

ICTERICIA ASOCIADA A ALIMENTACION A PECHO EN EL RECIEN NACIDO DE TERMINO

Dra. Lydia E. Otheguy *

Dr. Horacio O. García **

Dr. Jorge C. Martínez *

* Jefes de Unidad Neonatológica

**Médico neonatólogo

Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, División Neonatología

La Ictericia asociada a alimentación a pecho se conoce desde hace más de 100 años. Se la llamaba “lactancia mala” y se decía que “ejercía una poderosa influencia sobre el recién nacido” como causa externa de ictericia.⁽¹⁾ Es decir, se había observado la asociación pero no se tenía una explicación científica. En 1963 se publican los primeros trabajos sobre el tema,⁽²⁾⁽³⁾ y a pesar de que pasaron tantos años aún hoy los factores etiológicos no están del todo claros; algunos comentan que quizás es más fácil hablar del tratamiento,⁽⁴⁾ y otros hasta dudan de que constituya una enfermedad.⁽⁵⁾ Por otra parte, el estudio y tratamiento actual de los recién nacidos con este tipo de ictericia produce un costo emocional y económico muy elevado.⁽⁶⁾⁽⁷⁾

El propósito de esta publicación es hacer una revisión sobre clínica, incidencia, factores etiológicos, prevención y tratamiento de la ictericia asociada a leche humana en el recién nacido de término.

Características clínicas e incidencia

El Síndrome de Ictericia por Leche Humana presenta las siguientes características: hiperbilirrubinemia no conjugada, transitoria, en recién nacidos de término que por otra parte son sanos, en los que se descartó cualquier etiología de ictericia; aparece en la primera semana y presenta su valor máximo entre el quinto y decimocuarto día de vida, es decir más allá del tercer día usualmente descrito en la ictericia fisiológica, con cifras que oscilan entre 10 y 30mg%, y que si no se toma ninguna conducta disminuye lentamente a valores normales entre la tercera y decimosegunda semana de vida.⁽⁴⁾⁽⁸⁾

Este cuadro se presenta en el 0,5 a 2,5% de los recién nacidos alimentados a pecho.⁽⁴⁾

No se observó ningún caso de kernicterus o

encefalopatía bilirrubínica asociada.⁽⁴⁾⁽⁸⁾

Además de este síndrome de una hiperbilirrubinemia prolongada de tipo no conjugada, también se vió que en los primeros días de vida los niveles de bilirrubina sérica son más elevados en los recién nacidos alimentados a pecho.

Schneider,⁽⁹⁾ en una revisión de 12 estudios comparó los niveles de bilirrubina de 8.000 recién nacidos menores de 7 días según tipo de alimentación. Observó que la incidencia de recién nacidos con cifras de bilirrubina sérica de 12 mg% o más fue tres veces mayor en los alimentados a pecho que en los alimentados a biberón, y con niveles de bilirrubina sérica de 15 mg% o más fue seis veces mayor en los alimentados a pecho que en los alimentados a biberón.

A su vez, el percentilo 95 corresponde a una bilirrubina sérica de 14,5mg % y el 97 a una bilirrubina de 15,7 mg %.⁽¹⁰⁾

Hasta aquí seguimos afirmando como hace 100 años la asociación entre ictericia y alimentación a pecho, ya sea a través del síndrome de hiperbilirrubinemia prolongada de tipo no conjugada o de la mayor incidencia de bilirrubina elevada en los primeros días de vida.

Factores etiológicos

Estudiando los factores etiológicos, Stevenson descartó “aumento de la producción” de bilirrubina dado que midiendo la excreción de monóxido de carbono (una medida de la producción de bilirrubina, ya que tienen una producción equimolar) no observó diferencias entre los alimentados a pecho y los alimentados a biberón.⁽¹¹⁾ De esta manera la teorías etiológicas propuestas focalizaron su atención en “depuración hepática disminuída” sobre todo por inhibición de la conjugación y “Reabsorción intesti-

nal aumentada” que incrementa la precarga hepática de bilirrubina no conjugada.

En 1963 Arias y Gartner⁽²⁾ y por otra parte Newman y Gross⁽³⁾ describen el efecto de la interrupción de la alimentación a pecho sobre la evolución de la hiperbilirrubinemia. Ellos observaron que suspendiendo la alimentación a pecho por 48 horas la concentración de bilirrubina sérica cae a menos de la mitad de los valores originales y al reiniciarla no se eleva nuevamente. En base a esta observación surge la hipótesis de que *la leche humana contiene sustancias inhibitorias de la conjugación*. Detrás de esta línea se investigó durante más de 10 años.

Se aisló primero el esteroide 3 alfa, 10 beta, pregnanodiol, al cual se le adjudicó la propiedad inhibitoria,⁽¹²⁾ pero más tarde otros estudios no lo pudieron probar.^{(4) (13) (14)} Estos resultados contrvertidos pueden deberse a distintos detalles de la técnica utilizada como: sistemas de ensayo más modernos y sensibles, diferentes especies de animales con diferentes respuestas, preparación del esteroide, vehículo utilizado, etc., todo lo que hace que por el momento se tenga mucha incertidumbre con respecto a su rol.⁽⁴⁾ Es más, Arias y Gartner que fueron los que corroboraron en principio tanto in vitro como in vivo esta hipótesis, más tarde no pudieron obtener los mismos resultados, es decir sus observaciones no fueron reproducibles.⁽⁴⁾

En la década del 70 se empieza a pensar en los *ácidos grasos libres* de los cuales se sabía que inhiben la conjugación.^{(15) (16) (17) (18)} Se realizaron muchos experimentos pero desconociendo que determinados manejos de la leche modificaban la concentración de los ácidos grasos libres o la acción inhibitoria. Por ejemplo el almacenamiento y la refrigeración aumentan la concentración de los ácidos grasos libres.^{(4) (15)} El calentamiento o la esterilización en autoclave anulan el efecto inhibitorio.^{(4) (15)} También se observó que la lipoproteínlipasa, enzima que actúa sobre los triglicéridos de la leche produciendo ácidos grasos libres, aumenta su actividad desde el día 3 al día 21 post-parto.⁽¹⁹⁾ Al no tener en cuenta estos hechos en el procedimiento operativo de los estudios, los resultados fueron muy contradictorios.

Por último, la Dra. Alonso al utilizar leche humana fresca, no encontró relación entre nivel de bilirrubina del recién nacido y concentración de ácidos grasos libres o capacidad de la leche de inhibir la conjugación de la bilirrubina in vitro.⁽²⁰⁾

A pesar de esto, actualmente se piensa que pueden existir algunas otras sustancias inhibitorias por el momento desconocidas.^{(1) (8)}

Pero hay una pregunta que el Dr. Ostrea realizó al Dr. Gartner en una reunión científica y es la siguiente:

“La teoría de las sustancias inhibitorias puede explicar la caída del nivel de bilirrubina al suspender la alimentación a pecho, pero no explica porqué al reanudar la alimentación a pecho los valores no vuelven a subir”. Y el Dr. Gartner contesto que “esa observación los había perturbado por más de 10 años y es lo que los llevó a la *hipótesis de la reabsorción intestinal de bilirrubina aumentada*.”⁽⁴⁾

También se vio una asociación entre disminución de la ingesta calórica e incremento de los niveles de bilirrubina.⁽⁸⁾ En los primeros días de vida los niños alimentados a pecho consumen menos calorías que los alimentados a biberón y por otro lado se vio una asociación significativa entre hiperbilirrubinemia y pérdida de peso.⁽⁸⁾

La hipótesis de *absorción de bilirrubina desde el meconio a través de intestino* (una exageración de la circulación enterohepática) surge de haber observado por un lado hiperbilirrubinemia asociada a retraso en la eliminación de meconio, como también niveles más bajos de bilirrubina asociados a evacuación más precoz de meconio en las primeras 6 a 12 horas de vida.^{(21) (22)} Se estima que el meconio de un niño normal de 3 kilos contiene entre 100 y 200 mg de bilirrubina, lo que representa entre 5 y 10 veces más de lo que puede producir desde el catabolismo del hem por día.⁽¹⁾ Hasta que el meconio es evacuado puede servir como fuente de bilirrubina para una potencial absorción. Los recién nacidos alimentados a pecho tienen menor volumen y menor frecuencia de deposiciones durante los primeros días de vida.^{(22) (1)} De Carvalho observó que los niños alimentados a pecho presentan una correlación negativa entre el peso acumulado de las heces durante los primeros 3 días de vida y el nivel de bilirrubina sérica en el día 3. A menor peso de las heces mayor concentración de bilirrubina. Los alimentados a biberón excretaron más heces y más bilirrubina fecal y tuvieron niveles de bilirrubina sérica significativamente más bajos.⁽²²⁾

El recién nacido tiene una *disminución de la formación de estercorobilinógeno*. Una vez que la bilirrubina conjugada llega al intestino ésta debe reducirse a estercorobilinógeno por acción de las bacterias. Pero el recién nacido tiene un intestino estéril y su flora bacteriana se va desarrollando lentamente más aún cuando recibe alimentación a pecho.⁽⁸⁾ De tal manera que hay mayor cantidad de bilirrubina conjugada como sustrato que por acción de la Beta-glucuronidasa puede hidrolizarse y transformarse en bilirrubina no conjugada la cual puede reabsorberse.^{(1) (8)}

El intestino del neonato contiene importantes cantidades de *Beta-glucuronidasa* segregada por la mucosa, por lo que muchos consideran que la pe-

queña cantidad que contiene la leche no agregaría mucho a la actividad general.⁽⁸⁾ Alonso y col.,⁽²⁰⁾ tampoco pudieron correlacionar concentración de Beta-glucuronidasa de la leche humana fresca con niveles de bilirrubina sérica.

Con respecto a la *composición de las leches* no se observaron diferencias en el número de deposiciones entre niños alimentados a pecho y los que recibían fórmulas con hidrolizado de caseína. En cambio los que recibieron fórmulas con caseína y proteína de suero tuvieron mayor número de deposiciones.⁽⁸⁾

En *síntesis* podemos decir que la ictericia asociada a alimentación a pecho puede deberse a pobre ingesta calórica y a aumento de la reabsorción intestinal de bilirrubina fundamentalmente dada por retraso en la eliminación de meconio en un intestino con pocas bacterias y alta actividad de Beta-glucuronidasa.

Medidas preventivas

Con respecto a medidas preventivas trabajos observacionales mostraron la asociación entre aumento de la frecuencia de amamantamiento y niveles más bajos de bilirrubina sérica.⁽²³⁾ ⁽²⁴⁾ ⁽²⁵⁾ De Carvalho observó cómo los lactantes que succio-

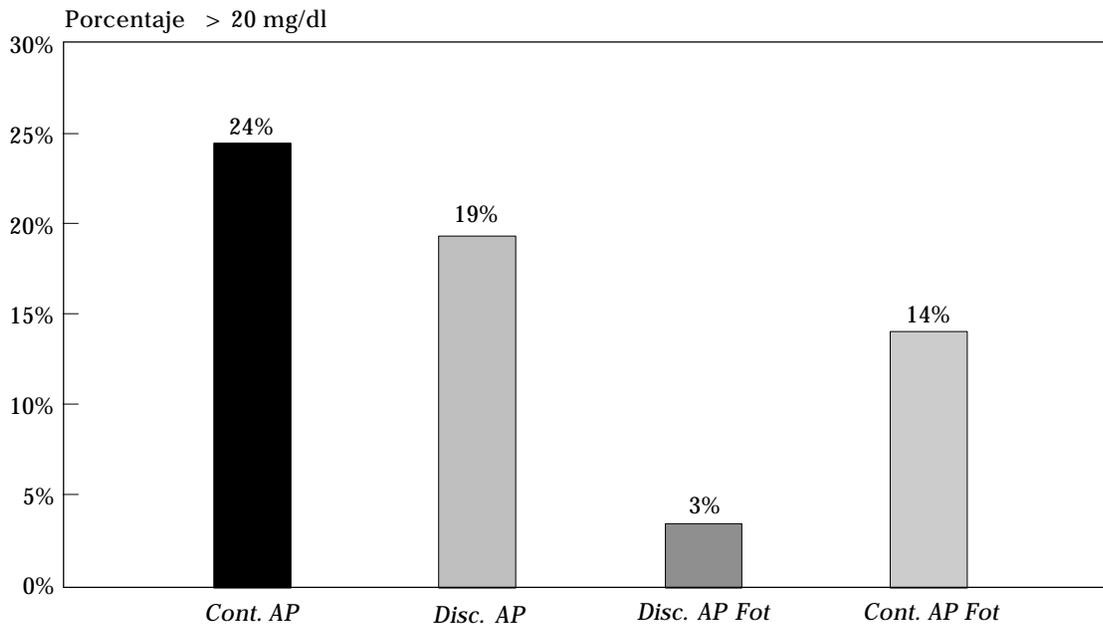
naban más de ocho veces por día en los primeros tres días, tuvieron concentraciones de bilirrubina sérica significativamente más bajas que los alimentados con menor frecuencia.⁽²³⁾ Vain y col. en un ensayo clínico controlado y randomizado, realizado durante los primeros tres días de vida, obtuvo datos que sugieren que es improbable que el incremento de la frecuencia de la alimentación a pecho tenga algún efecto sobre los niveles de bilirrubina sérica durante ese período.⁽²⁶⁾

Las medidas preventivas que se pueden tomar son: aumentar la frecuencia de las mamadas a 8 o más por día y no complementar con agua o dextrosa, medida cuya utilidad no ha sido demostrada y con la cual se observó disminución de la ingesta de leche y menor tiempo de amamantamiento.⁽²⁷⁾ Si se necesita complementar hay que hacerlo con leche maternizada.⁽⁸⁾ ⁽²⁸⁾

Tratamiento

En la Maternidad Sardá llevamos a cabo un trabajo,⁽²⁹⁾ que consistió en un ensayo clínico controlado cuyo *objetivo* fue comparar el efecto de cuatro diferentes intervenciones sobre la hiperbilirrubinemia del recién nacido de término sano alimentado a pecho. Se evaluaron 2.897 recién nacidos entre el 1º

Figura 1: Ictericia y alimentación a pecho. Porcentaje de RN con Bi > 20 mg% según tratamiento



AP: alimentación a pecho.
 Cont. AP: continuar con AP.
 Disc. AP: discontinuar la AP.

Disc. AP Fot: discontinuar la AP y administrar fototerapia.
 Cont. AP Fot: continuar con la AP y administrar fototerapia.

de abril al 30 de agosto de 1991. De éstos, 1.685 fueron de término y sanos, de los cuales 125 (es decir el 7.4%) presentó niveles de BI sérica \geq a 17 mg%.

Cuando los niveles de bilirrubina sérica alcanzan los 17 mg% los niños fueron asignados en forma aleatoria a una de cuatro intervenciones: 1) continuar con alimentación a pecho y observar; 2) discontinuar la alimentación a pecho dando fórmula por 48 horas; 3) discontinuar la alimentación a pecho dando fórmula por 48 horas y administrar fototerapia; 4) continuar con la alimentación a pecho y administrar fototerapia. El grupo 1 constituyó nuestro grupo control y el 3 combinó las dos restantes terapéuticas (discontinuar la alimentación a pecho y administrar fototerapia).

La concentración de bilirrubina sérica alcanzó los 20 mg% (fracaso de tratamiento) en 24% de los niños del grupo 2; 19% del grupo 3, y 14% del grupo 4 ($p= 0.0001$ para los grupos 3 y 4 vs. grupo 1) (Fig. 1). Cuando se administro fototerapia se observó una declinación mayor y más rápida de los niveles de bilirrubina que cuando no fue usada. Aún cuando la bilirrubina sérica alcanzó los 20 mg% en el 14% de los niños del grupo 4 (fototerapia), y en el 3% del grupo 3 (fototerapia más discontinuar la alimentación a pecho), la declinación de los niveles de bilirrubina a las 48 horas de la intervención fue semejante en ambos grupos. Lo que sugiere que es posible continuar con la alimentación a pecho si usamos fototerapia.

Fue interesante observar que ningún niño, ya sea indicando intervención a los 17 mg% o a los 20 mg% (grupo control), superó los 23 mg% y ninguno requirió exanguineotransfusión (EXT).

Conclusión

En base a esta revisión podemos concluir que:

- Los niños alimentados a pecho tienen mayor incidencia de ictericia.

- Se podría explicar por pobre ingesta calórica y aumento de la reabsorción intestinal de bilirrubina fundamentalmente dada por retraso en la eliminación de meconio en un intestino con pocas bacterias y alta actividad de Beta-glucuronidasa.

- No se observó ningún caso de kernicterus o encefalopatía bilirrubínica aún con cifras superiores a 0 a 25 mg%.

- Para prevenir hay que alentar a las madres a alimentar frecuentemente.

- No tomar ninguna conducta hasta que la bilirrubina llegue a cifras de 20 mg% dado que en el 76% de los niños la misma disminuye espontáneamente.

- No suspender la alimentación a pecho para diagnóstico, sobre todo con cifras de 20 mg% o menos, o hiperbilirrubinemias de los primeros días.

- Si la concentración de bilirrubinemia sérica excede los 20 mg%, se puede dar información a los padres para que elijan el tratamiento. Nosotros en nuestro medio aconsejamos tratar con fototerapia y no suspender la alimentación a pecho.

Bibliografía

1. Gourley Gr. Pathophysiology of breast-Milk Jaundice. En Fetal and Neonatal Physiology. Polin RA and Fox W. WB Sanders Company; Philadelphia 1992; pág. 1173.
2. Arias IM, Gartner LM, Seiffer SA, et al. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane - 3 alfa, 20 beta- diol, in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro, abstracted. J Clin Invest 1963; 42: 913.
3. Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinemia in breast fed infants. Pediatrics 1963; 32: 995.
4. Gartner LM. Breast milk jaundice. In: Levine RL, Maisels MJ. eds. Hyperbilirubinemia in the newborn: Report of the 85th Ross Conference on Pediatric Research. Columbus, OH: Ross Laboratories, 1983: 75.
5. Fleiss PM, Jelliffe DB. Breast-Feeding and Jaundice. Pediatrics 1987; 80: 306, (Letter).
6. Kemper K, Forsyth B, McCarthy P. Jaundice, terminating breast-feeding, and the vulnerable child. Pediatrics 1989; 84: 773.
7. Estol P y Díaz Rossello JL. Ictericia neonatal y su tratamiento. Una tecnología en discusión. Tecnologías Apropriadadas. Publicación Científica CLAP 1166.
8. Maisels MJ. Jaundice. En Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn, Fourth Edition, edited by Gordon B. Avery, Mary Ann Fletcher and Mhairi G. Mac Donald. J.B.Lippincott Company, Philadelphia 1994; pág. 630.
9. Schneider AP. Breast milk jaundice in the newborn: a real entity. JAMA 1986; 255: 3270.
10. Maisels MJ, Gifford K, Antle CE et al. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effects of breast-feeding. Pediatrics 1986; 78: 837.
11. Stevenson DK, Bartoletti AL, Ostrander CR et al. Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infants as an index of bilirubin reproduction: IV. Effects of breast-feeding and caloric intake in the first postnatal week. Pediatrics 1980; 65: 1170.

12. Arias IM, Gartner LM, Seifter SA et al. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane 3alpha, 20 beta-diol, in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *J Clin Invest* 1964; 43: 2037.
13. Ramos A, Silverberg M, Stern L. Pregnanediols and neonatal hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child* 1966; 111: 353.
14. Saland J, McNamara H, Cohen MI. Navajo jaundice: A variant of neonatal Hyperbilirubinemia associated with breast feeding. *J Pediatr* 1974; 85: 271.
15. Cole AP, Hargreaves T. Conjugation inhibitors in early neonatal hyperbilirubinemia. *Arch Dis Child* 1972; 47: 451.
16. Foliot T A, Ploussard J P, Housset E et al. Breast milk jaundice: in vitro inhibition of rat liver bilirubinuridine diphosphate glucuronyl transferase activity and Z protein-bromosulphophthale in binding by human breast milk. *Pediatr Res* 1976; 10: 594.
17. Hargreaves T. Effect of fatty acids on bilirubin conjugation. *Arch Dis Child* 1973; 48: 446.
18. Poland RL, Schultz GE, Garg G. High milk lipase activity associated with breast milk jaundice. *Pediatr Res* 1980; 14: 1328.
19. Gourley GR, Arend R. Jaundice in breast and formula-fed infants. *Pediatr Res* 1986; 20: 240 A.
20. Alonso E, Whittington PF, Whittington SH et al. Enterohepatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. *J Pediatr* 1991; 118: 425.
21. Weisman LE, Merenstein GB, Digirol M et al. The effect of early meconium evacuation on early-onset hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child* 1983; 137: 666.
22. De Carvalho M, Robertson S, Klaus M. Fecal bilirubin excretion and serum bilirubin concentration in breast-fed and bottle-fed infants. *J Pediatr* 1985; 107: 786.
23. De Carvalho M, Klaus H, Merkatz RB. Frequency of breast-feeding and serum bilirubin concentration. *Am J Dis Child* 1982; 136: 737.
24. Varimo P, Simili S, Wendt L et al. Frequency of breast feeding and hyperbilirubinemia. *Clin Pediatr* 1986; 25: 112.
25. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Breast-feeding frequency during the first 24 hours after birth in full-term neonates. *Pediatrics* 1990; 86: 171.
26. Vain N, Acquavita AM, Maisels MJ et al. The effect of breast-feeding frequency on serum bilirubin levels. *Pediatr Res* 1990; 27: 259 A.
27. De Carvalho M, Hall M, Harvey D. Effects of water supplementation on physiological jaundice in breast-fed babies. *Arch Dis Child* 1981; 56: 568.
28. Nicoll A, Ginsburg R, Tripp JH. Supplementary feeding and jaundice in newborns. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 759.
29. Martinez JC, Maisels MJ, Otheguy LE et al. Hyperbilirubinemia in the breast-fed newborn: A controlled trial of four interventions. *Pediatrics* 1993; 91: 470.