valor de bilirrubina indirecta se encuentra por debajo de 20 mg/dl, al momento del diagnóstico se dará orientación en cuanto a técnica de alimentación, con control de bilirrubinas en 8 días posteriores al diagnóstico.

V. CRITERIOS DE INCLUSION.

De toda la población de recién nacidos que acuden a consulta de neonatología en el Hospital General de México se incluirán a los que reúnan los siguientes criterios:

- 1.- Presencia de ictericia en la 2ª semana de vida (después del 7º día de vida).*
- 2.- Recién nacidos alimentados al seno materno exclusivo.*
- 3.- Recién nacidos que acuden a consulta de neonatología y clínica de lactancia del Hospital General de México.*
- 4.- Recién nacidos en los cuales se descarta incompatibilidad a grupo sanguíneo y Rh, así como alguna otra causa de ictericia.*

VI. CRITERIOS DE EXCLUSION.

De toda la población de recién nacidos que acuden a consulta de neonatología en el Hospital General de México se excluirán a los que reúnan los siguientes criterios.

- 1.- Recién nacidos que presenten antes de las primeras 72 hrs de vida ictericia.*
- 2.- Recién nacidos los cuales presenten alguna patología agregada.*
- 3.- Recién nacidos que reciban alimentación complementaria con fórmula o té.*

VII. RESULTADOS.

Se realizó estudio prospectivo descriptivo, de cohortes, en la población asistente a la consulta de neonatología en el Hospital General de México. Durante un período de seis meses, el cual abarcó del primero de agosto de 1993 al 31 de enero de 1994, durante este lapso se registraron un total de 1989 neonatos de los cuales 1122 fueron de consulta de primera vez y 767 subsecuentes. Estudiándose de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados se encontró, 80 neonatos ictericos, formando el 4.2% del total de la población.(gráfica 1)

De la población estudiada que reunían los criterios de inclusión se encontró que en cuanto a sexo de los 80 neonatos, 35 eran femeninos ocupando 43.7% y 45 masculinos siendo 56.2%. (gráfica 2)

En todos los neonatos se descartó incompatibilidad a grupo y Rh encontrándose de acuerdo a cada uno de los grupos la siguiente frecuencia. (gráfica 3)

CUADRO 1.

GRUPOS SANGUINEOS.

GRUPO SANGUINEO	MADRE	HIJO
A+	6	6
B+	4	4
O+	70	70
AB	0	0
TOTAL	80	80

FUENTE: ENCUESTA APLICADA

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron edades mayores de 8 días, encontrándose una media de 11.7 días, una moda de 9 días, y una mediana de 11 días. (cuadro 2 y gráfica 4)

CUADRO 2.

AGRUPACION POR EDADES

EDAD	FRECUENCIA	%
8-15 DIAS	59	73,7
16-25 DIAS	18	22,5
26-35 DIAS	1	0,8
36-45 DIAS	2	2,5
TOTAL	80	99,5

FUENTE: ENCUESTA APLICADA

En cuanto al peso de los recién nacidos incluidos en el estudio se encontraron con peso al nacer entre los límites de 2260 y 4150 grs., con una media de 3.16 kg., mediana de 3.2 kg. y una moda de 3.5 kg. (cuadro 3 y gráfica 5)

Se llevó control de peso para relacionarlo con la pérdida o ganancia del mismo al momento del diagnóstico, encontrándose que 1 perdió peso, 17 neonatos aumentaron, y 63 se mantuvieron en el peso. (cuadro 4 y gráfica 6)

CUADRO 3.

PESO AL NACIMIENTO

PESO gr.	FRECUENCIA	%
2000-2500	4	5
2501-3000	25	31,3
3001-3500	39	48,7
3501	12	15
TOTAL	80	100,0

FUENTE: ENCUESTA APLICADA

CUADRO 4.

PESO AL DIAGNOSTICO.

PESO gr.	FRECUENCIA	%
2000-2500	5	6,2
2501-3000	22	27,5
3001-3500	33	41,2
3501	20	25
TOTAL	80	99,9

FUENTE: ENCUESTA APLICADA

También se estudió la frecuencia de las evacuaciones en 24 hrs, ya que se ha demostrado que a mayor frecuencia de evacuaciones los niveles séricos de bilirrubinas son inferiores, encontrándose con una media de 6.9 evacuaciones, mediana 15 evacuaciones y una moda de 8 evacuaciones, demostrando que 29 neonatos presentaron evacuaciones de 1 a 5, en 24 hrs, 45 recién nacidos presentaron 6-10 evacuaciones, y 6 neonatos tuvieron de 11 a 15 evacuaciones en 24 hrs. (cuadro 5 y gráfica 7)

CUADRO 5.

EVACUACIONES EN 24 HORAS

EVACUACIONES	NUMERO DE NEONATOS	%
1 a 5	29	36,2
6 a 10	45	56,3
11 a 15	6	7,5
TOTAL	80	100,0

Se examinó la frecuencia de tetadas en 24 hrs de cada neonato encontrándose que de los 80, 49 recibían más de 10 tetadas, 22 recibían de 7-9 tetadas, y 9 tomaban de 4-6 veces en 24 hrs. Con una media de 9.5 tetadas, mediana de 10 tetadas y moda 12 tetadas. (cuadro 6 y gráfica 8)

CUADRO 8

NUMERO DE TETADAS EN 24 HORAS

TETADAS	NEONATOS	%
4-6	9	11,3
7-9	22	27,5
más 10	49	61,3
TOTAL	80	100

FUENTE: ENCUESTA APLICADA

A toda la población estudiada se solicitó biometría hemática descartando con esto proceso infeccioso, otros de los estudios realizados fue la determinación de bilirrubina sérica al momento del diagnóstico reportando que de los 80 neonatos que reunieron los criterios de inclusión 38 presentaron niveles séricos de 16-20 mg/dl, 19 de 10-15 mg/dl, 13 con 21 a 25 mg/dl, 2 con 26-30 mg/dl, y sólo 8 presentaron niveles de 30 a 36 mg/dl. (cuadro 7 y gráfica 9) Presentando una media de 19.8 mg/dl, mediana 18.1 mg/dl y una moda 17.8 mg/dl.

A todos los pacientes estudiados y diagnosticados con ictericia secundaria a seno materno se dio orientación en cuanto a la técnica alimenticia, incrementando en todos el número de tetadas, vigilando el número de evacuaciones, y sólo en aquellos pacientes que presentaron niveles séricos de bilirrubina por arriba de 20 mg/dl séricas al momento del diagnóstico se suspendió el seno materno durante 48 hrs (gráfica 10), alimentándose con fórmula maternizada durante este lapso, orientando a las madres la forma de extraerse la leche para evitar disminución en la producción de esta, reiniciándose la lactancia en 48 hrs. De los 80 neonatos estudiados solo 23 pertenecen a este grupo, realizándoles control de niveles séricos de bilirrubina posterior a la suspensión, reportando que 14 neonatos presentaron niveles de 16 a 20 mg/dl, 4 de ellos presentaron de 21 a 25 mg/dl, y 2 de ellos presentaron más de 26 mg/dl, 1 con cifras de 5 a 10 mg/dl, 2 con cifras de 11-15 mg/dl. (gráfica 11)

Observándose un descenso de las bilirrubinas hasta de 73.1% con una media de 19.6, mediana de 18.5, moda de 18.4. (cuadro 8)

CUADRO 7

BILIRRUBINA INDIRECTA AL DIAGNOSTICO

NIVELES DE BILIRRUBINA	FRECUENCIA	%
10-15	19	23,7
16-20	38	47,5
21-25	13	16,3
26-30	2	2,5
30-36	8	10,0
TOTAL	80	100

FUENTE: ENCUESTA APLICADA

En cuanto a la incidencia de la ictericia secundaria al seno materno en la población asistente a la consulta externa de neonatología en el Hospital General de México, Unidad de Pediatría, se encontró que la población total estudiada fue de 1889 y que de éstos 80 cumplieron los criterios de Inclusión, encontrándose una tasa de 0.04, determinada de acuerdo a la fórmula estadística para sacar Incidencia de patología X.

De los 80 neonatos estudiados, 23 presentaron cifras de bilirrubina indirecta mayor de 20 mg/dl, a los cuales se suspendió el seno materno por 48 horas, con control de cifras de bilirrubina Indirecta postsuspensión al seno materno, encontrando una disminución de éstas con una media de 26.5% y una desviación estándar +- 3.7%.

CUADRO 8

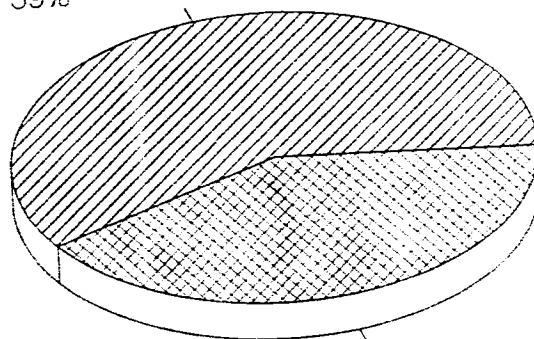
CASOS CON SUSPENSIÓN DEL SENO MATERNO POR 48 HORAS

NUMERO DE CASO	BILIRRUBINA INDIRECTA AL DX (mg/dl)	INDIRECTA POST-SUSPENSIÓN (mg/dl)	% DISMINUCIÓN (mg/dl)
1	24,7	14,8	40,1
2	23,9	19,3	23,5
3	23,5	19,3	23,4
4	23,1	20,4	11,7
5	35,4	19,1	48,1
6	34,1	19,4	46,1
7	22,3	19	14,8
8	27,5	22	20
9	24,1	19,4	23,8
10	24,1	17,3	28,2
11	25,1	11	20,3
12	30,4	20,4	32,8
13	30,3	24,5	21,7
14	31,3	21	30,8
15	29,5	19,3	35,7
16	30,5	24,9	19,3
17	23,8	19,7	20,7
18	20	17	15
19	22	18	18,2
20	24,1	6,5	73,1
21	34,2	30	12,3
22	21,9	17,1	22

GRAFICA 1

**TIPO DE CONSULTA OTORGADA A LOS NEONATOS
EN CONSULTA EXTERNA. HOSPITAL GENERAL DE
MEXICO. AGOSTO 1993 - ENERO 1994**

PRIMERA VEZ 1112
59%

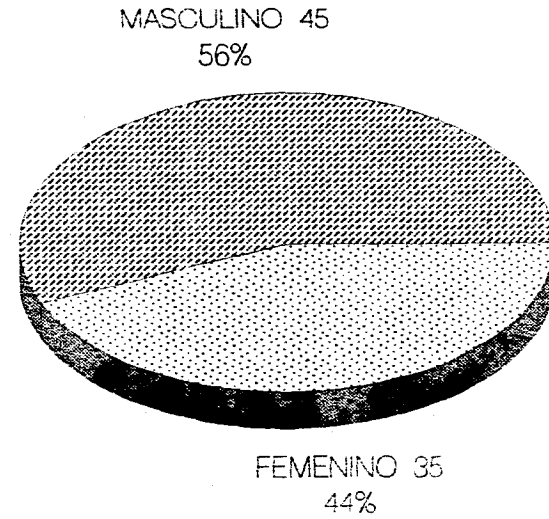


SUBSECUENTE 767
41%

28

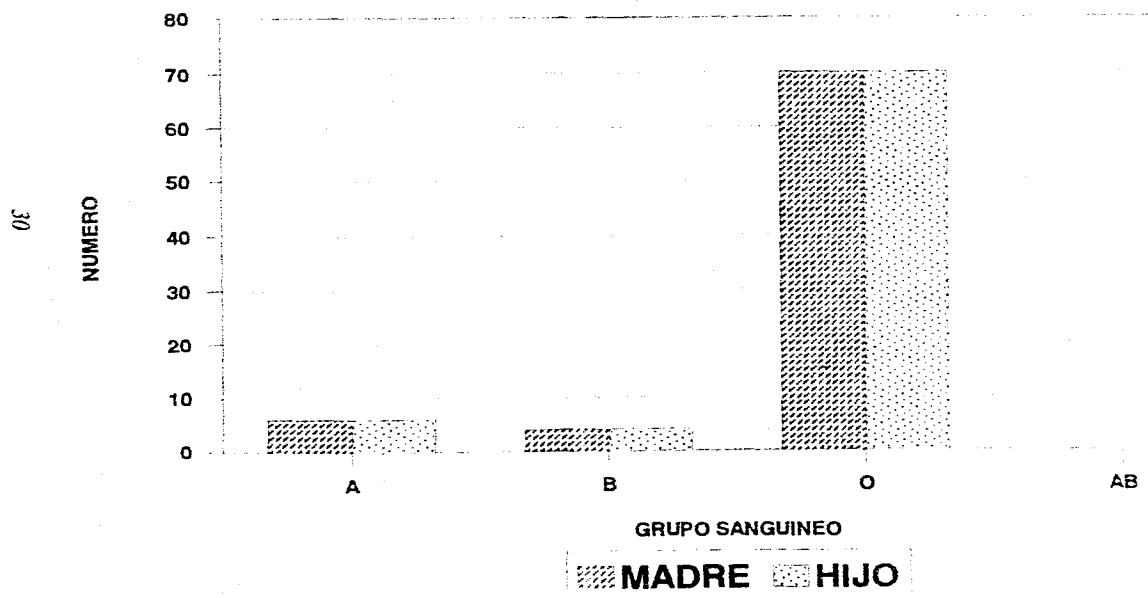
FUENTE: ENCUESTA APLICADA A LA POBLACION

GRAFICA 2
SEXO DE LOS NEONATOS INCLUIDOS.
CONSULTA EXTERNA. HOSPITAL GENERAL DE
MEXICO. AGOSTO 1993 - ENERO 1994



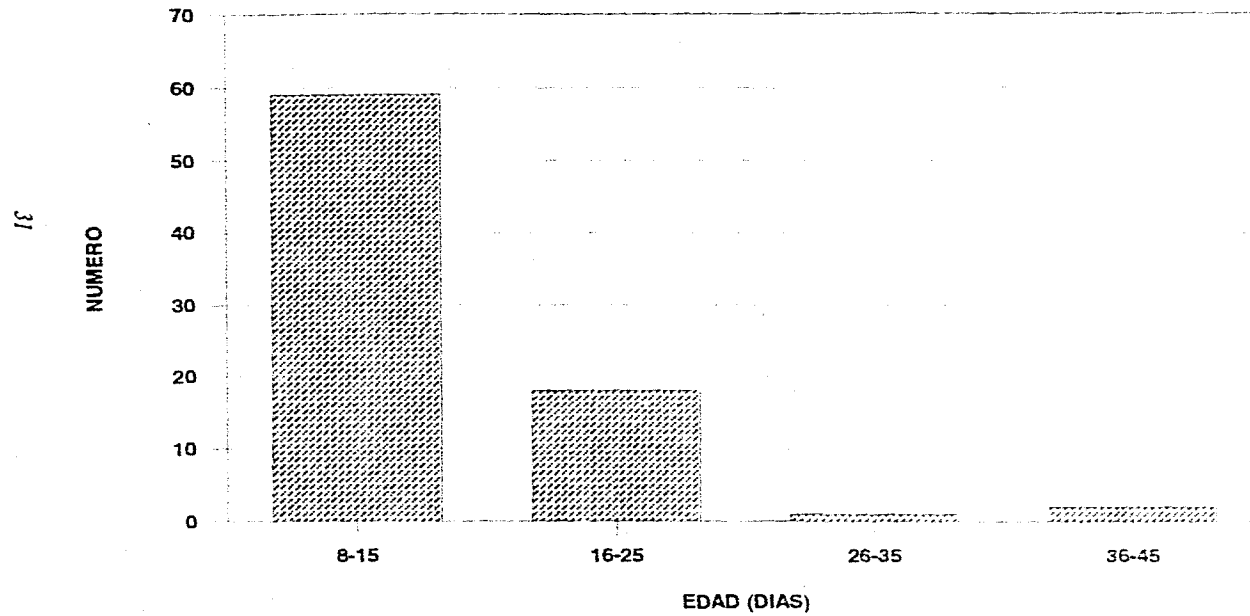
FUENTE: ENCUESTA APLICADA A LA POBLACION

GRAFICA 3
GRUPO SANGUINEO DE MADRE E HIJO.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.
AGOSTO 1993 - ENERO 1994



FUENTE: EXAMENES DE LABORATORIO

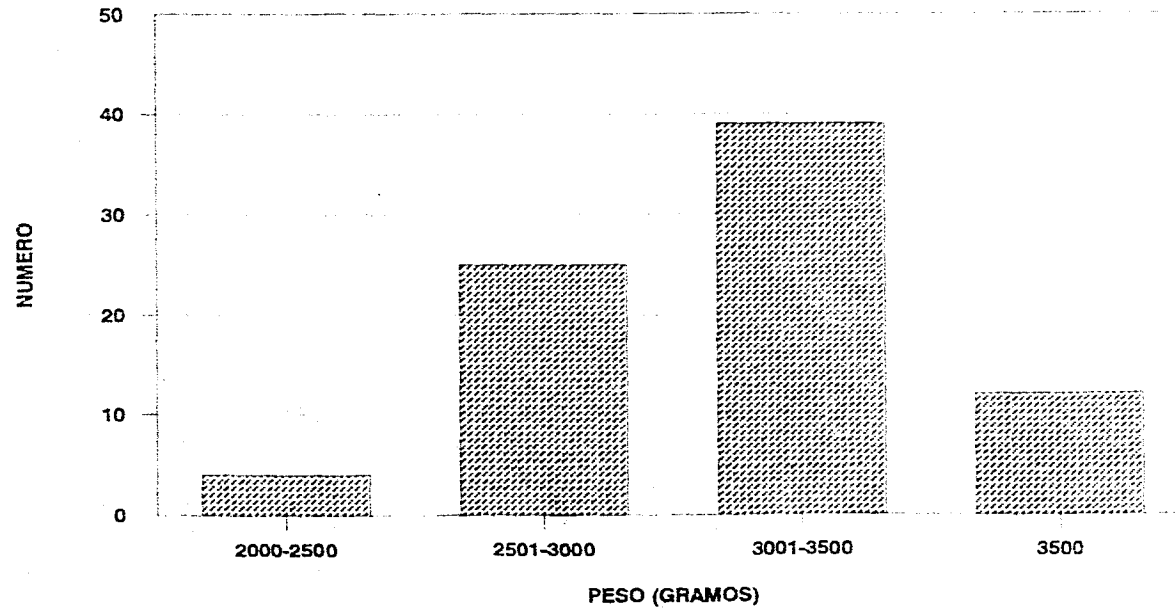
GRAFICA 4
GRUPOS DE EDAD DE LOS NEONATOS INCLUIDOS
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.
AGOSTO 1993 - ENERO 1994



FUENTE: ENCUESTA APLICADA

GRAFICA 5
PESO AL NACER DE LOS NEONATOS.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.
AGOSTO 1993 - ENERO 1994

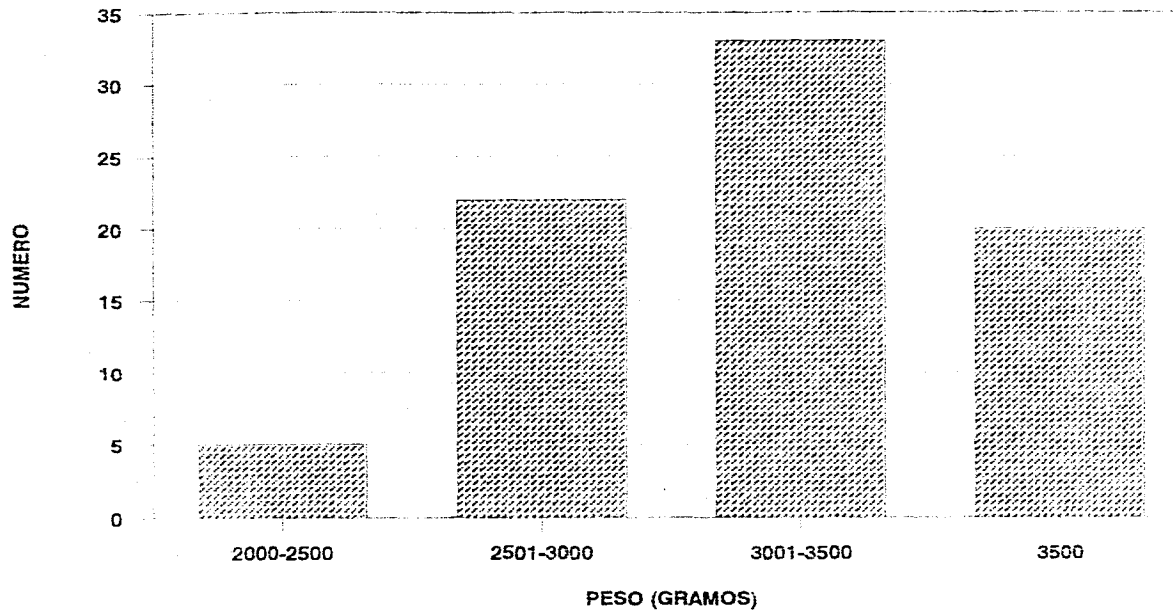
32



FUENTE: ENCUESTA APLICADA

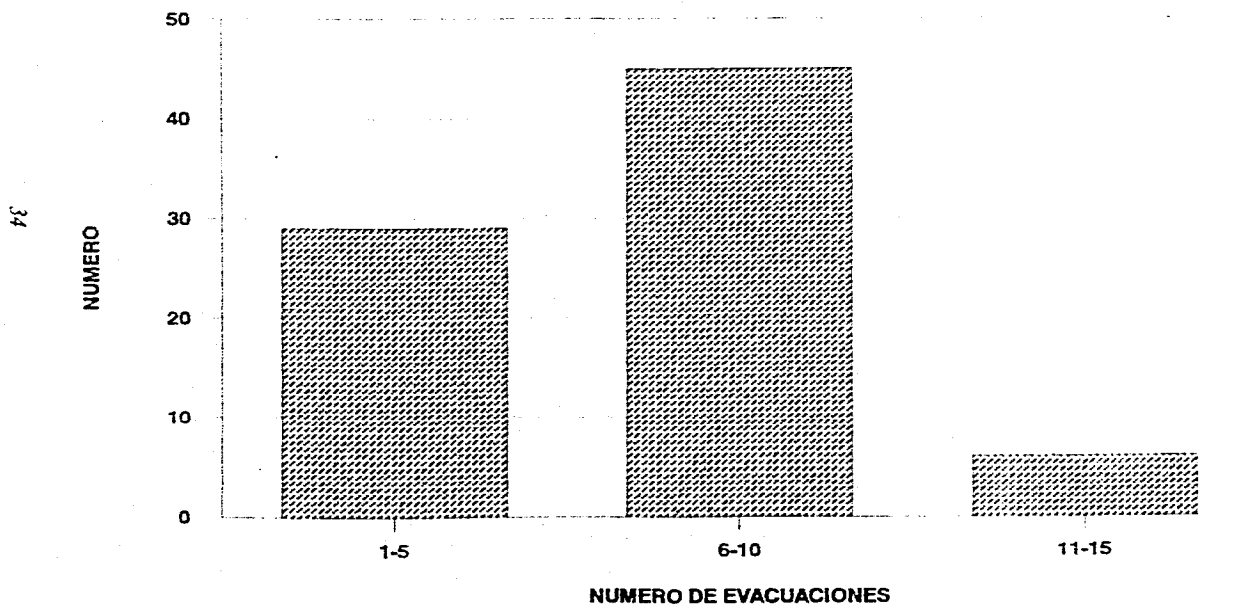
GRAFICA 6
PESO AL DIAGNOSTICO DE LOS NEONATOS.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.
AGOSTO 1993 - ENERO 1994

33



FUENTE: ENCUESTA APLICADA

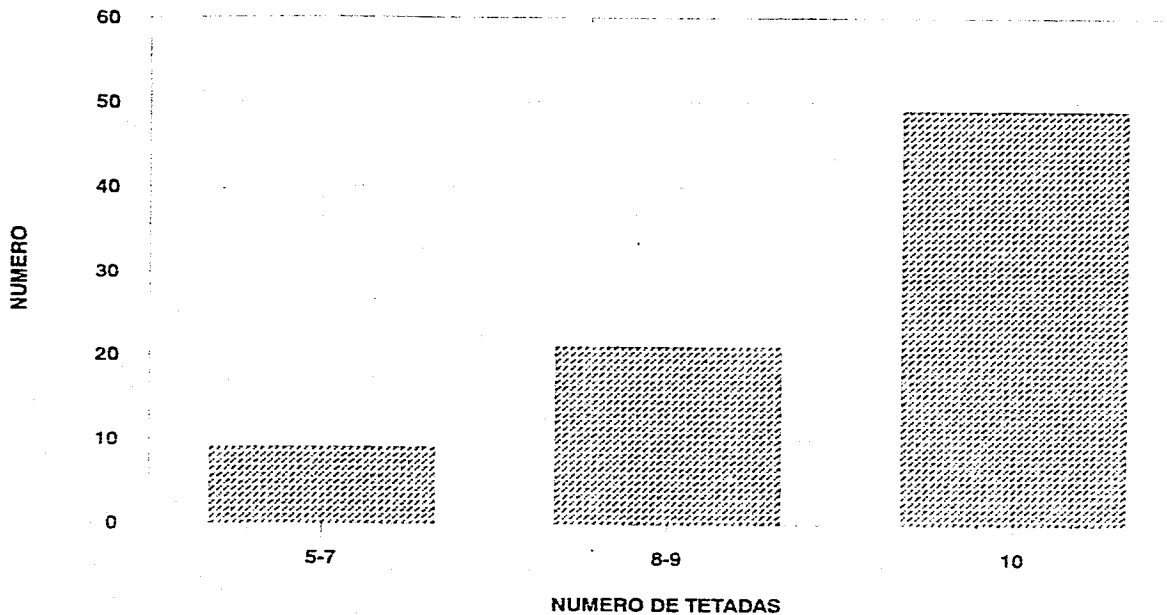
GRAFICA 7
EVACUACIONES EN 24 HORAS DE LOS NEONATOS
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.
AGOSTO 1993 - ENERO 1994



FUENTE: ENCUESTA APLICADA

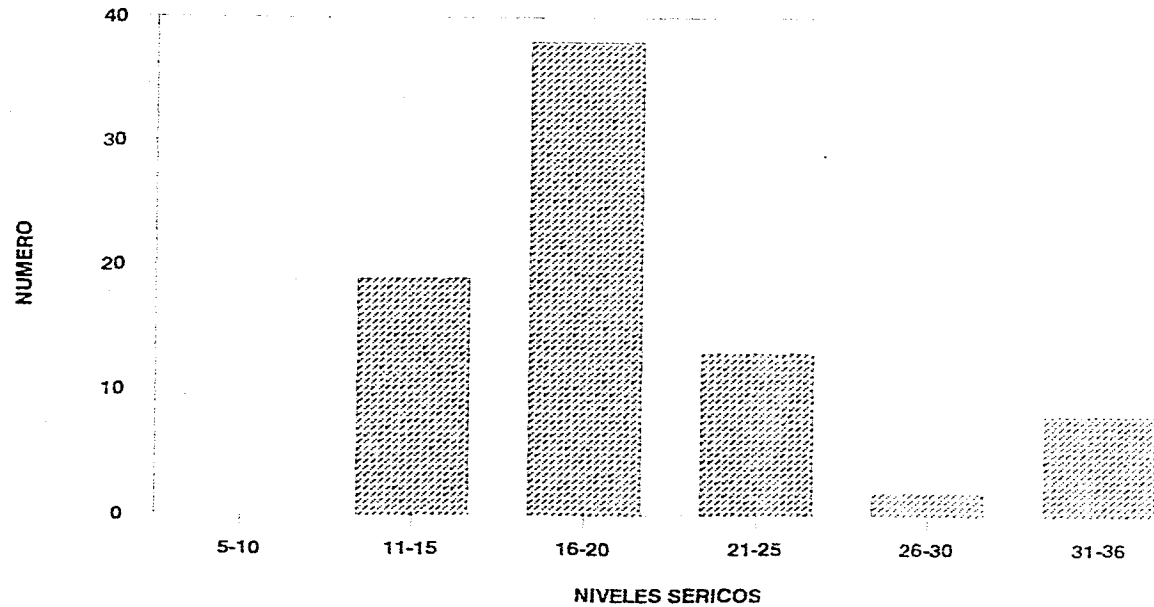
GRAFICA 8
TETADAS EN 24 HORAS AL DIAGNOSTICO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.
AGOSTO 1993 - ENERO 1994

58



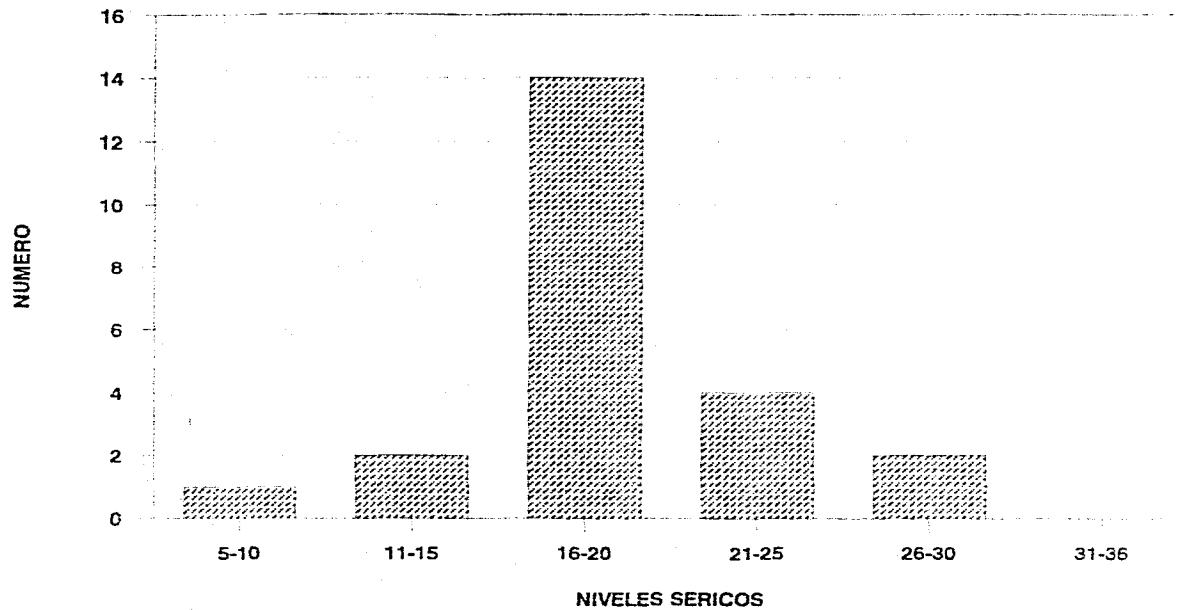
FUENTE: ENCUESTA APLICADA

GRAFICA 9
NIVELES SERICOS DE BILIRRUBINA INDIRECTA
AL DIAGNOSTICO. HOSPITAL GENERAL DE
MEXICO. AGOSTO 1993 - ENERO 1994



FUENTE: ENCUESTA APLICADA

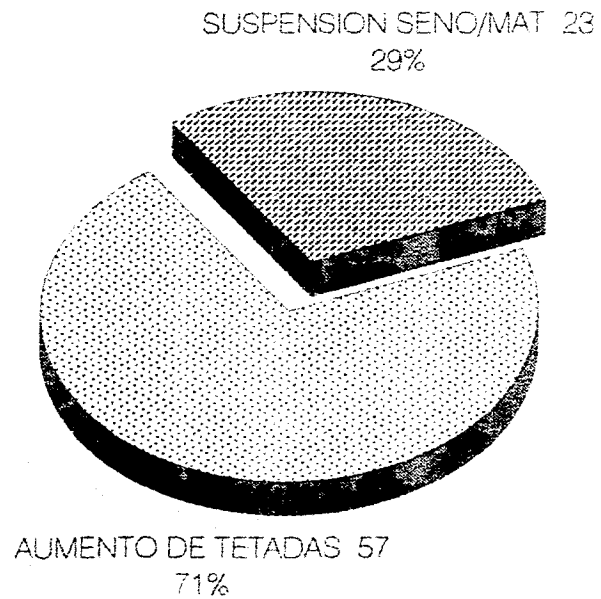
GRAFICA 10
NIVELES SERICOS DE BILIRRUBINA POST-
SUSPENCION SENO MATERNO. HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO. AGOSTO 1993 - ENERO 1994



FUENTE: ENCUESTA APLICADA

37

GRAFICA 11
TRATAMIENTO INDICADO A LOS NEONATOS
INCLUIDOS EN EL ESTUDIO. HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO. AGOSTO 1993 - ENERO 1994



FUENTE: ENCUESTA APLICADA

2077
SERIE
DE LA
BIBLIOTECA

CONCLUSIONES.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio concluimos que la prevalencia es mayor a la reportada por la literatura mundial lo cual puede ser por una técnica inadecuada de alimentación al seno materno en la población estudiada. Influyendo factores tales como menor número de tetadas, menor tiempo de succión, así como menor número de evacuaciones.

Considerando que en la mayoría de los casos estudiados recibían más 10 tetadas al día, esto no es un factor condicionante para la presencia de ictericia, por lo que se intiere que no existía un vaciamiento adecuado de las mamas en cada una de las tetadas, lo cual favoreció la disminución del tránsito intestinal, y el aumento de la circulación enterohepática favoreciendo con esto la hiperbilirrubinemia.

En los casos en que fue necesario suspender la alimentación al seno materno por 48 hrs (niveles séricos de bilirrubina indirecta mayor de 20 mg/dl), como medida terapéutica, encontramos una media en la disminución de bilirrubina indirecta post-tratamiento de 26.5%, con desviación standard 3.7%. Por lo que con 20 mg/dl no es necesario suspender el seno materno ya que el descenso de bilirrubina no llega a ser de por lo menos el 30%, que es lo aceptado por los organismos mundiales que rigen la lactancia (descenso del 30-50%). En base a esto concluimos que es necesario realizar un estudio con mayor número de casos para determinar las cifras de bilirrubina indirecta, con la cual se debe suspender el seno materno temporalmente en la población Mexicana, como parte de tratamiento en Ictericia al seno materno.

Además de sustentar que la mala técnica de amamantamiento es un factor importante para la presencia de ictericia en este estudio, esto se apoya en el hecho de que la mayoría de los neonatos no hubo incremento de peso, y en un solo caso se documento disminución del mismo.

Por lo que hacer la observación de la técnica de amamantamiento en las madres, para detectar sus deficiencias y corregirlas fue en todos los casos una medida terapéutica, con la cual se logro disminución de la ictericia clínicamente, y sólo en el 28.7% hubo necesidad de suspender el seno materno de acuerdo al criterio internacionalmente establecido.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- DE CARVOLHO M, KLAUS MH AND MERKATZ RB (1988).
Frequency of breastfeeding and serum bilirubin concentration. *Am J.Dis Child* 136: 736 - 738.
- 2.- MAISELS J MAND NEUMAN TB.
Jaundice in the healthy full-term infant: time for reevaluation.
The yearbook of Neonatal. and Perinatal Medicine. (1990)
- 3.- WELLSTART REV. 5-11/92-1991.
- 4.- MAISELS MJ AND GIFFORD K.
Normal serum bilirubin levels in the effect of breast-feeding.
Pediatrics 78 (5) 837-843, 1986.
- 5.- DE CARVALHO M, ROBERTSON SAND KLAUS M.
Fecal bilirubin excretion and serum bilirubin concentrations in breast-fed and bottle-fed infants.
J. Pediatric, 107 (5): 786-790, 1985.
- 6.- GOURLEY GR AND AREND RA.
Beta-glucuronidase and hyperbilirubinaemia breastfed and fórmula-fed babies.
Lancet: 644-646, 1986.
- 7.- STEVENSON DK, OSTRANDER CR, COHEN RS.
Relationship of heme catabolism to jaundice; Bilirubin production in infancy.
Perinatal Neonatal 5:35, 1979.
- 8.- MAINES MD: NEW DEVELOPMENTS IN THE.
New developments in the regulation of heme metabolism and their implications.
CRC Crit Rev. toxicol 12: 241, 1984.
- 9.- LESTER.
Not two but three bilirubins. *N ENGL J Med* 309: 183-185, 1983.
- 10.-PHILIP ROSENTHAL, AND FRANK SINATRA DM.
Jaundice in infancy; *Pediatrics in Review*, vol.11 (3), 79-85, 1989.
- 11.- WYNN RJ. SCHREINER RL.

Spurious elevation of amniotic fluid bilirubin in acute hydramnios with fetal intestinal obstruction.

Am J Obstet Gynecol. 134, 105, 1979.

12.- RUTH A. LAURENCE, M.D.

Breastfeeding a guide for the medical profession
toronto 1989.

13.- HAUSTER SC, GOLLAN JL.

Recent developments in hyperbilirubinemia and bilirubin metabolism.

Curr Hepatol 4: 453-477, 1984.

14.- WOLKOFF AW, GORESKY CA, SELLIN J ET AL.

Role of ligandin in transfer of bilirubin from plasma into liver. J. Physiol. 236; E 638, 1979.

15.- GOLLAN JL, KNAPP AB.

Bilirubin metabolism and congenital jaundice.

Hop. PrACT 83-106, february 15, 1985.

16.- BARTOLETTIN AL STEVENSON DK, OSTRANDER CR, JOHNSON ID.

Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infant as an index of bilirubin production. I. Effects of gestational age and postnatal age and some common neonatal abnormalities.

J.pediatrics 94; 952-955. 1979.

17.- GOURLEY GR, AREND RA.

Beta-glucuronidase and hyperbilirubinemia in breastfed and formula fed babies.

Lancet 1 644-646, 1986.

18.- HALL RT, BRAUN WJ, CALLEBBACH JD ET AL.

Hyperbilirubinemia in breast versus formula-fed infants in the first six weeks of life.

Perinatol 1, 47-51, 1983.

19.- KUHR M, PANETH N.

Feeding practices and early neonatal jaundice.

J Pediatr Gastroenterol NUTR: 1:485-488 1982.

20.- DE CARVALHO M, HARVEY D.

Effects of water supplementation on physiological jaundice in breast-fed babies.

Arch dis Child 56: 568-569, 1981.

- 21.- DE CARVALHO M, KLAUS MH, MERKATZ RB.
Frecuency of breast-feeding and serum bilirubina concentration.
Am J Dis Child 136: 747-748, 1982.
- 22.- DE CARVALHO M, ROBERTSON S, KLAUS M.
Fecal bilirubin excretion and serum bilirubin concentrations in breastfed and bottle-fed infants.
J. Pediatr. 107 786-790, 1985.
- 23.- MURPHY JF, HUGHES I, VERRIER-JONES.
Pregnanediols and breast milk jaundice.
Arch Dis Child 56, 474-476, 1981.
- 24.- LEVILLAIN P, ODIEVRE M, LUSEAU R.
Possibilites doinhibition de la glucoronoconugacion de la bilirrubine en funtion de la glucoronoconusion de bilirubiné en funtion de la teneur en acides grasos libres du lait maternal.
Biochin Biophys Acta. 264-538, 574, 1972.
- 25.- HAEGREAVES T.
Effect of fatty acids on bilirubin conjugation.
Arch dis Child 48: 446-450, 1973.
- 26.- MEYERS CH, KWONG LK, VREMAN HJ ET AL.
The role of bilirubin production in breastfed infants with elevated serum bilirub concentrations at 2 weeks of life.
Clin. Pediatr. 23: 480-482, 1984.
- 27.- RONALD L. POLAND. GARY E. SCHULTZ.
High Milk Lipase Activity Associated With Breast Milk Jaundice.
Pediatric. Res. 14: 1328-1331, 1980.
- 28.- D.C. WILSON. M AFRASIABI M. Mc C REID.
Breast milk beta-glucoronidasa and exaggerated jaundice in.
The Early Neonatal Period.
Biol. Neonatal 61; 232-234, 1992.
- 29.- ESTRELLA M. ALONSO, MD PETER F. WHITINGTON, MD SUSAN.
Enterohepatic circulation of nomconhugated bilirubin in rats fed with human milk.
The Journal of Pediatric. vol. 118: 3, 425-429. 1992

30.- THOMAS B. NEUMAN MD. MPH ANDM. JEFREY MAISELS.

Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn.

Pediatrics. vol 89, N 5 1992.

31.- MAESHALL H. HLAUSS, MD.

The frequency of suckling.

Obstetrice and Gynecology Clinics, of North America.

Vol 14 N3 sep. 1987, 623-633.