

Artículo Original

Contenido graso de la leche humana e ictericia temprana en recién nacidos a término alimentados a pecho

Dres. JOSE M. CERIANI CERNADAS*, GONZALO MARIANI*, MARCELO ARMADANS**
y puericultora GRACIELA NOSEDA*

RESUMEN

La alimentación a pecho es un factor frecuentemente asociado con ictericia en los primeros días, pero aún no están claros los mecanismos implicados.

Objetivo. Investigar la relación entre el contenido de grasa en la leche humana, medido por el crematócrito y la ictericia temprana en recién nacidos de término.

Población y métodos. Se incluyeron 279 neonatos sanos con los siguientes criterios: >37 semanas, parto espontáneo, Apgar >6 al minuto, >2.500 g, peso adecuado, sin enfermedad hemolítica ni otros factores de riesgo para ictericia y alimentados exclusivamente a pecho. Se dividieron en dos grupos: 114 con ictericia (entre 24 y 72 horas de vida) y 165 sin ictericia (controles). La leche fue recogida a media mañana entre las 44 y 60 horas de vida. Una alícuota se colocó en tubos capilares para evaluar la capa de grasa con la técnica del crematócrito.

Resultados. Las medias del crematócrito fueron $5,2 \pm 0,3\%$ en bebés ictericos vs. $3,8 \pm 0,2\%$ en los controles ($p < 0,005$). El 34% de los neonatos ictericos presentaron valores de crematócrito >6% vs. el 16% en los controles ($p < 0,005$; OR=2,44, 95% CI: 1,4-4,3). Un análisis logístico evidenció una significativa correlación entre ictericia y altos valores del crematócrito ($p < 0,001$), independientemente de variables como sexo masculino, pérdida máxima de peso y frecuencia de mamadas en las primeras 48 horas.

Conclusiones. Nuestros resultados sugieren que un mayor contenido de grasa en la leche humana del segundo día de vida se relaciona con una frecuencia más alta de ictericia temprana en neonatos de término sanos.

Palabras clave: ictericia temprana, leche humana, contenido de grasa, lactancia, recién nacidos de término.

SUMMARY

Breast-feeding is an important factor associated with jaundice in term infants. A prospective observational study was carried out in order to investigate if the fat content in human milk, as measured by the "crematocrit" was related to jaundice in term infants.

Population & methods. The population consisted in 279 healthy term infants who met the following criteria: >37 weeks, >2.500 g, appropriate for gestational age, spontaneous labor, vaginal delivery, Apgar score >6 at one minute, no evidence of hemolytic disease, no other risk factors for jaundice, and exclusive breast-feeding. The infants were divided into two groups: 114 that presented with jaundice and 165 that did not (controls). Human milk was collected at midmorning on the third day and a well mixed sample was drawn into capillary tubes for assessing the cream layer after centrifugation during 15 minutes. Creatocrit values >6% were considered as representative of a high fat content.

Results. Mean values of creatocrit were $5.2 \pm 0.3\%$ in jaundiced babies vs. $3.8 \pm 0.2\%$ in controls ($p < 0.005$). Creatocrit value >6% occurred more frequently among jaundiced infants than controls: 34% vs. 16% ($p < 0.005$; OR=2.44, CI 95% 1.4-4.3). A logistic analysis model showed a significant correlation between jaundice and high creatocrit values ($p < 0.001$), regardless of variables such as male gender, weight loss at discharge and frequency of suckling.

Conclusions. Our results suggest that high fat content in human milk is related to a higher prevalence of early jaundice in healthy term infants.

Key words: jaundice, fat content, human milk, breast-feeding, full-term infants.

Arch.argent.pediatr 1999; 97(6): 360

INTRODUCCION

Los recién nacidos alimentados a pecho tienen habitualmente niveles aumentados de bilirrubina sérica dentro de los primeros días y semanas de vida.¹ Varios factores han sido implicados en la patogenia de esta ictericia.²⁻¹⁹ Inicialmente, se sugirió que una inhibición de la enzima uridildifosfatoglucuroniltransferasa (UDPGT) por el 3- α , 20-

β pregnanediol estaba involucrada en la ictericia de comienzo tardío (después de la semana o 10 días), que suele ser prolongada y habitualmente es denominada "ictericia por leche materna",⁸ pero esto no pudo ser confirmado posteriormente.⁹ También se postuló en la ictericia de comienzo tardío que los ácidos grasos no esterificados (AGNE) eran responsables de la inhibición de la enzima y algunos estudios in vitro apoyaron esta hipótesis.¹⁰ Se ha demostrado que en comparación con leches control, las leches con alta concentración de AGNE inhiben aun más la UDPGT.¹¹ El aumento de la cantidad de AGNE puede ser secundario a la acción de una enzima llamada lipasa, estimulada

* División de Neonatología, Departamento de Pediatría. Hospital Italiano de Buenos Aires.

** Servicio de Neonatología, Hospital Arturo Oñativia. Correspondencia: Dr. José M. Ceriani Cernadas. Oro 3074, piso 11. (1425) Ciudad de Buenos Aires.

por sales biliares, que podría hallarse aumentada en la leche de ciertas madres.¹¹ Sin embargo, otros estudios no hallaron ninguna diferencia en las concentraciones de lipasa entre la leche de madres de bebés con ictericia o sin ella.¹²⁻¹⁴ En la ictericia que se presenta en los primeros días de vida hay evidencias que sugieren que uno de los factores relacionados es la alimentación a pecho (ictericia temprana asociada a leche materna). La patogenia se desconoce, aunque se han postulado diversos mecanismos. El aumento en la circulación enterohepática, debido a la acción de la enzima β -glucuronidasa presente en la leche materna, se encontró como causa de hiperbilirrubinemia indirecta en una investigación,¹⁵ pero no pudo ser comprobado en otro estudio.¹⁶ También se ha sugerido un aumento en el contenido de grasa en la leche de madres con niños ictericos,^{17,18} aunque en este aspecto también existe controversia ya que otros estudios no pudieron confirmarlo.^{12,19}

Nosotros decidimos examinar la hipótesis de que el contenido de grasa de la leche humana (medido mediante el crematócrito) procedente de madres con recién nacidos de término que presentan ictericia no hemolítica en los primeros días de vida, es más alto que el de madres de recién nacidos sin ictericia. A tal fin se planificó este estudio prospectivo de carácter observacional en donde se compararían los valores del crematócrito en la leche materna de neonatos con ictericia y sin ella.

PACIENTES Y METODOS

El estudio se realizó en el Hospital Italiano de Buenos Aires, entre diciembre de 1991 y octubre de 1992.

Los recién nacidos entraron en el estudio si satisfacían cada uno de los siguientes criterios: edad gestacional >37 semanas, peso de nacimiento >2.500 g, peso adecuado para la edad gestacional, puntaje de Apgar >6 al minuto, trabajo de parto espontáneo, parto vaginal y consentimiento verbal de los padres. Todos los recién nacidos eran sanos, estaban con sus madres en internación conjunta y eran alimentados exclusivamente a pecho. Los neonatos que tenían alguna evidencia de hemólisis (prueba de Coombs positiva, recuento de reticulocitos $\geq 4\%$, incompatibilidad ABO o ictericia dentro de las primeras 24 horas de vida) fueron excluidos, así como los recién nacidos de madres diabéticas, los que presentaban cefalohematoma y aquellos de raza oriental. La evaluación de la presencia o no de ictericia se realizó siguiendo los criterios clásicos, determi-

nando la coloración amarilla de la piel en una progresión cefalocaudal, con el bebé desnudo y en un ambiente con luminosidad apropiada. Se definió que el recién nacido estaba icterico cuando la coloración amarilla era evidente, al menos, en todo el rostro. La presencia o ausencia de ictericia fue evaluada en forma independiente por dos neonatólogos con experiencia (GM y MA), quienes no conocían los resultados del crematócrito. Todas las muestras de leche fueron obtenidas a media mañana del día de alta, dos horas después de la última mamada del bebé y la extracción fue efectuada por la misma persona (GN) mediante expresión manual de la mama hasta alcanzar el completo vaciamiento de la misma.

El número de mamadas se obtuvo de la información recogida de las madres, que recibieron al entrar al estudio una tabla que contenía varios casilleros en donde debían marcar con una cruz cada vez que amamantaban. Esta frecuencia fue controlada y corroborada por uno de los investigadores (GN).

La técnica del crematócrito fue la siguiente: inmediatamente luego de la extracción de la muestra, la leche fue bien mezclada y se llenaron tres tubos capilares (los que se emplean para el hematocrito) cubriéndose con plastilina en un extremo. Los mismos fueron centrifugados a 15.000 rpm durante 15 minutos. La capa cremosa en la parte superior del tubo se midió en una escala *ad hoc* y se expresó como porcentaje de la columna total de leche. La correlación entre el crematócrito y el nivel de grasa en la leche medido por métodos bioquímicos se calcula mediante la siguiente fórmula: Contenido de grasa en la leche (en g/litro) = crematócrito (%) $\times 0,59/0,146$. Un valor del crematócrito >6% fue considerado representativo de un alto contenido de grasa.^{17,22}

La edad gestacional fue determinada por la fecha de la última menstruación y el peso se controló mediante balanza electrónica.

Análisis estadístico: Se usaron la prueba de Student para muestras no apareadas en variables continuas y la del chi-cuadrado para datos categóricos, a fin de identificar diferencias significativas sobre las variables de la población y los valores del crematócrito entre los grupos con ictericia o sin ella. Los resultados están expresados como media \pm el error estándar. Se consideraron como significativos los valores menores al 5%. Un modelo de regresión logística se utilizó para evaluar la relación entre un grupo de variables y la presencia o ausencia de ictericia. El modelo empleado asume una relación logística lineal donde la dicotomía

variable, con o sin ictericia, es la variable dependiente y el sexo masculino, la frecuencia de succión en las primeras 48 horas, la pérdida de peso al alta y el valor del creatinógeno son las variables independientes. Para elegir el mejor modelo se usó el criterio internacional AKAIKE (AIC) y el apropiado RZ para esta clase de regresión.

RESULTADOS

Un total de 279 recién nacidos cumplieron los criterios de inclusión/exclusión y fueron incorporados al estudio. El día del alta (44-60 horas de vida), 114 (41%) tenían ictericia clínica y 165 (59%) no la tenían. Ambos grupos fueron similares (Tabla 1). La incidencia de varones fue más alta en los bebés con ictericia, pero la diferencia no fue significativa (Tabla 1). Los valores medios del creatinógeno fueron significativamente más altos en el grupo con ictericia que en los controles ($5,2 \pm 0,3\%$ vs. $3,8 \pm 0,2\%$; $p < 0,005$, Tabla 2). La frecuencia de creatinógeno $> 6\%$ fue 34% en el grupo de estudio

y 16% en el grupo control (OR= 2,44, CI 95%: 1,4-4,3; Tabla 2). El análisis logístico mostró que los valores de creatinógeno $>6\%$ estuvieron significativamente correlacionados con la presencia de ictericia ($p < 0,001$), independientemente de otras variables tales como sexo, frecuencia de succión en las primeras 48 horas y pérdida de peso al alta (Tabla 3). La probabilidad de que un recién nacido ingresado en el estudio presentara ictericia temprana aumentó en relación directa con el incremento del valor del creatinógeno.

DISCUSION

La ictericia temprana asociada con la lactancia materna puede observarse desde los primeros días de vida.^{1,2,20,21} En dos estudios^{11,17} se halló que un alto contenido de grasa en la leche humana podría estar relacionado con hiperbilirrubinemia en recién nacidos alimentados exclusivamente a pecho. En el presente estudio, con algunas características metodológicas que diferían de los anteriores, nosotros también encontramos que el contenido de grasa en la leche humana, de madres cuyos neonatos desarrollaron ictericia dentro de los tres primeros días de vida, fue más alto que el de madres cuyos bebés no presentaron ictericia.

La evaluación del contenido de grasa se hizo mediante la técnica del creatinógeno, método por el que optamos, ya que ha demostrado una excelente correlación con el contenido graso de la leche humana medido con métodos bioquímicos,²²⁻²⁴ siendo además muy simple y económico. Teniendo en cuenta que el contenido de grasa en la leche humana varía según la hora del día, se decidió que las muestras se tomaran a media mañana, ya que ciertas evidencias sugieren que a esa hora son las más representativas de la composición lipídica durante las 24 horas.²⁵ Se tuvo especial cuidado en el vaciamiento de la mama, tal como se recomienda, puesto que las muestras de leche en gotas o parciales contienen solamente alrededor de la mi-

TABLA 1
Características de la población

	Con ictericia n=114	Sin ictericia n=165
Peso al nacer (g, media \pm DE)	3.360 \pm 35	3.394 \pm 30
Sexo masculino (%)	58	49
Pérdida de peso al alta (g, media \pm EEM)	207 \pm 8	219 \pm 8
Número de mamadas 2º día (media, \pm EEM y rango)	6,7 \pm 0,1 (3-10)	6,8 \pm 0,1 (4-10)
Edad del neonato al recolectar la leche (horas, media \pm EEM)	51 \pm 7	52 \pm 7

DE: desvío estándar.

EEM: error estándar de la media

En ninguna de las variables las diferencias fueron significativas.

TABLA 2
**Valores del creatinógeno en la leche
de madres de recién nacidos
con ictericia y sin ella**

	Con ictericia n=114	Sin ictericia n=165	p
Creatinógeno $>6\%$ (%)	34	16	$<0,005^*$
Creatinógeno, media \pm EEM (%)	5,2 \pm 0,3	3,8 \pm 0,2	$<0,005^*$

*Chi-cuadrado; OR=2,44; IC 95%: 1,4-4,3. # Prueba de Student

EEM: error estándar de la media

TABLA 3
Modelo logístico.
Análisis de la máxima probabilidad estimada

Variables	Valor estimado del parámetro	Desvío estándar	Valor aprox. x	p
Creatinógeno (%)	-0,1671	0,041	0,005	$<0,001$
Frecuencia de mamadas	0,0821	0,127	0,510	ns
Pérdida de peso al alta (g)	0,0005	0,001	0,532	ns
Sexo masculino	0,5371	0,260	0,098	ns

tad de la cantidad de grasa de la leche total.²⁶ Asimismo, se mezcló cuidadosamente cada muestra antes de llenar los tubos capilares, de modo que la concentración de grasa fuera homogénea y la composición de la alícuota resultara similar a la obtenida por el neonato.²⁶

En cuanto al nivel de 6% que nosotros tomamos como punto de corte del crematócrito para indicar valores elevados de grasa, está basado en el hecho de que las muestras de leche obtenidas son representativas de una leche "de transición" entre el calostro y la leche madura. Es, por lo tanto, lógico que esa leche tenga un nivel más bajo de grasa y que valores del crematócrito mayores del 6% (que equivale a 3,7 g% de grasa medida con métodos bioquímicos) sea considerado como un alto contenido lipídico. A. O'Donnell y colaboradores hallaron que el valor medio de grasa en leches de transición era de 2,7 g%, cifra apreciablemente menor que la que se encuentra en las leches maduras.²²

Una limitación de nuestro estudio es la ausencia de niveles de bilirrubina en estos recién nacidos. Esto se debió a que, en nuestra práctica diaria, en la gran mayoría de los bebés ictericos no tomamos muestras de sangre para determinar el nivel de bilirrubinemia. La política de la División es evaluar los niveles plasmáticos de bilirrubina en recién nacidos sanos con ictericia, luego de las primeras 24 horas de vida, sólo cuando la evaluación clínica hace sospechar niveles iguales o superiores a 15 mg/dl. Esta conducta es coherente con la tendencia, difundida en los últimos años, sobre la necesidad de evitar estudios innecesarios en aquellos recién nacidos de término sanos, alimentados a pecho y que presentan una ictericia no patológica.²⁷ La evaluación clínica sobre la presencia o no de ictericia fue realizada en forma independiente por dos neonatólogos, ambos experimentados, quienes no conocían los resultados del crematócrito, que fue realizado por la puericultora.

Las variables utilizadas para evaluar la relación entre el contenido de grasa y la presencia de ictericia fueron: sexo masculino, frecuencia de mamadas en las primeras 48 horas y pérdida de peso al alta. Las mismas resultaron elegidas ya que sobre ellas existe mayor consenso acerca de su asociación con una frecuencia más elevada de ictericia.^{1,5,7}

Los informes sobre los posibles mecanismos de la ictericia asociada a leche materna son contradictorios. Varios factores, tales como altos niveles de los ácidos grasos libres (AGL) en la leche,¹⁸ alto

contenido de grasa total,¹⁷ una elevada actividad de la β -glucuronidasa en la leche de algunas madres¹⁵ y diferencias en la composición de las sales biliares de la leche,¹² han sido comunicados por diversos autores, pero no han podido ser confirmados en estudios subsiguientes.^{12-14,16-19}

Estudios experimentales en ratas han demostrado que durante la tercera semana de vida la ingestión de leche humana de madres de recién nacidos con ictericia prolongada incrementa la absorción de bilirrubina en el tracto gastrointestinal de las ratas, a través de la circulación enterohepática, posiblemente debido a una elevada concentración de los AGNE de cadena larga en la leche.^{28,29} Aun cuando el crematócrito no distingue las diferentes fracciones de lípidos, se podría especular que el aumento en la grasa total estaría relacionado con una cantidad más alta de triglicéridos, lo que a su vez incrementaría los AGL. La alta concentración de éstos en el tracto intestinal podría aumentar la absorción de bilirrubina (mediante un aumento de la circulación enterohepática) y provocar una elevación en plasma de la bilirrubina no conjugada.

Sin embargo, hasta el momento actual, el mecanismo de esta relación entre la alimentación a pecho y la ictericia temprana no está claramente dilucidado y nuevos estudios deberán efectuarse para identificar en forma más definida el rol de los factores implicados. Ellos ayudarán a comprender mejor este fenómeno, que en la inmensa mayoría de las veces tiene características fisiológicas y que, por lo tanto, no implica patología alguna. Creemos que un adecuado conocimiento del mismo disminuiría, en muchos neonatos, el empleo de estudios y tratamientos innecesarios.

En resumen, nuestro estudio mostró que el contenido de grasa más elevado en la leche humana, medida con el método del crematócrito, se asoció con ictericia temprana en bebés a término y sanos. Los niveles del crematócrito fueron más elevados en la leche de las madres cuyos recién nacidos presentaron ictericia. Esta relación fue independiente de variables que habitualmente se relacionan con ictericia, tales como sexo masculino, frecuencia de succión durante los primeros dos días de vida y pérdida de peso al alta.

Agradecimientos

Un especial agradecimiento al Dr. M. Jeffrey Maisels por su crítica revisión del manuscrito y por sus valiosas sugerencias. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Maisels MJ, Gifford KL. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics* 1986; 78: 837-43.
2. Lascari AD. Early breast-feeding jaundice: Clinical significance. *J Pediatr* 1986; 108: 156-8.
3. Gartner LM. Breast milk jaundice. In: *Hyperbilirubinemia in the newborn*. Report of 85th Ross Conference on Pediatric Research. Columbia: Ross Laboratories, 1983: 75-8.
4. Maisels MJ, Gifford K, Antle CE, Leib GR. Jaundice in the healthy newborn infant. A new approach to an old problem. *Pediatrics* 1988; 81: 505-11.
5. Auerbach KG, Gartner LM. Breast-feeding and human milk. Their association with jaundice in the neonate. *Clin Perinatol* 1987; 4: 89-107.
6. Culley P, Milan P, Roginski C et al. Are breast-fed babies still getting a raw deal in hospital? *Br Med J* 1979; 2: 891-3.
7. De Carvalho M, Klaus MH, Merkatz RB. Frequency of breast-feeding and serum bilirubin concentration. *Am J Dis Child* 1982; 136: 737-8.
8. Arias IM, Gartner LM. Production of unconjugated hyperbilirubinemia in full term newborn infants following administration of pregnane-3 α ,20 β -diol. *Nature* 1964; 203: 1292-3.
9. Murphy JF, Hughes I, Verrer Jones ER, Gaskell S, Pike AW. Pregnandiol and breast milk jaundice. *Arch Dis Child* 1981; 56: 474-6.
10. Bevan BR, Holton JB. Inhibition of bilirubin conjugation in rat liver slices by free fatty acids with relevance to the problem of breast milk jaundice. *Clin Chim Acta* 1972; 41: 101-7.
11. Poland RL, Schultz GE, Garg G. High milk lipase activity associated with breast milk jaundice. *Pediatr Res* 1980; 14: 1328-31.
12. Forsyth JS, Donnet L, Ross PE. A study of the relationship between bile salts, bile salt-stimulated lipase, and free fatty acids in breast milk: normal infants and those with breast milk jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 205-10.
13. Freed LM, Moscioni D, Hamosh M et al. Breast milk jaundice revisited: No role for beta-glucuronidase or unstimulated lipase. *Pediatr Res* 1987; 21: 267 A.
14. Constantopoulos A, Messaritakis J, Matsaniotis N. Breast milk jaundice: the role of lipoprotein lipase and the free fatty acids. *Eur J Pediatr* 1980; 134: 35-38.
15. Gourley GR, Arend RA. Glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed and formula-fed infants. *Lancet* 1986; 1 (8482): 644-6.
16. Gaffney PT, Buttenshaw RL, Ward M, Diplock RD. Breast milk β -glucuronidase and neonatal jaundice. *Lancet* 1986; 1: 1161-2.
17. Amato M, Howald H, Von Muralt G. Fat content of human milk and breast milk jaundice. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 805-6.
18. Foliot A, Ploussard JP, Housset E, Christoforovl. Breast milk jaundice: In vitro inhibition of rat liver bilirubin-uridine diphosphate glucuronyl transferase activity and Z protein-bromosulfophthalein binding by human breast milk. *Pediatr Res* 1976; 10: 594-8.
19. Jalili F, Garza C, Huang CT, Nichols BL. Free fatty acids in the development of breast milk jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 435-40.
20. Gartner LM. On the question of the relationship between breastfeeding and jaundice in the first 5 days of life. *Sem Perinatol* 1994; 18: 502-09.
21. Gourley GR, Kreamer B, Cohnen M, Korosok MR. Neonatal jaundice and diet. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 184-8.
22. O'Donnell A, Boccaccio C, Calvo E et al. Estudios sobre alimentación y nutrición del prematuro. *Arch.argent.pediatr* 1980; 78: 793-821.
23. Lucas A, Gibbs JA, Lyster RL, Baum JD. Creamatocrit: A simple clinical technique for estimating fat concentration and energy value of human milk. *Br Med J* 1978; 1: 1018-20.
24. Spencer SA, Hull D. Fat content of expressed breast milk: a case for quality control. *Br Med J* 1981; 282: 99-100.
25. Garza C, Butte NF. Energy concentration of human milk estimated from 24-h pools and various abbreviated sampling schemes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 943-8.
26. Picciano MF. What constitutes a representative human milk sample? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 280-3.
27. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: A kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992; 89: 809-818.
28. Alonso EM, Whittington PF, Whittington SH, Rivard WA, Given G. Enterohepatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. *J Pediatr* 1991; 118: 425-30.
29. Gartner LN, Lee KS, Moscioni AD. Effect of milk feeding on intestinal bilirubin absorption in the rat. *J Pediatr* 1983; 103: 464-71.