



EVIDENCIAS EN PEDIATRIA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

En recién nacidos lactados al pecho es dudoso que un suplemento proteico sirva para frenar el ascenso de la bilirrubina durante la primera semana de vida.

Balaguer Santamaría A, Aizpurua Galdeano P. Evid Pediatr. 2006; 2: 2

Términos clave en inglés: aspartic acid/administration & dosage; glucuronidase/antagonists & inhibitors; jaundice, neonatal/prevention & control

Términos clave en español: ácido aspartico: administración y dosificación; glucuronidasa: antagonistas e Inhibidores; ictericia neonatal: prevención y control

Fecha de recepción: 1 de febrero de 2006

Fecha de aceptación: 10 de febrero de 2006

Fecha de publicación: 1 de marzo de 2006

La versión electrónica de este artículo así como información sobre la revista se encuentran disponibles en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/index.htm>

EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-06. Todos los derechos reservados



Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria

Al cuidado de la infancia y la adolescencia



En recién nacidos lactados al pecho es dudoso que un suplemento proteico sirva para frenar el ascenso de la bilirrubina durante la primera semana de vida.

Revisores:

Albert Balaguer Santamaría. Unidad Neonatología y Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Sant Joan.

Universitat Rovira i Virgili. Reus (Tarragona). albert.balaguer@urv.net

Pilar Aizpurua Galdeano. ABS 7 La Salut. Badalona (Barcelona). 19353pag@comb.es

Referencia bibliográfica:

Gourley GR, Li Z, Kreamer BL, Kosorok MR. A Controlled, Randomized, Double-Blind Trial of Prophylaxis Against Jaundice Among Breastfed Newborns. *Pediatrics*. 2005; 116: 385–91

Resumen estructurado:

Objetivo: evaluar, en recién nacidos (RN) alimentados al pecho, si la administración oral de inhibidores de la beta-glucuronidasa durante la primera semana de vida reduce los niveles de bilirrubina (Bi) (objetivo primario) y aumenta la excreción de Bi fecal (objetivo secundario) sin afectar negativamente a la lactancia materna (LM).

Diseño: ensayo clínico controlado y aleatorizado de intervención preventiva.

Emplazamiento: consulta hospitalaria y domicilio de familias de Winsconsin (USA).

Población de estudio: RN reclutados a través de gestantes de un único hospital. Criterios de inclusión: RN a término, sano, de raza blanca y con previsión de ser alimentado con LM exclusiva. El tamaño muestral se calculó para detectar una diferencia de 2 mg/dl en la Bi entre los grupos de estudio.

Intervención: sesenta y nueve RN fueron

asignados aleatorizadamente para recibir: LM exclusivamente –19 RN–, suplemento de L ácido aspártico (Lasp) –17 RN–, de hidrolizado enzimático de caseína (HEC) –16 RN– o proteína sérica/caseína 60/40 (PS/C) –17 RN–. Los tres tipos de suplementos se administraron en forma líquida, a lo largo del día, en 6 tomas de 5 ml durante la toma al pecho o inmediatamente al acabarla. Los dos primeros tienen efecto inhibidor de la beta-glucuronidasa, el tercero, no. Los padres e investigadores ignoraban el suplemento administrado.

Medición del resultado: evaluación diaria durante la primera semana de vida de la Bi transcutánea medida con dos aparatos distintos (objetivo primario) y pigmentos biliares (Bi y mono y diglucoronato de Bi) contenidos en el total de las deposiciones (objetivo secundario). El seguimiento incluyó también la estimación de la ingesta de LM por método de doble pesada efectuada por los padres el 6º y 7º día y el peso del RN al finalizar el estudio. Posteriormente, se evaluaron, mediante encuesta retrospectiva, diferentes parámetros referentes a la introducción de suplementos y abandono de LM.

Resultados principales: en los 64 RN que finalizaron el estudio, el análisis mostró que los tres grupos suplementados (incluyendo el grupo

de PS/C, que teóricamente no tiene efecto inhibidor enzimático) tuvieron niveles menores de Bi transcutánea que los de LM exclusiva entre los días 3 a 7. Concretamente, en el 4º día, que fue el de pico máximo de Bi, el descenso fue de un 75,8% para el grupo Lasp, 69,6% para el grupo HEC y 69,2% para el grupo PS/C, respecto la media del grupo LM (es decir: cifras entre 2-3 mg/dl más bajas en los tres grupos que el valor medio de 8,53 mg/dl que obtuvo el de LM exclusiva). Respecto a la excreción de pigmentos biliares en las heces, los grupos que recibieron Lasp y PS/C presentaron valores de excreción totales significativamente mayores que el de LM. El control a la semana de vida con valoración de peso y estimación de ingesta de LM y el seguimiento posterior para evaluar duración de LM exclusiva e introducción de suplementos no mostró diferencias entre los cuatro grupos.

Conclusión: el uso de determinados suplementos líquidos conteniendo proteínas podría reducir los niveles de Bi alcanzados durante la primera semana de vida en RN con LM y sin otros factores de riesgo.

Comentario crítico:

Justificación: a pesar de todos sus beneficios, la LM es un factor de riesgo para la ictericia neonatal. En los últimos años se ha descrito en países occidentales un repunte de los casos de kernícterus que se ha relacionado con una actitud menos enérgica con la ictericia neonatal. Una parte de ellos tenían la LM exclusiva como único antecedente¹. Ya que la beta-glucuronidasa promueve la circulación enterohepática aumentando los niveles de bilirrubinemia, se postula que

inhibidores de dicha enzima podrían limitar su ascenso.

Validez o rigor científico: el estudio presenta algunos problemas metodológicos que podrían llegar a cuestionar, al menos en parte, su validez. A pesar de parecer correctamente aleatorizado, no se especifica si la secuencia de aleatorización fue oculta. Asimismo hay datos acerca de la homogeneidad basal de los grupos que, por su posible influencia sobre el desarrollo de ictericia¹, deberían haberse detallado: por ejemplo, hermanos previos con ictericia, presencia de hematomas, diabetes gestacional, etc. Aunque el manejo de los RN a lo largo del estudio, al margen de la intervención, parece idéntico, algunos aspectos como el número de tomas diarias (cuyo aumento actúa como factor protector) no se describe adecuadamente. Pero el punto más problemático está en aceptar que se trata de un diseño doble ciego, como indican los autores: aunque los 3 grupos que recibieron suplemento podían ser comparables y estaban cegados, el que recibió únicamente LM no pudo ser cegado (al menos para los padres) ni resultaba estrictamente comparable (no recibía 30 ml diarios de líquido extra). Por lo tanto, los resultados diferentes de este grupo, no pueden ser atribuidos con seguridad a las sustancias activas administradas. De hecho, inesperadamente, la PS/C (sin actividad antiglicuronidasa conocida) resultó ser tan efectiva como las otras dos.

Dado el escaso número de pérdidas en el seguimiento, el análisis de los resultados por protocolo que efectúan los autores, no altera esencialmente los resultados encontrados. Por último, los autores concluyen que la recepción de

suplementos no alteró la continuidad de la LM. Sin embargo, es posible que el pequeño número de participantes, las pérdidas y un posible efecto placebo expliquen la ausencia de diferencias.

Relevancia clínica: encontrar una sustancia que, sin interferir en la LM, previniera la ictericia significativa, podría ser útil en RN con factores de riesgo o con Bi en ascenso. Sin embargo el presente estudio no permite obtener conclusiones definitivas. Por otro lado, el valor medio de Bi encontrado en el pico del día 4 en el grupo de LM exclusiva (8,53 mg/dl) está muy por debajo del riesgo de kernicterus en RN a término sanos; y el descenso observado en los grupos de ensayo (entre 2-3 mg/dl) aunque es estadísticamente significativo, no parece clínicamente relevante.

Aplicabilidad en la práctica clínica: éste debería considerarse como un estudio piloto en la búsqueda de una sustancia capaz de prevenir hiperbilirrubinemia significativa en pacientes de riesgo. Algunos aspectos metodológicos no permiten asegurar que el efecto obtenido fue debido a la sustancia activa (quizás agua o suero fisiológico podrían haber tenido el mismo) ². Y aunque la intervención estudiada produjera un menor ascenso de la Bi en niveles bajos, no es seguro que actuara igual sobre niveles altos (cuando realmente sería útil). La elaboración de un estudio que incluyera un brazo sometido a placebo líquido, podría clarificar más las incógnitas abiertas. De momento lo razonable parece seguir las recomendaciones de las sociedades científicas que incluyen el fomento de la LM (con el número de tomas suficiente) y un control clínico adecuado que tenga en cuenta los factores de riesgo de

ictericia relevante bien identificados hasta el momento.

Bibliografía:

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004; 114: 297-316
2. Mehta S, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. *J Pediatr*. 2005;147: 781-5