NUTR. HOSP. (1997) XII (4) 201-205
ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ
S.V.R. 318

Nutrición Hospitalaria

Unión bilirrubina-albúmina en recién nacidos a término sometidos a nutrición parenteral total

F. Domínguez Ortega, G. González Azpeitia y E. Domenech Martínez*

Servicio de Neonatología. Hospital Materno-Infantil. Facultad de Medicina. Universidad de las Palmas de G. C.
** Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. Tenerife. España.*

Resumen

Evaluamos la influencia de los niveles de lípidos plasmáticos aportados en la nutrición parenteral sobre la unión bilirrubina-albúmina de 12 recién nacidos a término portadores de patologías severas. Como controles se seleccionaron 2 grupos de igual número de neonatos, pero que estaban alimentados con lactancia materna o artificial.

La capacidad de reserva de unión de la albúmina descendió en los recién nacidos sometidos a nutrición parenteral (52,3 frente a 72,9/73,5). Esta disminución se correlacionó con mayores concentraciones de ácidos grasos libres (r = 0,9234, p < 0,001), colesterol (r = 0,9049, p < 0,001) y triglicéridos (r = 0,8802, p < 0,001).

La clara influencia de los parámetros lipídicos estudiados sobre la unión bilirrubina-albúmina nos invita a pensar en el uso sistemático de heparina para movilizar la lipoproteín-lipasa del endotelio vascular y promover un mejor manejo de los lípidos en los neonatos a término, sobre todo si existe hiperbilirrubinemia importante.

(*Nutr Hosp* 1997, 12:201-205)

Palabras clave: *Recién nacido. Bilirrubina. Nutrición parenteral. Lípidos.*

BILIRUBIN ALBUMIN BINDING IN TERM NEWBORNS SUBJECTED TO TOTAL PARENTERAL NUTRITION

Abstract

We evaluate the influence of plasma lipid levels supplied in parenteral nutrition, on the bilirubin-albumin binding of 12 term newborns with severe pathologies. As controls we selected 2 groups of an equal number o newborns who were receiving maternal or artificial lactation.

The reserved albumin binding capacity decreased in newborns subjected to parenteral nutrition (52.3 versus 72.9/73.5). This decrease correlated positively with greater concentrations of free fatty acids (r = 0.9234, p < 0.001), cholesterol (r = 0.9049, p < 0.001), and triglycerides (r = 0.8802, p < 0.001).

The clear influence of the studied lipid parameters on the bilirubin albumin binding, invites us to consider the systematic use of heparin for the movilization of lipoprotein-lipase from the vascular endothelium and to promote a better management of lipids in term newborns, especially if there is an important hyperbilirubinemia.

(*Nutr Hosp* 1997, 12:201-205)

Key words: *Newborn. Bilirubin. Parenteral nutrition. Lipids.*

Introducción

Nos separan 92 años del momento en que Schmorl realizó la primera descripción anatomopatológica del Kernicterus[1]. Ya en la década de los 50, Mollison y Cutbush[2] y, posteriormente, Hsia y cols.[3], demostraron la asociación entre la hiperbilirrubinemia no conjugada severa y el daño neurológico.

Correspondencia: Dr. Francisco Domínguez Ortega.
Departamento de Pediatría.
Hospital Materno-Infantil. Secretaría 3.ª planta.
Avda. Marítima, s/n.
35016 Las Palmas.

Recibido: 2-V-1995.
Aceptado: 27-XII-1996.

Hansen y Bratlid recogían en 1986 las dos grandes directrices en las que divergen las líneas de investigación en las hiperbilirrubinemias neonatales[4]. Por una parte, tenemos la confirmación del paso de macromoléculas marcadas con radioisótopos[5] a través de la barrera hematoencefálica (BHE) en situaciones como la asfixia[6], hiperosmolaridad[7, 8] e hipertensión[9]. Iguales resultados se han obtenido cuando se provoca hiperosmolaridad mediada por urea[10] y D-arabinosa[11] o con la acidosis respiratoria obtenida por inhalación de aire enriquecida con CO_2.

En la otra vertiente tenemos que la bilirrubina (BB) libre pasa libremente la BHE, hecho que constató Silverman y cols. en 1956 al observar una gran incidencia de Kernícterus en prematuros tratados con sulfixosazol[12], dado que como demostró Odell[13], este fármaco

es capaz de desplazar a la BB de sus locus de unión con la albúmina. Es más, en ratas Hagase, portadoras de hipoalbuminemia, la BB pasa libremente a través de la BHE. El desarrollo de distintos experimentos en busca de fármacos agonistas de la unión bilirrubina-albúmina (UBA) constató tal efecto en la gentamicina[14], o la cefoperazona[15].

Bajo estas premisas, también el aporte de nutrientes por vía parenteral fue puesto en tela de juicio. En 1972, Thiessen y cols.[16] observaron que los ácidos grasos libres (AGL) son capaces de desplazar *in vitro* a la BB de su unión con la albúmina; no obstante, no fue hasta 1976[17] cuando se estudió *in vivo* el efecto de la administración de emulsiones de grasas intravenosas. *In vitro*, la adición de Intralipid ocasionaba un incremento en la afinidad de la UBA, con fijación de la BB a las propias grasas; por el contrario, *in vivo*, la rápida metabolización del Intralipid aumentaba la concentración de AGL con el efecto ya mencionado.

El hecho probado de que en los RN pretérmino sometidos a NPT experimentan un incremento de los niveles de AGL debido al deficiente aclaramiento plasmático de lípidos[18], y que esta circunstancia conlleva un bloqueo de los locus primarios de unión de la albúmina[17], nos ha motivado para investigar la UBA en el neonato a término ante las modificaciones del perfil lipídico sérico inducidas por la NPT.

Material y métodos

Seleccionamos 3 grupos de RN a término que permanecieron por distintas causas en nuestra unidad un período mínimo de 6 días.

El grupo 1 estuvo formado por 12 RN con un peso medio al nacimiento de 3.040 ± 414 g, sin patología objetivable y que recibieron lactancia materna exclusiva. El grupo 2 lo compuso 12 RN sanos con un peso medio de 3.132 ± 288 g que recibieron nutrición parenteral total, mientras el grupo 3 se configuró con 12 RN de 3.140 ± 406 g de peso, con distintas patologías que se reflejan en la tabla I y que recibieron NPT exclusiva, según el protocolo en uso en nuestra unidad y que contempla el inicio del aporte de grasas al tercer día de vida a ritmo de 0,5 g/kg/día, con incremento diario de 0,5-1 g/kg/día hasta un máximo de 3 g/kg/día.

A todos los pacientes se les hizo una determinación inicial dentro de las primeras 12 horas y otro al 6.° día, en las que se evaluó las concentraciones de colesterol total (CLT), AGL, triglicéridos (TGC), lípidos totales (LT), albúmina (ALB), BB indirecta (BBI), BB directa (BBD) y capacidad de reserva de unión de la albúmina (CRUA). Se utilizaron kits comerciales de Sigma Diagnostics a excepción de la CRUA, para la cual se empleó el test del ácido 2-(4'-hidroxibenzeneazo) benzoico (HBABA). Para el análisis colorimétrico se hizo uso de un espectrofotómetro de doble haz Uvikon 810-P controlado por ordenador IBM compatible.

Tabla I

Distribución por patologías, pesos y edades gestacionales de los pacientes del grupo 3

Patología	*Peso (gramos)*	*Edad gestacional (semanas)*
Estenosis recto-sigmoidea ...	3.900	38
Atresia esofágica	3.500	41
Sepsis	2.800	39
Neumonía connatal	2.580	39
S. Aspiración Meconial	2.550	40
Hernia diafragmática	3.000	40
Onfalocele	2.700	41
Atresia duodenal	3.130	39
Asfixia perinatal	3.200	41
Sepsis	2.610	38
Coartación aórtica crítica	3.300	39
Malformación adenomatoide quística	2.850	40

En el estudio estadístico se empleó la "t" de Student para muestras apareadas, el análisis de la varianza de una vía con el test de discriminación múltiple de Newman-Keuls, el coeficiente de correlación lineal de Pearson con cálculo de la ecuación de las rectas de regresión y el test de contraste entre coeficientes de regresión cuya fórmula es la siguiente:

$$\text{Error standard } (R_a - R_b) = \sqrt{\frac{1}{n_a - 3} + \frac{1}{n_b - 3}}$$

Resultados

En la tabla II podemos observar los resultados globales de los valores de cada parámetro analizado, tanto en la muestra inicial como al 6.° día.

Inicialmente investigamos cómo ha influido la alimentación recibida en cada grupo, constatando que en el grupo 1 hubo un incremento en las concentraciones de TGC y AGL obtenidas al principio y al final del estudio ($t = -3{,}48$, $p < 0{,}01$; $t = -4{,}93$, $p < 0{,}001$), sucediendo de forma idéntica en el grupo 2 ($t = -5{,}25$, $p < 0{,}001$; $t = -3{,}83$, $p < 0{,}01$). En cambio, en el grupo 3 no sólo se incrementó la proporción de TGC y AGL ($t = -10{,}76$, $p < 0{,}001$; $t = -10{,}41$, $p < 0{,}001$), sino también la de LT y CLT ($t = -15{,}45$, $p < 0{,}001$; $t = -9{,}68$, $p < 0{,}001$) por lo que la CRUA disminuyó sensiblemente en los pacientes que recibieron NPT ($t = 9{,}84$, $p < 0{,}001$), sin que observásemos disminución en la concentración de albúmina.

Resulta evidente que, en el período neonatal precoz, en el que situamos nuestro trabajo, la BB indirecta tiene que incrementarse entre los dos extremos analizados, hecho que queda reflejado en la figura 1. Lo que sí nos sorprendió fue encontrar diferencias entre las concentraciones de BB directa final en los pacien-

Tabla II

Valores iniciales y al 6.º día de los parámetros analizados y su distribución por grupos

Parámetro	*Grupo 1*		*Grupo 2*		*Grupo 3*	
Muestra	*1 día*	*6 días*	*1 día*	*6 días*	*1 día*	*6 días*
TGC (mg/dl)	57,4 ± 4,18	64,0 ± 6,29	53,7 ± 6,28	71,8 ± 11,2	58,0 ± 7,32	116,2 ± 18,5
AGL (mEq/l)	0,43 ± 0,05	0,54 ± 0,06	0,49 ± 0,05	0,57 ± 0,06	0,48 ± 0,05	1,13 ± 0,21
LT (mg/dl)	261 ± 19,6	273 ± 13,7	256,3 ± 8,89	270,7 ± 13,4	258,1 ± 7,64	389,3 ± 33,2
CLT (mg/dl)	78,6 ± 8,58	86,5 ± 11,7	82,5 ± 11,1	93 ± 8,55	75,8 ± 14,1	133,5 ± 17,4
ALB (g/dl)	3,45 ± 0,30	3,59 ± 0,28	3,40 ± 0,32	3,35 ± 0,29	3,28 ± 0,29	3,34 ± 0,27
CRUA (%)	74,3 ± 3,43	72,9 ± 3,68	73,9 ± 3,88	73,5 ± 4,22	74,0 ± 4,28	52,3 ± 7,47
BBI (mg/dl)	1,95 ± 0,30	7,3 ± 1,75	2,28 ± 0,58	6,04 ± 1,89	1,89 ± 0,49	5,94 ± 1,81
BBD (mg/dl)	0,37 ± 0,12	0,4 ± 0,6	0,34 ± 0,10	0,3 ± 0,9	0,28 ± 0,09	1,23 ± 0,31
BBDPC						0,32 ± 0,09

BBDPC: Bilirrubina directa postcentrifugación.

tes del grupo 3 (t = - 8,31, p < 0,001), por lo que siguiendo las recomendaciones de Shennan y cols.[19], procedimos a ultracentrifugar estos sueros para evitar interferencias ocasionadas por el Intralipid, siendo entonces los resultados más lineales con los iniciales (fig. 2).

El análisis de la varianza realizado con todos los parámetros iniciales no reveló modificaciones en la homogeneidad de la población estudiada. El mismo procedimiento realizado sobre los resultados finales demostró que el tipo de alimentación ejercía una clara influencia sobre la CRUA (F = 59,57, p < 0,001), a expensas del grupo 3 (fig. 3).

En este sentido buscamos que otros parámetros eran influidos por el tipo de alimentación, constatando como los TGC (F = 55,72, p < 0,001), AGL (F = 74,44, p < 0,001), LT (F = 112,34, p < 0,001) y CLT (F = 46,49, p < 0,001) del grupo 3 resultaban significativamente superiores a los de los grupos control (fig. 4).

La disminución de la CRUA se correlacionó principalmente con los AGL (r = 0,9234, p < 0,001) y, en menor proporción, con los TGC (r = 0,8802, p < 0,001) y con el CLT (r = 0,9049, p < 0,001).

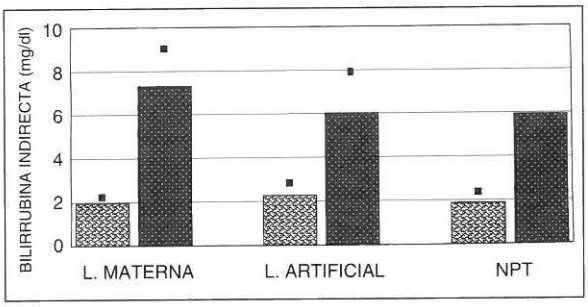

Fig. 1.—Niveles de la bilirrubina indirecta al 1.º y 6.º día en los distintos grupos según el tipo de nutrición.

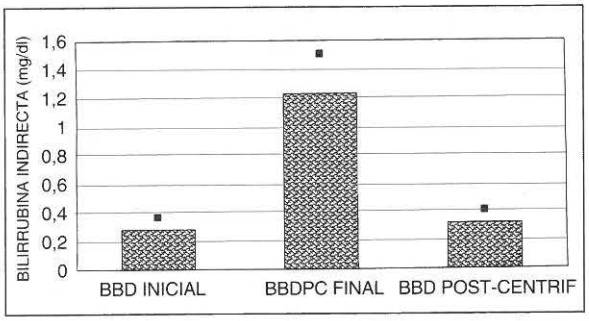

Fig. 2.—Resultados de la bilirrubina directa en el grupo alimentado con nutrición parenteral.

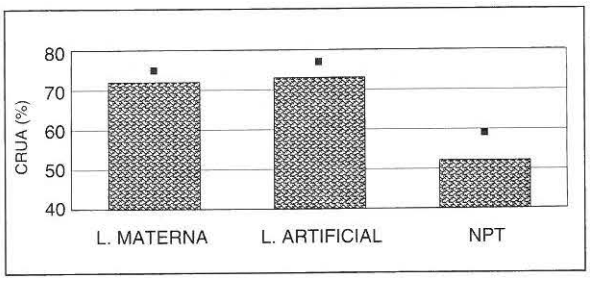

Fig. 3.—Resultados del CRUA en los distintos grupos.

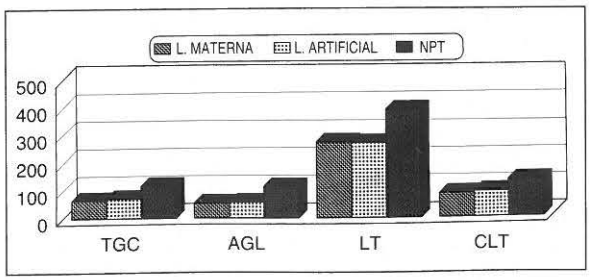

Fig. 4.—Resultados de los distintos parámetros según el tipo de alimentación aportada.

El contraste entre las diferencias de estos coeficientes de correlación no mostró diferencias significativas.

En los grupos 1 y 2, dada la ausencia de patología, no se realizaron otras determinaciones dado que se aprovecharon extracciones rutinarias. En los pacientes del grupo 3, sometidos a vigilancia intensiva, se llevaron a cabo controles gasométricos, ionogramas y hematimetrías sin hallazgos fuera de la normalidad al 6.º día de vida.

Discusión

No cabe la menor duda que el aporte exógeno de nutrientes va a condicionar los parámetros séricos de los distintos principios inmediatos y sus metabolitos principales.

La ausencia de diferencias entre cada parámetro estudiado en situación basal nos invita a pensar que el metabolismo lipídico y la movilización de grasas en el período neonatal inmediato posee una cierta homogeneidad, imprescindible para poder analizar las modificaciones surgidas con cada modalidad de nutrición. En los grupos de pacientes que llevaron lactancia materna y artificial, el incremento de AGL puede ser ficticio, ya que en las primeras 24 horas el recién nacido cambia su sistema metabólico y, en sustitución de la glucosa, emplea AGL disminuyendo su concentración sérica para, con el aporte de carbohidratos, normalizarse a los pocos días[20].

Los niveles de TGC se incrementaron en los grupos 1 y 2, lo cual es perfectamente atribuible al aporte externo y posterior incorporación de los quilomicrones, pero hemos de decir que el estrés del parto y horas subsiguientes pueden, al igual que el sufrimiento fetal y la hipoxia materna, incrementar los niveles por movilización de grasas y transporte por las VLDL debido a la liberación de catecolaminas[21].

Los cambios observados en el grupo 3 en cuanto a los niveles de AGL, TGC, LT y CLT son perfectamente equiparables a los encontrados por autores como Kao y cols.[22], para RN, con edad gestacional superior a 32 semanas, máxime teniendo en cuenta que este autor empleó un protocolo de NPT similar al nuestro, no haciendo uso de la heparina junto a la perfusión de grasas.

El desplazamiento de la BB de su unión con la albúmina cuando se incrementan los AGL no es algo nuevo[16], pero sí nos sorprende que esto, en nuestros pacientes, sea debido a un déficit de aclaramiento de lípidos plasmáticos que, autores como Sheenan[19], no observan en RN a término.

Aunque constatamos la existencia de unos niveles significativos de correlación entre los parámetros lipídicos estudiados (TGC, AGL, CLT y LT), el mayor índice lo obtuvimos con los AGL ($r = 0{,}9234$, $p < 0{,}001$). Los TL, al ser expresión del incremento global de grasas circulantes, no nos aclaran nada, ya que los TGC y el CLT también se correlacionaron con la CRUA ($r = 0{,}8802$, $r = 0{,}9049$, $p < 0{,}001$ respectivamente), no pudiendo demostrar su heterogeneidad el contraste de los mismos.

Si el objeto de nuestro estudio fuesen los neonatos pretérmino, nuestras conclusiones no se apartarían mucho de las obtenidas por Spear[23]. Otra diferencia entre nuestros pacientes y aquellos sujetos a estudios similares es la utilización conjunta de heparina con la NPT, hecho controvertido en neonatos a término. La heparina puede afectar el proceso de aclaramiento plasmático mediante la liberación de lipoproteín-lipasa del endotelio vascular, añadiéndose así al pool de enzimas lipolíticas plasmáticas circulantes[23].

Habida cuenta de los resultados, nos deberíamos plantear el hecho de que aquellos RN a término sometidos a NPT, lo cual ya indica que son portadores de una patología de cierta entidad, y que presenten una hiperbilirrubinemia, sean candidatos a un seguimiento más cercano e, incluso, una terapia más agresiva en evitación de secuelas neurológicas irreparables. Por otra parte, queda abierto un camino para indagar la efectividad de la heparina en términos con NPT.

Bibliografía

1. Schmorl G: Kenntnis des icterus neonatorum. *Verh Dtsch Ges Pathol,* 1903, 6:109.
2. Mollison PL y Cutbush M: Hemolitic disease of the newborn: criteria of severity. *Brit Med J,* 1949, 247:668.
3. Hsia YY, Allen FH, Cellis SS y Diamond LK: Erythroblastosis Fetalis. VIII. Studies of serum bilirubin in relation to Kernicterus. *New England J Med,* 1952, 247:668.
4. Hansen TWR y Bratlid D: Bilirrubina y toxicidad cerebral. *Acta Paed Scand,* 1986, 3:557-566.
5. Chiueh CC, Sun L, Kopin IJ y cols.: Entry of [3H] norepinephrine, [125I] albumin and Evans Blue from blood into brain following unilateral osmotic opening of the brain. *Res,* 1978, 145:291-301.
6. Burgess GH, Oh W, Bratlid D y cols.: Effects of brain blood flow on brain bilirubin deposition in newborn piglets. *Pediatr Res,* 1985, 19:691-696.
7. Rapoport SI, Frederiks WR; Ohno K y cols.: Quantitave aspects of reversible osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am J Physiol,* 1980, 238:R421-R431.
8. Rapoport SI: Reversible osmotic opening of the blood-brain barrier for experimental and therapeutic purposes vine RL & Maisels Le MJ, 1983:116-124.
9. Zylan YZ y Gokhan N: Water and electrolyte conten of rabbit brain after opening the blood-brain barrier by acute hypertension. *Exp Neurol,* 1985, 87:198-205.
10. Burgess GH, Stonestreet BH, Cashore WJ y Oh W: Brain bilirubin deposition and brain blood flow during acute urea induced huperosmolality in newborn piglets. *Pediatr Res,* 1985, 19:537-542.
11. Levine RL, Fredericks WR y Rapoport SI: Entry of bilirubin into the brain due to opening of the blood-brain barrier. *Pediatrics,* 1982, 69:255-259.
12. Silverman WA, Andersen DH y Blanc WA: A diference in mortality rat and incidence of Kernicterus among premature alloted to two prophylatic antibacterial regimens. *Pediatric,* 1956, 18:614.
13. Odell GB: THe distribution and toxicity of bilirubin. *Pediatrics,* 1970, 46:16.
14. Woods JT, Bryan LE, Chan G y cols.: Gentamicin and albumin-bilirubin binding. An in vivo study. *J Pediatr,* 1976, 89:483-486.

15. Cashore WJ, Funato M y Peter G: Bilirubin displacement from albumin by beta-lactam antibiotics. *Pediatr Res,* 1982, 16:122A.
16. Thiessen H, Jacobsen J, Brodersen R: Displacement of albumin-bound bilirubin by fatty acids. *Acta Paed Scand,* 1972, 61:285-288.
17. Andrew G, Chan G y Schiff D: Lipid metabolism in the neonate. II. The effect of Intralipid on bilirrubin in vitro and in vivo. *J Pediatr,* 1976, 88:279-284.
18. Andrew G, Chan G y Schiff D: Lipid metabolism in the neonate. I. The effects of Intralipid infusion on plasma trygliceride and free fatty acids concentrations in the neonate. *J Pediatr,* 1976, 88:273-278.
19. Sheenan AT, Cherian AG, Angel A y Bryan MH: The effect of Intralipid on the stimation of serum bilirubin in the newborn infant. *J Pediatrics,* 1976, 88:285-288.
20. Harris RJ: Nonsterified fatty acids and glucose levels in healthy and hipoxemic newborn infants. *J Pediatr,* 1974, 84:578-584.
21. Martinsen K, Ehnholm C, Huttunen JK y cols.: Intrapartum stress lowers the concentration of hig density lipoprotein colesterol in chord plasma. *Eur J Clin Invest,* 1981, 11:351-354.
22. Kao LC, Cheng MH y Warburton D: Tryglicerides, free fatty acids, free fatty acids/albumin molar ratio and cholesterol levels in serum of neonates receiving long-term lipid infusions: controlled trial of continuous and intermittent regimens. *J Pediatr,* 1984, 104:429-435.
23. Spear ML, Stahl GE, Hamosh M, McNelis WG y cols.: Effect of heparin dose and infusion rate on lipid clearance and bilirubin binding in premature infants receiving intravenous fat emulsions. *J Pediatr,* 1988, 112:94-98.