Ictericia en recién nacidos de madres con Colestasia Intrahepática del embarazo. Influencia de la Leche Materna.¹

Dr. Sergio Vaisman W.² y Dr. Luis Villavicencio F.³

Serum bilirubin levels in new borns from mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy

30 newborns from mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy and 30 controls were studied. Serum bilirubin levels were similar in both groups in the first six days of life. Many samples of human milk inhibited bilirubin glucuronyl transferase activity in vitro, but no relation was found between inhibitory capacity and serum bilirubin level of the newborns. A positive correlation was found between inhibition of glucuronyl transferase activity by human milk and total free fatty acid content of milk samples.

La Colestasia Intrahepática del Embarazo (C.I.E.) es una enfermedad relativamente rara en la mayor parte de los países, pero tiene una alta incidencia en Chile, ocurriendo en 3 a 4% de todos los embarazos.¹

Esta condición en la madre se asocia con complicaciones en el feto y en el recién nacido, aumentando significativamente la mortalidad fetal y la morbilidad en el recién nacido. Estos factores hacen que la C.I.E., sea de gran interés para los Obstetras y Neonatólogos.

Los recién nacidos de madres con C.I.E. presentan una alta incidencia de Hipoxia Neonatal, Hipoglucemia e Hiperbilirrubinemia.¹ La hiperbilirrubinemia se manifiesta por un aumento de la bilirrubina no conjugada en la primera semana de vida, con el consiguiente riesgo de Kernicterus. El o los mecanismos responsables de la hiperbilirrubinemia en estos recién nacidos es desconocido.

Espinoza describió la presencia, en orina de madres con C.I.E., de un metabolito anormal, el pregnano-3 (alfa), 20 (Beta)-diol.² El mismo metabolito fue encontrado por Arias y Gartner³ estudiando leches de madres que tenían recién nacidos con Ictericia por Leche Materna y demostraron que actuaba como inhibidor in vitro de la glucuronil transferasa, enzima responsable de la conjugación de la bilirrubina.³

Los objetivos de nuestro trabajo son estudiar en forma seriada, en la primera semana de vida, los

niveles de bilirrubinemia en un grupo de recién nacidos de madres con C.I.E. y la capacidad inhibitoria que ejerce sobre la conjugación de bilirrubina la leche de madres con esta enfermedad, para establecer el rol que puede jugar este factor en la etiología de la hiperbilirrubinemia neonatal en recién nacidos de madres con C.I.E.

MATERIAL Y METODO

Se tomó un grupo de 30 madres con C.I.E., diagnosticadas por anamnesis, examen físico y pruebas de laboratorio, y sus recién nacidos alimentados con leche materna (Tabla 1). El grupo control lo constituyeron 30 madres con embarazos normales y sus recién nacidos alimentados al pecho. Todos los partos se atendieron en la Maternidad del Hospital Barros Luco (Tabla 2).

En ambos grupos se efectuaron bilirrubinemias seriadas en los recién nacidos desde el segundo al sexto día de vida, utilizando una adaptación a micrométodo de la técnica de Malloy y Evelyn.⁴ En los recién nacidos se efectuaron estudios hematológicos incluyendo clasificación de grupo y Rh,

Tabla 1

Antecedentes de Madres con Colestasia
(n = 30)

Prurito: 30 (100%)	Comienzo: 33.03 semanas (promedio)
Coluria: 30 (100%)	
Ictericia: 20 (66.7%)	Comienzo: 35.6 semanas (promedio)
Primíparas: 21	
Múltiparas: 9	Colestasia en embarazo previo: 8

¹Trabajo presentado en el XVI Congreso Internacional de Pediatría, Barcelona, España; septiembre 1980. Trabajo financiado por Grant N.º 6-121 The National Foundation March of Dimes.

²Médico Pediatra Maternidad Hospital Barros Luco, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

³Médico Obstetra Maternidad Hospital Barros Luco.

Tabla 2

Recién nacidos de Madres con Colestasia y Controles

	Control (n = 30)	Colestasia (n = 30)	
Peso de Nacimiento (g± E.S.)	3256 ± 73	2893 ± 84	p < .01
Edad Gestacional (semanas ± E.S.)	39.2 ± .25	38.3 ± .22	p < .01
Masculino	20	14	
Sexo			
Femenino	10	16	
Apgar al Minuto (promedio)	7.93	8.00	
Apgar a los 5 Minutos (promedio)	8.86	8.97	

prueba de Coombs, hematocrito, hemoglobina, recuento de reticulocitos y frotis sanguíneo.

En las madres se efectuó clasificación de grupo, Rh y estudio de función hepática incluyendo bilirrubinemia, transaminasas y fosfatasa alcalina. Se recogieron muestra de leche materna en el tercer, cuarto y quinto día después del parto, y se efectuó en ellas estudio in vitro de inhibición de la conjugación de bilirrubina, usando bilirrubina como sustrato, con una modificación de la técnica de Heirwegh y Meuwissen publicada por Gartner y Arias.⁵ Además se efectuó determinación colorimétrica del contenido de ácidos grasos libres de la leche materna en cada una de las muestras, expresando el resultado como normal, positivo +, positivo ++, positivo +++, según el color de la reacción, que está dado por la cantidad total de ácidos grasos libres (Técnica de Goiffon y Couchoud).⁶

En ambos grupos se eliminaron aquellos recién nacidos con causas conocidas que exageran la hiperbilirrubinemia neonatal, incluyendo hemólisis, infección, cefalohematomas, grandes equimosis, hipoxia e hipoglicemia.

RESULTADOS

Niveles de Bilirrubinemia en el Recién Nacido: En los primeros seis días de vida, los recién nacidos de madre con C.I.E. no presentan diferencias significativas en sus niveles de bilirrubina sérica en relación al grupo control (Figura 1).

Inhibición de la Actividad de Glucuronil Transferasa: Tanto en los recién nacidos de madres con C.I.E. como en el grupo control, se encuentra un número importante de leches inhibitorias. Sin embargo, la capacidad de inhibición de esas leches no se correlaciona con los niveles de bilirrubinemia de los recién nacidos (Figura 2).

Contenido de Ácidos Grasos Libres de la Leche Materna: Se encuentra una correlación directa en-

Figura 1

Bilirrubinemia en Recién Nacidos de Madres con Colestasia Intrahepática del Embarazo y Grupo Control en primeros seis días de vida (promedio ± Error Standard).

tre el contenido total de ácidos grasos libres de las leches estudiadas y su capacidad inhibitoria de la conjugación de bilirrubina, independientemente de si se trata de madres con C.I.E. o madres del grupo control (Figura 3).

DISCUSION

Los resultados obtenidos en este estudio no concuerdan con lo publicado anteriormente en el sentido de que los recién nacidos hijos de madres con C.I.E. presentan hiperbilirrubinemias mayores que el grupo control en la primera semana de vida. Aún más, en nuestro trabajo el grupo en estudio cursa con niveles levemente inferiores a

Figura 2

Inhibición de la actividad de la enzima glucuronil transferasa por Leche Materna y Bilirrubinemia Máxima en Recién Nacidos de Madres con Colestasia y Grupo Control.

Figura 3

Inhibición de la actividad de la enzima glucuronil transferasa por Leche Materna y contenido de Acidos Grasos Libres de las Muestras de Leche.

los controles pero ésta diferencia no es significativa. El grupo con colestasia tuvo una interrupción de la gestación, en promedio, a las 38.3 semanas.

Son recién nacidos de término pero con una gestación significativamente menor que el grupo control. A pesar de ello, la evolución de su bilirrubinemia no difiere en forma significativa.

No encontramos una relación entre leches inhibitorias y niveles de bilirrubinemia en los primeros seis días de vida, pero sí encontramos una correlación entre la concentración total de ácidos grasos libres y la capacidad inhibitoria de esas leches sobre la conjugación de bilirrubina *in vitro*. Se sabe que algunos ácidos grasos libres como el linoleico, linolénico y araquidónico son inhibidores potentes de la actividad de la enzima glucuronil transferasa,⁷ la enzima que conjuga la bilirrubina.

El próximo paso obligatorio para continuar este estudio es determinar la concentración de cada ácido graso libre en la leche materna para ver si existe alguna correlación entre una concentración elevada de un ácido graso libre específico, la capacidad inhibitoria de la leche y la ictericia neonatal.

RESUMEN

Se estudian 30 recién nacidos de madres con

colestasia intrahepática del embarazo y 30 controles. Ambos grupos tienen niveles comparables de bilirrubinemia en los primeros seis días de vida. Se encontró un número importante de muestras de leche materna y inhiben la conjugación de bilirrubina in vitro, pero no hubo relación con los niveles de bilirrubina sérica de los recién nacidos. La capacidad inhibitoria de las leches maternas es directamente proporcional al contenido total de ácidos grasos libres de las muestras analizadas.

REFERENCIAS

- ¹ *Erazo, R.*: Colestasia Intrahepática del Embarazo. *Neonatología* 111: 9; 1975.
- ² *Espinoza, J., Barnaft, L. and Schnaidt, E.*: Phenobarbital in Cholestasis of Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.* 119: 234; 1974.
- ³ *Arias, I.M., Gartner, L.M., Seifter, S. and Furman, M.*: Prolonged Neonatal Unconjugated Hyperbilirubinemia associated with Breast Feeding and a steroid, Pregnane-3 (alpha), 20 (Beta) diol in Maternal Milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *J. Clin. Invest.* 43: 2037; 1964.
- ⁴ *Malloy, H.I. and Evelyn, K.A.*: The determination of Bilirubin with the Photoelectric Colorimeter. *J. Biol. Chem.* 119: 481; 1937.
- ⁵ *Gartner, L.M. and Arias I.M.*: Hormonal control of hepatic bilirubin transport and conjugation. *Am. J. Physiol.* 222: 1091; 1972.
- ⁶ *Goiffon, R., Couchoud, M.*: Procédés de microdosage des acides gras non saturés par le bleu de Nil. *Ann. Biol. Clin.* 11: 327; 1953.
- ⁷ *Vaisman, S.*: Ictericia por alimentación con Leche Materna. *Neonatología* 6: 22; 1975.