

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**USO DEL ÁCIDO URSODESOXICÓLICO EN RECIEN NACIDOS CON ICTERICIA  
NEONATAL TRATADOS CON FOTOTERAPIA**

**HOSPITAL GENERAL "LAS AMÉRICAS"**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA  
EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:  
M.C. ESTHIBALIZ ARIADNEE ORTEGA RODRÍGUEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:  
E. EN NEONATO. MARCO ANTONIO ACOSTA TOVAR**

**TUTOR:  
E. EN CIRUG. PED. LEOPOLDO SÁNCHEZ MAGAÑA**

**REVISORES:  
E. EN PED. ARMANDO SALINAS MERITU  
E. EN PED. CARLOS LEYVA HERNANDEZ  
E. EN INFEC. PED. ENRIQUE RAFAEL ORTIZ GARCIA  
E. EN INFEC. PED. MISAEL PEREZ MELGOZA**

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2021**

## INDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>6</b>
<b>MARCO TEORICO</b> .....	<b>7</b>
<b>ANTECEDENTES HISTORICOS</b> .....	<b>7</b>
<b>DEFINICION Y EPIDEMIOLOGIA DE ICTERICIA NEONATAL</b> .....	<b>8</b>
<b>BILIRRUBINA</b> .....	<b>9</b>
<i>PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LA BILIRRUBINA</i> .....	<b>9</b>
<b>METABOLISMO DE BILIRRUBINA</b> .....	<b>9</b>
<b>ETIOLOGIA</b> .....	<b>11</b>
<b>FACTORES DE RIESGO</b> .....	<b>14</b>
<b>DIAGNOSTICO</b> .....	<b>15</b>
<b>CRITERIOS DE HOSPITALIZACION:</b> .....	<b>17</b>
<b>TRATAMIENTO</b> .....	<b>17</b>
<b>FOTOTERAPIA</b> .....	<b>19</b>
<b>ACIDO URSODESOXICOLICO</b> .....	<b>23</b>
<b>COMPLICACIONES</b> .....	<b>28</b>
<b>TEORIA DEL APEGO.</b> .....	<b>29</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>32</b>
<b>JUSTIFICACION</b> .....	<b>34</b>
<b>HIPOTESIS</b> .....	<b>36</b>
IV.1 .....	<b>36</b>
IV.2 NULA .....	<b>36</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>37</b>
V.1 OBJETIVO GENERAL: .....	<b>37</b>
V.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS: .....	<b>37</b>
<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>38</b>
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	<b>38</b>
<b>UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA</b> .....	<b>39</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b> .....	<b>40</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b> .....	<b>41</b>
<b>CRITERIOS DE ELIMINACION</b> .....	<b>42</b>
<b>INSTRUMENTOS DE INVESTIGACION</b> .....	<b>43</b>
<b>LIMITE DE TIEMPO Y ESPACIO</b> .....	<b>47</b>
<b>CRONOGRAMA</b> .....	<b>48</b>
<b>OPERACIONALIZACION DE VARIABLES</b> .....	<b>49</b>
<b>IMPLICACIONES ETICAS</b> .....	<b>51</b>

<b>PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO</b> .....	<b>52</b>
<b>ANALISIS ESTADISTICO</b> .....	<b>53</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>54</b>
<b>DISCUSION</b> .....	<b>66</b>
<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b> .....	<b>68</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>69</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>71</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>74</b>
.....	<b>79</b>
<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO</b> .....	<b>79</b>

## ABREVIATURAS

mg/dL	miligramos por decilitro
kg	kilogramos
mg	miligramos
g	gramos
nm	nanómetros
cm	centímetros
hrs	horas
μW	microwatts
AUCD	Ácido ursodesoxicólico
ADN	ácido desoxirribonucleico
BST	Bilirrubina sérica total
BTc	Bilirrubina transcutánea
BNC	bilirrubina no conjugada
CDCA	ácido quenodesoxicólico
Ca	Calcio
CO <sub>2</sub>	dióxido de carbono
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
MRP2	bomba proteína 2 de resistencia múltiple a fármacos
NADPH	nicotinamida adenina dinucleótiso fosfato
NICE	National Institute for health and Clinical Excellence
OATP2	transportador de aniones orgánicos tipo 2
PVC	presión venosa central
REL	retículo endoplásmico liso
RMN	resonancia magnética nuclear
SRE	sistema retículo endotelial
TORCH	toxoplasmosis, rubéola citomegalovirus, herpes simple y VIH
UDP	cofactor uridina difosfato
UDP-GT	enzima uridina difosfoglucuronil acil transferasa
VIH	virus de inmunodeficiencia humana

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** Dentro del manejo establecido para la ictericia neonatal es mediante fototerapia, la cual utiliza la energía lumínica para modificar la estructura de la bilirrubina, convirtiéndola en fotoisómeros que se eliminan a través de orina o heces. Para facilitar su eliminación se han buscado terapéuticas coadyuvantes con lo cual se descubrió el papel del ácido ursodesoxicólico (AUDC) alterando la composición y distribución de los ácidos biliares por medio del aumento del aclaramiento hepático, disminuye la absorción intestinal gracias al competir con los mismos, promoviendo su excreción fecal y reduce el tiempo de tránsito a través de hígado, además de contar con capacidad colerética activando transportadores para si promover la circulación enterohepática de los ácidos biliares, aumentando directamente la capacidad intrínseca de los hepatocitos para excretar los ácidos biliares.

**OBJETIVO:** Demostrar que el uso del ácido ursodesoxicólico como tratamiento de la ictericia neonatal disminuye la concentración plasmática de la bilirrubina indirecta en pacientes tratados con fototerapia

**METODOLOGIA:** Se realiza el siguiente ensayo clínico aleatorizado simple en recién nacidos de término con ictericia neonatal hospitalizados en áreas pediátricas del Hospital General Las Américas durante el 2020, donde ameritaba manejo con fototerapia; de los cuales se dividieron en dos grupos: grupo A o control, el cual únicamente se maneja con fototerapia y grupo B, el cual se maneja con fototerapia y AUDC a 10mg/kg/día, los cuales se medirán los niveles de bilirrubinas séricas cada 24 horas hasta el retiro de fototerapia.

**RESULTADOS:** Se mostró disminución del valor de bilirrubina sérica total en las 48 y 72 horas en el grupo de fototerapia + AUDC de  $1.61 \pm 0.83$  mg/dL y  $2.66 \pm 1.33$  mg/dL, respectivamente, y en el grupo que recibió solo fototerapia de  $1.26 \pm 0.69$  mg/dL y  $1.62 \pm 0.92$  mg/dL, respectivamente (P 0.004). El lapso de tiempo requerido de fototerapia fue de  $62.68 \pm 9$  horas y  $84.93 \pm 13.2$  en el grupo de fototerapia + AUDC y solo fototerapia, respectivamente (P = 0.000).

**CONCLUSION:** El uso del AUDC como coadyuvante a la fototerapia en las primeras 48 horas de tratamiento pudiera tener la capacidad de disminuir los valores de bilirrubina sérica en un periodo de tiempo menor.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Within the established management for neonatal jaundice is through phototherapy, which uses light energy to modify the structure of bilirubin, converting it into photoisomers that are eliminated through urine or feces. To facilitate their elimination, adjuvant therapeutics have been sought, with which the role of ursodeoxycholic acid (UDCA) was discovered by altering the composition and distribution of bile acids by increasing liver clearance, decreasing intestinal absorption thanks to competing with them, promoting their fecal excretion and reducing the transit time through the liver, in addition to having choleric capacity by activating transporters to promote the enterohepatic circulation of bile acids, directly increasing the intrinsic capacity of hepatocytes to excrete bile acids.

**OBJECTIVE:** To demonstrate that the use of ursodeoxycholic acid as a treatment for neonatal jaundice decreases the plasma concentration of indirect bilirubin in patients treated with phototherapy

**METHODOLOGY:** The following simple randomized clinical trial is carried out in term newborns with neonatal jaundice hospitalized in pediatric areas of Hospital General Las Americas during 2020, where it merited management with phototherapy; of which were divided into two groups: group A or control, which is only managed with phototherapy and group B, which is managed with phototherapy and UDCA at 10mg / kg / day, which will measure serum bilirubin levels each 24 hours until phototherapy withdrawal.

**RESULTS:** A decrease in the total serum bilirubin value was shown at 48 and 72 hours in the phototherapy + UDCA group of  $1.61 \pm 0.83$  mg / dL and  $2.66 \pm 1.33$  mg / dL, respectively, and in the group that received only phototherapy of  $1.26 \pm 0.69$  mg / dL and  $1.62 \pm 0.92$  mg / dL, respectively (P 0.004). The required phototherapy time span was  $62.68 \pm 9$  hours and  $84.93 \pm 13.2$  in the phototherapy + UDCA and phototherapy only group, respectively (P = 0.000).

**CONCLUSION:** The use of UDCA as an adjunct to phototherapy in the first 48 hours of treatment could have the ability to decrease serum bilirubin values in a shorter period of time.

## **MARCO TEORICO**

### **ANTECEDENTES HISTORICOS**

El término “ictericia” se deriva del griego “icterus”, nombre dado de acuerdo con Aretea a un pequeño carnívoro de ojos amarillos y así Hipócrates lo menciona con frecuencia principalmente como complicación de otras patologías. Con esto como antecedente, Galeno, fue el primero en mencionar que cuando la bilis se disemina en el organismo provoca la enfermedad llamada ictericia; pero Areteo describió el mecanismo de producción por algún bloqueo mecánico del flujo biliar al intestino.

Aterrizando lo previo en el área pediátrica, Louis K. Diamond revisó la historia de la ictericia neonatal donde se registró en 1473 Bartholomeus Metlinger mencionó el término relacionado en los recién nacidos, en el texto “Ein Regiment der Jungen Kinder”. En 1708, Michael Ettmuller en su tratado “De infantum morbis” mencionó la aparición de la ictericia poco después del nacimiento y algunas opciones de tratamiento. En 1742 en Londres, Inglaterra John Burton en su tratado “A full view of all the diseases incident to children” sugirió que la ictericia generalmente cede ante el uso de cualquier purgante; en 1806 en Paris M. Baume describe la ictericia neonatal y las circunstancias en la que requiere tratamiento y basó su trabajo en observaciones de 10 neonatos con ictericia donde refiere que una de sus posibles causas es el retraso en el paso del meconio y la reabsorción de bilis desde el duodeno y sus primeros síntomas como la somnolencia y la pobre succión en aquellos que tuvieron ictericia neonatal significativa, a su vez en 1853 en Estados Unidos de Norteamérica, Condie describió que la ictericia en el neonato estaba conectado con la falta de evacuación espontanea de meconio y que se acompañaba con cierto grado de somnolencia.

En 1825, William Potts escribe que la ictericia en el recién nacido es con frecuencia mortal y en 1847 en Francia, Jacques Francois Hervieux presenta su tesis “De l'ictère des nouveau-nes”. (1)

En 1847 Virchow estudió la acumulación de una formación de cristales amarillos microscópicos en magulladuras, líquido de heridas y en hematomas subcutáneos consecutivamente a la fagocitosis de eritrocitos. Esta observación proporcionó la primera evidencia experimental de un vínculo entre la bilirrubina y el fragmento hem del eritrocito. A partir de esa época se ha dedicado mucho trabajo a la exploración de diversos

aspectos de esta relación, incluidos los mecanismos que controlan o influyen en las reacciones químicas productoras de este pigmento, los sistemas de transporte de esta bilirrubina, el movimiento de esta a través de las barreras tisulares y las paredes tisulares, y la conjugación, excreción, eliminación, absorción, así como las consecuencias clínicas asociadas con la presencia de bilirrubina en órganos vitales. En 1904 Schmorl describe el kernicterus; en 1940 Levine describe la incompatibilidad a grupo sanguíneo y Rh; en 1946 se realiza la primera prueba de coombs; en 1950 Allen realiza la primera exanguinotransfusión. (2)

### **DEFINICION Y EPIDEMIOLOGIA DE ICTERICIA NEONATAL**

La ictericia es la coloración amarilla de piel, mucosas y líquidos orgánicos, como resultado del acumulo excesivo de pigmentos biliares circulantes y se considera muy común durante el período neonatal. La ictericia en el recién nacido es raramente perceptible hasta que la bilirrubina indirecta excede 5 mg/dl; el 12 % de los recién nacidos con peso mayor de 2.5 kg tiene valores de bilirrubinas por arriba de 12.9 mg/dl, mientras que en el recién nacido menor de 2.5 kg los valores de bilirrubina exceden 15 mg/dl durante los primeros 7 días de vida 1. Generalmente la hiperbilirrubinemia se presenta en 60% de los recién nacidos de término y en 75- 80% en el prematuro (3)

En México, según registros del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en el año 2018 se registraron 2,162,535 nacimientos de los cuales en el Estado de México se registraron 271,684 y en el municipio de Ecatepec de Morelos 24,578 recién nacidos. (4)

En el 2003, en Estados Unidos, mediante un extenso estudio se determinó que, de 47 801 recién nacidos, 4.3% tuvo valores de bilirrubina en concentraciones en las que la Academia Americana de Pediatría recomienda iniciar un tratamiento intrahospitalario con fototerapia. otras revisiones han encontrado esta misma situación en 5% a 10% de los recién nacidos. (5)

Traspolada dicha información a nuestro país, durante el 2018 según información del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), se registraron 2,162,535 nacimientos en México, de los cuales se requirieron hospitalizar 118,244 lo que equivale al 5% del total de nacidos vivos, donde la Secretaria de Salud determina con causa de egreso según CIE-4 en diagnóstico de ictericia reportó 13,205 recién nacidos, es decir el



11% del total de egresos hospitalarios en recién nacidos. En el Estado de México se reportaron 271,684 recién nacidos hospitalizados y en el municipio de Ecatepec de Morelos se registraron un total de 24,578, según reportes del departamento de epidemiología de la Secretaría de Salud en 2018 con causa de egreso según CIE-4 en diagnóstico de ictericia reportó en el Estado de México y en Ecatepec de Morelos, 13,205 y 209 egresos hospitalarios por ictericia respectivamente. (6)

## **BILIRRUBINA**

La bilirrubina es el producto final de la degradación del grupo hemo o hem, como principal fuente (hasta el 80%), esta se forma en el retículo endotelial, en el siguiente apartado se describirá las propiedades fisicoquímicas, metabolismo de las mismas como parte del fundamento principal de este proyecto de investigación.

### *Propiedades fisicoquímicas de la bilirrubina.*

La bilirrubina está compuesta por cuatro anillos pirrólicos unidos por tres enlaces de carbono, además presenta dos grupos carboxílicos libres en cadenas laterales de ácido propiónico de los anillos centrales y dos grupos oxígeno lactámicos en los anillos periféricos. La formación de puentes intramoleculares de hidrogeno entre los grupos carboxilo de las cadenas laterales y funciones amino y grupos carboxilo de los anillos de la mitad opuesta de la molécula, esto es lo que determina la hidrofobicidad.

Al ser la bilirrubina un compuesto hidrófobo se dificulta su excreción biliar, pero al unirse un compuesto polar como el ácido glucorónico o la ruptura de puentes de hidrógeno causa el incremento de la solubilidad y por ende facilita su eliminación.

Existen diversos tipos de isómeros de la bilirrubina, esto modifica sus propiedades, por ejemplo al paso de la bilirrubina por medio de la circulación sanguínea se transforma en productos más hidrosolubles que no requieren de conjugación y permiten ser excretados, esto es el principio fundamental de la fototerapia. (7)

## **METABOLISMO DE BILIRRUBINA**

La bilirrubina es derivada del catabolismo de la proteína del grupo Hem, las proteínas que contiene Hem incluyen hemoglobina, mioglobina, enzimas como citocromo, catalasa, pirrolasa. Este proceso se divide desde la conversión del grupo hem

a biliverdina y posteriormente de biliverdina a bilirrubina, en dichos procesos se produce por cada gramo de hemoglobina se producen 35 mg de bilirrubina. (7)

La destrucción de eritrocitos circulantes es responsable del 75% de la producción de bilirrubina en el recién nacido normal, el restante 25% proviene de otras fuentes no eritrocitarias. La producción normal de bilirrubina en un recién nacido es de  $8.5 \pm 2.3$  mg, la masa eritrocitaria por kg de peso en el recién nacido es mayor, la vida media es de 80 días. (8)

En la primer fase ocurre una ruptura del anillo tetrapirrólico por medio de la enzima microsomal hemo-oxigenasa que se localiza en el sistema retículo endotelial (SRE) del hígado, bazo y médula ósea, utilizando la nicotinamida adenina dinucleótiso fosfato (NADPH) como cofactor formando una molécula de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) y una molécula de biliverdina, posteriormente esta actúa la biliverdina reductasa utilizando el cofactor NADPH se reduce y resulta una molécula de  $\text{CO}_2$  y una de bilirrubina no conjugada.

La bilirrubina no conjugada abandona el SRE y al ser poco soluble debe de unirse a una proteína, principalmente a la albúmina por un enlace no covalente y se transporta al hígado.

Dado lo anterior, la albumina es la principal vía de transporte hacia el hígado, en el caso de la bilirrubina no ligada a la albumina, esta no puede ser transportada y por lo tanto tampoco ser excretada por vía hepática o renal, debido a que la solubilidad de la bilirrubina libre es sumamente baja, con un pH menor a 7.8; pero al estar unida a proteínas resulta soluble en solución acuosa con alta afinidad por compuestos no polares (hidrófobos), la albumina tiene la capacidad de unir compuestos endógenos como la bilirrubina, así como fármacos o iones metálicos, es decir se existe cierta competencia por el sitio de unión y desplazar a la bilirrubina. La concentración media de albúmina en el neonato a término es de 3.5- 5 mg/dl, existen suficientes lugares de unión de la albumina para transportar una concentración máxima de bilirrubina de 25-30 mg/dl, y queda una pequeña cantidad de bilirrubina no ligada. La cantidad de bilirrubina libre se duplica cuando el nivel de bilirrubina total es de 15-20 mg/dl, se cuadruplica a 25 mg/dl y aumenta 8 veces a 30 mg/dl. Cuando el pH disminuye, la solubilidad de la bilirrubina disminuye y la bilirrubina es desplazada de la solución, y entra en las células con más

facilidad que la bilirrubina ligada, además la fijación de bilirrubina puede ser aun más baja en lactantes prematuros cuya evolución se complica frecuentemente con hipoalbuminemia, hipoxia, hipoglicemia, acidosis, hipotermia, hemolisis, sepsis.

El aumento resultante de bilirrubina libre se ha hecho responsable de la neurotoxicidad de la bilirrubina a niveles séricos relativamente bajos en lactantes prematuros. Los tejidos corporales pueden servir como reservorio para la bilirrubina libre cuando los niveles séricos son elevados, protegiendo en parte al encéfalo frente a la entrada y depósito de la bilirrubina.

Al llegar al parénquima hepático se rompe el complejo albúmina-bilirrubina y la bilirrubina se transporta a través de la membrana celular por medio de transportador de aniones orgánicos tipo 2 (OATP2) al interior de hepatocito donde se une a una ligandina Y y Z transportándola al retículo endoplásmico liso (REL) donde se realiza la conjugación con el ácido glucorónico por medio de la enzima uridina difosfoglucuronil acil transferasa (UDP-GT) cuya actividad se ve reflejada desde la semana 16 de la edad prenatal, usando el cofactor uridina difosfato (UDP) a bilirrubina directa o conjugada, la cual puede ser excretada del REL por medio de la bomba proteína 2 de resistencia múltiple a fármacos (MRP2).

En la vesícula biliar, el 80-85% de la bilis está formada por diglucoronidos de bilirrubina y solo el 15-19% está constituida por monoglucoronidos de bilirrubina, el resto es por trazas de bilirrubina no conjugada; la bilirrubina conjugada es excretada dentro de la bilis hacia el duodeno sin ningún cambio hasta el íleon y colon, donde por medio de acción bacteriana de la enzima beta glucoronidasa se hidroliza de bilirrubina conjugada a no conjugada y pasa a través de la circulación enterohepática (10-20%), la bilirrubina resultante es reducida por la flora intestinal a urobilinógeno donde la mayor parte (80-90%) en el colon se oxida dando urobilinas o estercobilina que se excreta en las heces.

## **ETIOLOGIA**

Se define como hiperbilirrubinemia a aquella concentración de bilirrubina plasmática superior a la normal y esperable para las horas de vida del neonato y puede presentarse de forma precoz es decir un valor superior a los 7mg/dL en las primeras 24 horas de vida o prolongada que es toda aquella que persiste por más de 15 días. Dentro de este estudio nos centraremos en aquellas de etiología o alteración en bilirrubina

indirecta. Dentro del periodo neonatal, es posible dividir la causa de ictericia como patológica o no patológica. (3)

- Ictericia no patológica

- Ictericia fisiológica: es una hiperbilirrubinemia no conjugada, se puede presentar hasta en el 60% de los recién nacidos de termino, es monosintomática, benigna y autolimitada. Tiene las siguientes características: ocurre después del primer día postnatal y puede durar hasta 2-7 días en el recién nacido de termino o hasta 10 días en el recién nacido pretérmino, es exclusivamente a expensas de bilirrubina indirecta (<15% de bilirrubina directa con respecto a la bilirrubina total), puede tener como valor máximo de bilirrubina en caso de neonatos con lactancia artificial de 13mg/dL o con lactancia materna de 17mg/dL, presenta un aumento diario menor a 5mg/dL.

Los recién nacidos tienen aumento de producción de bilirrubina como resultado del aumento del hematocrito y del volumen del eritrocito, además de una vida de los eritrocitos más corta 80días, y la inmadurez hepática para excretarla por medio de la UGT-1A1. (9) (3)

- Ictericia por lactancia materna: es de inicio temprano, es la mayor causa de hiperbilirrubinemia indirecta, se da en la primera semana por deprivación calórica y aumento de la circulación enterohepática. Se puede asociar con deshidratación leve y con retraso en el paso del meconio. La causa no es clara pero se cree que la leche materna contiene beta-glucoridasa y ácidos grasos no esteroideos que inhiben la bilirrubina directa del hígado. (9)

- Ictericia por lactancia inadecuada: En aquellos casos donde la ingesta es pobre puede ocasionar deshidratación por una lactancia inadecuada lo que contribuye al desarrollo de hiperbilirrubinemia por aumento de la circulación enterohepática de la bilirrubina.

- Ictericia patológica: Es la ictericia que ocurre en las primeras 24 horas, se acompaña de otros síntomas, la bilirrubina aumenta más 5mg/dl/día, la bilirrubina directa es superior a los 2mg/dl o dura más de una semana en el

recién nacido de término o más de dos semanas en el pretérmino. (10) Las condiciones patológicas que pueden aumentar la producción de bilirrubina incluyen la isoimmunización, trastornos hemolíticos hereditarios y la sangre extravasada como los cefalohematomas; entre las que disminuyen la excreción de la bilirrubina están la prematuridad, el hipotiroidismo, los trastornos genéticos de conjugación de bilirrubina como el síndrome de Crigler-Najjar y el síndrome de Gilbert. (11) (12) Dentro de las causas de la ictericia neonatal patológica o sus mecanismos de producción se encuentran:

- Aumento en la bilirrubina

- Mayor producción: un recién nacido produce el doble de bilirrubina que un adulto, esto se explica por una mayor masa globular y también por su disminución fisiológica en la primera semana de vida (por menor vida media del eritrocito fetal). Esto aumenta la oferta de bilirrubina al hígado ya que hay mayor destrucción de glóbulos rojos. Además, se encuentran otras causas:

- Hemolisis:

- Inmunológica: incompatibilidad del grupo sanguíneo (ABO) o factor Rh. Otras isoimmunizaciones.

- Sangre extravasada: petequias, hematomas, hemorragias, sangre digerida (un ejemplo típico es la asociación con cefalohematoma frecuentemente y menos frecuentemente con hemorragia suprarrenal).

- Genética: esferocitosis, hemoglobinopatías, galactosemia, inducida por drogas. Infecciosas.

- Policitemia: dado al incremento de la oferta de eritrocitos, secundario a Hipoxia fetal crónica, transfusión feto-feto o materno-fetal, transfusión placentaria.

- Alteración en la circulación enterohepática: el recién nacido reabsorbe gran parte de la bilirrubina debido a este mecanismo, esto se debe principalmente a que el intestino no ha instalado su flora, y por lo tanto, a una mayor actividad de la enzima betaglucoronidasa.

- Disminución en la eliminación de la bilirrubina
  - Alteración en la captación y transporte intracelular: es menor en el recién nacido y logra alcanzar los niveles del adulto al quinto día de vida.
  - Alteración en la conjugación hepática: la enzima glucuroniltransferasa presenta una disminución de su actividad (no de su concentración) durante los primeros tres días de vida, aumentando luego hasta los niveles del adulto o por déficit congénito como en el síndrome de Crigler-Najjar.
  - Alteración en la excreción: en caso de producción excesiva hay una “incapacidad relativa” de eliminación.
  - Alteración en la circulación hepática: la ligadura del cordón produce una supresión brusca de la sangre oxigenada que recibía el hígado en la vida fetal, esto puede ocasionar una insuficiencia relativa y transitoria en los primeros días; también puede tener importancia la presencia de persistencia del conducto arterioso, con el cortocircuito que produce el cual excluye parcialmente al hígado de la circulación y, por lo tanto, su capacidad de eliminación de la bilirrubina. Sin embargo, todo cambia a partir del decimotercer día de vida

## **FACTORES DE RIESGO**

Según las Guías del Academia Americana de Pediatría del año 2004, los factores de riesgo para desarrollar hiperbilirrubinemia severa en niños de  $\geq 35$  semanas son el nivel de Bilirrubina sérica total (BST) o bilirrubina transcutánea (BTc) esté en la zona de alto riesgo, ictericia en las primeras 24 horas, incompatibilidad sanguínea u otra enfermedad hemolítica por ejemplo deficiencia de Glucosa 6 Fosfato deshidrogenasa, edad gestacional 35-36 semanas, hermano anterior con ictericia, cefalohematoma o contusión significativa, lactancia materna exclusiva con pérdida de peso y raza asiática. (13) (14) Los factores de riesgo de neurotoxicidad incluyen enfermedad hemolítica isoimmune, deficiencia de glucosa6-fosfato deshidrogenasa, asfixia, letargo, temperatura inestable, sepsis, acidosis e hipoalbuminemia menor a 3mg/dl.

## DIAGNOSTICO

Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico de la ictericia es evidente, pero no hay que confiar solo en la exploración física para apreciar su intensidad porque el ojo humano subestima la intensidad y la gravedad de una ictericia cutaneomucosa. Por lo mencionado anteriormente, es importante completar la evaluación clínica con resultados de exámenes de laboratorio (11).

Como en cualquier patología donde se tiene un proceso para identificar una patología, el cual se debería de seguir de la siguiente forma:

1. Anamnesis: el primer paso es descartar si estamos o no ante una ictericia patológica, por ello se deberá investigar: Antecedentes de ictericia en embarazos anteriores, incompatibilidad de grupo sanguíneo, factores de riesgo para infección intra o extrauterina, antecedente de parto traumático (cefalohematoma), retraso en el pinzamiento de cordón umbilical (policitemia), enfermedades maternas (infecciosas como complejo TORCH), uso de fármacos. En general podemos identificar todos los factores de riesgo como alto, medio o bajo para el desarrollo de ictericia (anexo, tabla 1)

Además de identificar sexo, edad gestacional, días de vida extrauterina donde apareció el tinte icterico.

Identificar signos y síntomas referidos por la madre ante el alto riesgo de neurotoxicidad.

2. Examen físico:

Presencia de ictericia clínica, Kramer elaboro una escala visual para la determinación de las cifras de bilirrubina según la localización cutánea; al ser una progresión cefalocaudal, la escala es cabeza y cuello 5-6mg/ dl, miembros superiores, tórax y abdomen superior 7-9mg/dl, abdomen inferior y muslos 10- 11mg/dl, piernas 12-13mg/dl y plantas de los pies $\geq$ 14mg/dl. (anexo, imagen 1).

Alteraciones en piel y mucosas, además de ictericia, como palidez, petequias, huellas de rascado, arañas vasculares, hematomas; soplo cardíaco, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis.

Alteraciones neurológicas, como: confusión, delirio, irritabilidad, hipoactividad, succión débil, hiperreflexia, espasticidad o flacidez. (15)

3. Los bilirrubinómetros transcutáneos actuales aportan datos obtenidos en forma no invasiva, y han probado ser útiles como instrumentos de monitoreo, sus valores corresponden alrededor de 2-3mg/dl inferiores a los de bilirrubina sérica, especialmente en niveles inferiores a 15mg/ dl, la mejor medición se realiza en la zona esternal. (anexo, imagen 2) (16)

4. Exámenes complementarios:

Grupo sanguíneo y factor Rh.

Hemograma completo con morfología de eritrocitos, plaquetas, reticulocitos, eritroblastos, frotis de sangre periférica.

Bilirrubina sérica: total, directa e indirecta

Prueba de Coombs directo.

Otros estudios según orientación clínica: examen general de orina, urocultivo, transaminasas, deshidrogenasa láctica, glucemia, pruebas de función tiroidea, perfil TORCH, VIH.

En 2004, el subcomité de ictericia de la Asociación Americana de Pediatría publicó una guía práctica para el manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido mayor de 35 semanas de gestación, y una guía similar fue publicada en 2007 por la Sociedad Canadiense de Pediatría además National Institute for health and Clinical Excellence (NICE) establecen mediante nomogramas de tratamiento de hiperbilirrubinemia basado en la bilirrubina total sérica según las horas de vida y las semanas de edad gestacional para determinar el manejo requerido, fototerapia o exanguineotransfusión. (15)

. En la guía de la Asociación Americana de Pediatría del año 2004, se propone un algoritmo de manejo, haciendo hincapié en la aparición de ictericia en el primer día de vida, la existencia o no de factores de riesgo y el seguimiento al alta del niño icterico. Según la edad y los factores de riesgo para desarrollo de neurotoxicidad por hiperbilirrubinemia, será aconsejable un seguimiento clínico entre las 48 y 120 horas (13)

(anexo, imagen 3). Dichos factores de riesgo se mencionan como presencia de enfermedad hemolítica isoimmune, asfixia, letargia significativa, temperatura inestable, sepsis, acidosis, albumina sérica menor a 3g/dL. (14)



Una manera sencilla y eficaz para el manejo diagnóstico y terapéutico de estos niños consiste en utilizar las gráficas de Bhutani et al de 1999, Estados Unidos de América (17). En el neonato a término sano, niveles de bilirrubina por encima de 15mg/dl (o cifras menores si hay factores de riesgo asociados) y 18 mg/dl (cifras menores si factores de riesgo asociados) a los 3 y 4 días de vida, respectivamente, deben ser subsidiarios de tratamiento con fototerapia. (anexo, imagen 4).

### **CRITERIOS DE HOSPITALIZACION:**

Se deberá hospitalizar a todo recién nacido con signos o síntomas de mal pronóstico por el riesgo vital de tener o posibilidad de quedar con secuelas a cualquier nivel, (18) como:

- Fallo hepático fulminante
- Sepsis neonatal
- Infección intraabdominal
- Crisis hemolítica
- Nivel de bilirrubina en recién nacidos que precisen de manejo con fototerapia o exanguineotransfusión
- Síntomas de alteración neurológica.

### **TRATAMIENTO**

Con independencia del origen de la ictericia, el tratamiento va encaminado a evitar la neurotoxicidad producida por el acúmulo de bilirrubina.

Se especula con el papel protector de la bilirrubina como potente antioxidante endógeno, y con la hipótesis de que una reducción excesiva de la misma podría favorecer las lesiones mediadas por radicales libres de oxígeno, especialmente en el prematuro. (10)

Alimentación: Deberá procurarse una hidratación correcta, adecuándose posteriormente la alimentación si se sospecha una enfermedad hepatobiliar o metabolopatía. Cuando se cree debida a lactancia materna se aumentarán la frecuencia de las tomas, pero si a pesar de ello la bilirrubinemia sobrepasa los 18 mg/dL, con tendencia a ascender, se puede considerar su sustitución durante 2-3 días por una fórmula de inicio y si al reintroducirla se presenta hiperbilirrubinemia importante, lo cual

es poco probable, se suprimirá definitivamente. No son eficaces los suplementos de agua o suero glucosado. (10)

Tratamiento etiopatogénico:

- Fototerapia: del cual se describirá mas adelante
- Fármacos:
  - Fenobarbital: Actúa como inductor enzimático, favoreciendo a nivel del hepatocito la captación, glucuronoconjugación y excreción de la bilirrubina. Su acción tarda en iniciarse hasta tres días, por lo que se indica en algunos prematuros, síndrome de Crigler-Najjar, y por su efecto colerético en el síndrome de la bilis espesa, tanto de forma profiláctica (hemólisis grave) como terapéutica. La dosis es de 10 mg/kg/día y se vigilará la depresión neurológica y el riesgo de aspiración alimentaria.
  - Quelantes: Actúan impidiendo la nueva absorción de bilirrubina al interferir el círculo enterohepático. El más recomendado es el agar al 1%, por vía oral. Los enemas o supositorios de glicerina facilitan la evacuación del meconio y las heces, interfiriendo en el círculo enterohepático y pueden ser útiles especialmente en los prematuros. (10)
  - Albumina: Fija la bilirrubina indirecta libre. Está indicada antes de la exanguinotransfusión o si existe hipoalbuminemia, especialmente en el prematuro extremo. Se administra a la dosis de 1 g/kg y está contraindicada si la PVC está elevada. (10)
  - Inmunoglobulinas intravenosas. Actúa bloqueando la hemólisis en el sistema reticuloendotelial, especialmente en el bazo. Es muy útil en las ictericias hemolíticas por isoimmunización Rh y ABO. Puede estar indicada en los casos graves de enfermedad hemolítica y se usa de manera conjunta con la fototerapia. Existe una reducción en el grado de hemólisis y, por consiguiente, en la necesidad de exanguinotransfusión (19). La pauta más usada consiste en

administrar 1 g/kg el primer día y, si es necesario, continuar con 0,5 g/kg/día los dos días siguientes.

- Exanguinotransfusión. Esta técnica se realiza cuando los niveles de bilirrubina son muy elevados y existe riesgo de encefalopatía y cuando han fracasado el resto de medidas. Consiste en el recambio, generalmente, por la vena umbilical, con sangre total lo más fresca posible, de dos veces la volemia del neonato. Durante el procedimiento, se deberán realizar controles de electrolitos, hematocrito y bilirrubina (20). Entre las complicaciones, pueden producirse: trastornos hidroelectrolíticos (21), sobrecarga de volumen, infección, aumento del riesgo de enterocolitis, plaquetopenia, etc.

En las siguientes paginas nos enfocaremos en el tratamiento en el cual se desarrollará el estudio a realizar.

## **FOTOTERAPIA**

La fototerapia fue evaluada en varios estudios aleatorios realizados entre la década de 1960 y comienzos de la década de 1990, aunque ayudaron a establecer la eficacia de la fototerapia de acuerdo con su uso en aquel momento, en ninguno se utilizaban las dosis de luz relativamente altas que se emplean hoy en día. Un indicador de la eficacia de la fototerapia es la drástica reducción en la cantidad de exanguinotransfusiones realizadas. Existen estudios que demuestran que, cuando se dejó de aplicar fototerapia, el 36% de los recién nacidos con peso al nacer inferior a 1.500 g requirieron exanguinotransfusión.

La fototerapia convierte la bilirrubina en fotoisómeros amarillos y productos de oxidación incoloros que son menos lipofílicos que la bilirrubina y no requieren la conjugación hepática para su excreción. Los fotoisómeros se excretan principalmente en la bilis, y los productos de oxidación, en la orina. (22)

La fototerapia utiliza la energía lumínica para modificar la forma y la estructura de la bilirrubina, convirtiéndola en moléculas que pueden excretarse incluso con una conjugación normal deficiente. (23) La absorción de luz por la bilirrubina dérmica y subcutánea lleva a que una fracción del pigmento experimente varias reacciones fotoquímicas en distintos niveles. (anexo, imagen 6)

Estas reacciones generan estereoisómeros amarillos de bilirrubina y derivados incoloros de menor peso molecular.

Los productos son menos lipofílicos que la bilirrubina y, a diferencia de ésta, pueden ser excretados en bilis u orina sin conjugación. La eliminación de bilirrubina depende de las tasas de formación y de eliminación de los fotoproductos. La fotoisomerización ocurre rápidamente durante la fototerapia, y aparecen isómeros en sangre bastante antes de que el nivel de bilirrubina en plasma comience a descender. La bilirrubina absorbe luz con mayor intensidad en la región azul del espectro, cerca de 460 - 490 nm (anexo, imagen 6), son probablemente las más eficaces para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia, misma que no emite radiación ultravioleta.

Los neonatos a término y casi a término deben tratarse en una cuna, y no en una incubadora, para permitir que la fuente de luz quede a 10-15 cm del neonato (excepto cuando se usan luces halógenas o de tungsteno), a fin de aumentar la irradiación y la eficacia. Para la fototerapia intensiva, puede colocarse una fuente lumínica auxiliar (almohadilla de fibra óptica, colchón de diodos emisores de luz [LED] o tubos fluorescentes azules especiales) debajo del neonato o de la cuna. Si el recién nacido se encuentra en una incubadora, los rayos de luz deben ser perpendiculares a la superficie de la incubadora, a fin de minimizar la pérdida de eficacia debido al reflejo. (22)

La tasa de formación de fotoproductos de bilirrubina depende significativamente de la intensidad y la longitud de onda de la luz utilizada. Sólo las ondas que penetran el tejido y son absorbidas por la bilirrubina tienen un efecto fototerapéutico.

La absorción de luz por parte de la forma normal de bilirrubina (4Z,15Z-bilirrubina) (anexo imagen 5) genera moléculas de bilirrubina en estado de excitación transitorias. Estos productos intermedios efímeros pueden reaccionar con el oxígeno para producir productos incoloros de menor peso molecular o pueden reorganizarse y transformarse en isómeros estructurales (lumirrubinas). Los fotoisómeros son menos lipofílicos que la forma 4Z,15Z de la bilirrubina y pueden excretarse sin modificaciones en la bilis, sin necesidad de glucuronización. Los isómeros de lumirrubina también pueden excretarse en la orina. Una vez en la bilis, los isómeros configuracionales se revierten espontáneamente a la forma natural 4Z,15Z de la bilirrubina. (22)

Explicado de otra forma, se han propuesto dos mecanismos para explicar la acción de fototerapia para reducir los niveles de bilirrubina sérica: fotoisomerización y fotooxidación.

Fotoisomerización: Una vez irradiada por la luz, la molécula de bilirrubina da dos tipos de isómeros: el isómero geométrico o y el isómero estructural o lumirrubina. El isómero geométrico se forma rápidamente y es reversible a molécula de bilirrubina que le dio origen; sin embargo, su excreción es extremadamente lenta en los recién nacidos. La formación de isómeros estructurales es más lenta que el del isómero geométrico; pero esta reacción, en contraste de eso, es irreversible. Lumirubina, siendo soluble en agua, se excreta rápidamente por la bilis y, principalmente, orina del recién nacido con ictericia en fototerapia, sin la necesidad de conjugación.

Fotooxidación: En ambiente aeróbico, una pequeña parte de la molécula se somete a un proceso de oxidación que conduce a producción de complejos pirolíticos, solubles en agua y excretado en la orina. La contribución cuantitativa de la fotooxidación a la disminución de los niveles séricos de bilirrubina. (24)

La eficacia de la fototerapia depende de la irradiación o energía de la fuente de luz, esta se mide con un espectrorradiómetro en unidades de watts por centímetro cuadrado o en microwatts por centímetro cuadrado por nanómetro dentro de una banda de longitud de onda determinada. Al colocarse 20 cm por encima del recién nacido, las unidades de fototerapia con luz diurna convencional o estándar deberían proporcionar una irradiación espectral de 8 a 10  $\mu\text{W}$  por centímetro cuadrado por nanómetro en la banda de 430 a 490 nm, mientras que las lámparas fluorescentes azules especiales proporcionan de 30 a 40 por centímetro cuadrado por nanómetro. La Academia Americana de Pediatría define la fototerapia intensiva como una irradiación espectral de al menos 30  $\mu\text{W}$  por centímetro cuadrado por nanómetro en el mismo ancho de banda, suministrada sobre la mayor área corporal posible. Esto puede lograrse con fuentes lumínicas colocadas por encima y por debajo del neonato. Hay una relación directa entre la irradiación utilizada y la velocidad a la cual disminuye el nivel de bilirrubina sérica total.

Las dosis y la eficacia de la fototerapia se ven afectadas por el tipo de fuente lumínica. Las unidades de fototerapia utilizadas habitualmente contienen tubos de luz diurna, blanca o fluorescente azul. Sin embargo, cuando los niveles de bilirrubina sérica

total están próximos al intervalo para el cual se recomienda fototerapia intensiva, resulta de especial importancia utilizar lámparas con emisión azul por los motivos antes mencionados, que de hecho la Academia Americana de Pediatría las recomienda de tipo luces fluorescentes especiales o luces de diodos emisores de luz (LED) o también se utilizan luces halógenas filtradas, frecuentemente incorporadas en los dispositivos de fibra óptica.

Las dosis y la eficacia de la fototerapia también se ven afectadas por la distancia entre el neonato y la luz (mientras más cerca está la fuente, mayor es la irradiación) y por el área de piel expuesta; por lo tanto, para la fototerapia intensiva se requiere una fuente lumínica debajo del neonato. Si bien se ha demostrado en estudios controlados que mientras mayor es la superficie del área expuesta mayor es la reducción en el nivel de bilirrubina sérica total, generalmente no hay necesidad de quitarle los pañales al recién nacido. Sin embargo, si el nivel de bilirrubina sérica total sigue incrementándose a pesar del tratamiento, se debe quitar el pañal hasta que se observe una reducción clínicamente significativa. La colocación de papel de aluminio o tela blanca a los costados del neonato a fin de reflejar la luz también aumenta la eficacia de la fototerapia. Como la luz puede resultar tóxica para la retina inmadura, siempre deben protegerse los ojos del neonato con parches oscuros. A su vez, la eficacia del tratamiento depende no sólo de la dosis de luz, sino también de la causa y la gravedad de la hiperbilirrubinemia. Durante la hemólisis activa, el nivel de bilirrubina sérica total no disminuye con la misma velocidad que si no hay presencia de hemólisis. Dado que la fototerapia funciona sobre la bilirrubina presente en la piel y en el tejido subcutáneo superficial, mientras más bilirrubina haya en esos sitios, mayor será la eficacia de la fototerapia.

Luz blanca: Este tipo de luz ha sido la más utilizada en fototerapias a lo largo de los años y es el único tipo de luz, cuya seguridad ha sido probada en una gran población de recién nacidos seguidos durante los primeros seis años de vida. El problema es que su espectro de emisión es muy ancho (380 a 770 nm). Como el espectro de absorción de luz por la molécula de bilirrubina es relativamente corta (350 a 500 nm), esto significa que, en teoría, la luz emitido fuera de este espectro no tendría ningún papel en reacción fotoquímica. Cuando la fototerapia equipada con lámparas fluorescentes blancas es colocada a 50 cm del paciente, la energía luminosa que llega al recién nacido está por

debajo del mínimo (4mw / cm<sup>2</sup> / nm) recomendado en la literatura. (24) La irradiación tiende a caer dependiendo del tiempo de uso, que varía de 200 a 2,000 horas

Luz azul: se introdujo en 1972 varios estudios han demostrado que estas lámparas producen más rápido y marcado descenso en los niveles de bilirrubina sérica que el obtenido con luz fluorescente blanca. Tienen alrededor del 45% más de energía en el rango de 400 y 490 nm, a comparación de las lámparas con tubos fluorescentes blancos y son considerados como la fuente de luz más efectiva para uso en fototerapia.

Luz verde: parece ser más efectiva que la fluorescente. Vecchi et al., Al estudiar 100 recién nacidos con ictericia, demostraron una mayor caída en la concentración de bilirrubina después de 24 horas en aquellos sometidos a fototerapia con luz verde que con lámparas fluorescentes blancas (20% versus 16%). (24)

Existen escasos efectos adversos secundarios al uso de fototerapia, en los neonatos con colestasis, puede generar el síndrome de bebé bronceado, en el cual la piel, el suero y la orina adoptan una decoloración oscura, de tono grisáceo a marrón, pero cuando se detiene la fototerapia y se soluciona la colestasis, la coloración desaparece. También se han informado pocos casos de erupciones purpúreas y con ampollas en neonatos con ictericia colestásica grave que reciben fototerapia, probablemente como resultado de la sensibilización por la acumulación de porfirinas. La fototerapia convencional puede producir un cambio agudo en el entorno térmico del neonato, lo cual puede generar un aumento en el flujo de sangre periférica y una pérdida de agua no sensible. En un estudio reciente realizado por Csoma y colaboradores en el año 2007 se sugiere que la fototerapia intensiva podría aumentar el número de nevus melanocíticos atípicos identificados en la edad escolar.

### **ACIDO URSODESOXICOLICO**

Típicamente, la fototerapia se usa para reducir la bilirrubina en neonatos; sin embargo, tiene desventajas, como ser costoso y evitar la relación entre la madre y el niño debido a la necesidad de incubar y cerrar los ojos del bebé. Las posibles complicaciones, como los cambios degenerativos de la retina, los trastornos del agua y los electrolitos, el síndrome de bronce del bebé y la inestabilidad térmica, también amenazan a estos bebés. Por lo tanto, el uso de terapias adyuvantes, que reducen la duración de la fototerapia y la hiperbilirrubinemia, puede ser altamente efectivo.

Hasta ahora, varias drogas, como el carbón activado, D-penicilamina, fenobarbital, metaloporfirina, clofibrato y sales biliares, se han utilizado para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia indirecta. Varios estudios han demostrado que el fenobarbital es efectivo para reducir la hiperbilirrubinemia indirecta y disminuir la duración de la fototerapia. Sin embargo, tiene complicaciones, que incluyen aumento de la somnolencia, reducción de la lactancia materna, deshidratación y trastornos neurológicos. Por lo tanto, parece necesario realizar estudios sobre medicamentos con menores complicaciones.

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) o ácido  $3\alpha,7\beta$ -dihidroxi- $5\beta$ -colan-24-ico, es un ácido biliar hidrofílico, que se usa ampliamente en el tratamiento de trastornos hepáticos colestáticos. Se encuentra de forma fisiológica en los humanos, pero en baja concentración, aproximadamente 3% del total de los ácidos biliares; está formado por la epimerización  $7\beta$  del ácido biliar primario, el ácido quenodesoxicólico, por bacterias intestinales, que difiere solo en la orientación del grupo hidroxilo en la posición 7 ( $\beta$  en lugar de  $\alpha$ ); esta diferencia explica la marcada hidrofilia de UDCA en comparación con CDCA (anexo, imagen 7) (25)

Los primeros reportes de los efectos del AUDC se encuentran desde 1961, en Japón como parte del manejo de pacientes hepatopatas y desde 1989 se iniciaron estudios de su uso en patologías como cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria. Protege el hígado contra el estrés oxidativo, previene la apoptosis celular, estimula el flujo biliar y suprime los factores de confusión en los mecanismos inmunológicos y por lo tanto ayuda a reducir las concentraciones de bilirrubina. AUDC es bien tolerado y tiene complicaciones limitadas en pediatría. (25)

El estudio realizado en República Checa por Cuperus y colaboradores en 2009, sobre el efecto del AUDC sobre la bilirrubina no conjugada (BNC) en ratas, mostró efectos a corto y largo plazo. Tras los primeros 3 días de uso ocurría rápido descenso de la concentración de bilirrubina plasmática hasta en un 21% de los casos, al igual que la rápida excreción sales biliares a nivel fecal y en orina hasta en un 52% con respecto a los especímenes de control; además tras el uso de 6 semanas mostró el descenso de forma sostenida de la concentración plasmática de bilirrubina. (26)



Debido a la falta de datos suficientes sobre el efecto de AUCD en la hiperbilirrubinemia no conjugada neonatal, se han realizado varios estudios con el objetivo investigar el efecto de AUCD en la reducción de la BNC de los recién nacidos que reciben fototerapia, con la esperanza de reducir la duración de la fototerapia y la hospitalización.

Se han descrito ampliamente varios mecanismos de acción del AUCD, donde para la patología de base en este estudio se encuentra con relevancia dos de ellos, el primero de ellos a nivel citoprotector dado que la retención intracelular de ácidos biliares hidrofóbicos (como el ácido quenodesoxicólico o ácido cólico) conduce a una lesión de las células hepáticas; la administración de AUCD altera la composición y distribución de los ácidos biliares por medio del aumento del aclaramiento hepático de aquellos ácidos biliares tóxicos, modula la estructura y composición de las micelas ricas en fosfolípidos en los ácidos biliares, la disminución de la absorción intestinal gracias al competir con los mismos, promoviendo su excreción fecal y reduce el tiempo de tránsito a través de hígado, se convierte en el principal componente de los ácidos biliares de característica hidrofílica con menor efecto citotóxico y disminución de la producción de aquellos endógenamente tóxicos que por ende reduce el riesgo de daño inducido en la membrana del hepatocito. (25) (27)

Otro efecto del AUCD es su capacidad colerética por medio de la apertura de los canales de cloro en la membrana y la actividad de intercambio de sodio – hidrogeno de la membrana plasmática basolateral, a través de  $Ca^{2+}$  mecanismos dependientes y mecanismos dependientes de la proteína quinasa C- $\alpha$  pueden causar la inserción de moléculas transportadoras en la membrana canalicular del hepatocito y, tal vez, la activación de los transportadores insertados promoviendo la circulación enterohepática de los ácidos biliares, aumentando directamente la capacidad intrínseca de los hepatocitos para excretar los ácidos biliares; aumenta el transporte vectorial de ácidos biliares fuera del hígado al facilitar el flujo intracelular o canalicular que a su vez disminuye los niveles séricos de bilirrubinas, lo que conduce a una disminución en su concentración intrahepática y limita su toxicidad. Cuando los ácidos biliares potencialmente tóxicos se infunden simultáneamente con AUCD en ratas, no solo se previene la colestasis que resulta del exceso de carga de ácido biliar, sino que la

excreción canalicular de los ácidos biliares totales es mayor, preservando así el flujo biliar y la viabilidad hepatocelular. (27; 25)

Otros efectos documentados del AUGC es su papel anti-inflamatorio, anti-apoptosis y como inmunomodulador. (28)

AUGC fue documentado como seguro por estudios in vitro e in vivo en humanos. Cuando se incubaba con hepatocitos aislados, AUGC es mucho menos citotóxico que otros ácidos dihidroxibiliares. En vista de la eficacia comprobada y la falta de efectos secundarios, se ha denominado como el fármaco de elección para la disolución de los cálculos biliares de colesterol. La toxicidad inherente de uno de los ácidos biliares como el ácido quenodesoxicólico, es que por conversión bacteriana ( $7\alpha$ -deshidroxilación), da lugar al ácido biliar secundario-ácido litocólico, el cual es tóxico y puede acumularse en la circulación enterohepática. En cambio, el grupo  $7\beta$ -hidroxi del AUGC es más resistente a la deshidroxilación bacteriana. (27)

Puede causar efectos secundarios como diarrea (25%), estreñimiento (26%), náuseas (17%), cefalea (25%), eritema cutáneo, hiperglicemia, trombocitopenia, leucopenia (<5%).

Durante los últimos 7 años se han realizado múltiples ensayos clínicos en búsqueda de fármacos adyuvantes a la fototerapia con menores efectos adversos que apoyen a menor días de estancia hospitalaria y fomentar el apego materno.

- Universidad de Ciencias Médicas de Shiraz en 2013. Shiraz es la capital de la provincia de Fars, ubicada en el sur de Irán: 80 neonatos (40 neonatos tratados únicamente con fototerapia y 40 neonatos tratados con fototerapia y AUGC) (29) en donde se reportó el descenso de  $6.3 \pm 1.6$  de bilirrubina sérica en el grupo tratado con AUGC bajo a dosis de  $10\text{mg/kg/día}$  con duración de fototerapia  $15.5 \pm 6$  horas, con respecto al grupo control donde mostró disminución de  $5.8 \pm 1.1$  mg/dL de bilirrubina sérica con duración de fototerapia  $44.6 \pm 13.3$  horas ( $p=0.001$ ).
- Hospital Pediátrico en Sulaimani, Iraq en la unidad de cuidados neonatales de febrero 2014 a febrero 2015: 200 neonatos (100 neonatos tratados únicamente con fototerapia y 100 neonatos tratados con fototerapia y AUGC) (30) en donde se reportó el descenso de  $8.7 \pm 2.6$  de bilirrubina sérica en

el grupo tratado con AUCD bajo a dosis de 10mg/kg/día con duración de fototerapia 23.2 +/- 5.6 horas, con respecto al grupo control donde mostró disminución de 7.4 +/- 4.3 mg/dL de bilirrubina sérica con duración de fototerapia 41.1 +/- 7.2 horas ( $p < 0.001$ ).

- Hospital de la Ciudad de Ardabil en el 2015: 100 neonatos (50 neonatos tratados únicamente con fototerapia y 50 neonatos tratados con fototerapia y AUCD) (31) en donde se reportó el descenso de 6.92 +/- 3.54 de bilirrubina sérica en el grupo tratado con AUCD bajo a dosis de 10mg/kg/día con duración de fototerapia 52.9 +/- 17.3 horas, con respecto al grupo control donde mostró disminución de 6.92 +/- 4.3 mg/dL de bilirrubina sérica con duración de fototerapia 59.56 +/- 14.75 horas ( $p = 0.05$ ).
- Hospital Universitario de Menoufia, Egipto en el período de abril de 2016 a marzo de 2017: 100 neonatos (50 neonatos tratados únicamente con fototerapia y 50 neonatos tratados con fototerapia y AUCD) (32) en donde se reportó el descenso de 6.6 +/- 1.61 de bilirrubina sérica en el grupo tratado con AUCD bajo a dosis de 10mg/kg/día con duración de fototerapia 65.2 +/- 12.8 horas, con respecto al grupo control donde mostró disminución de 5.08 +/- 2.45 mg/dL de bilirrubina sérica con duración de fototerapia 82.5 +/- 19.4 horas ( $p < 0.001$ ).
- Universidad de Ciencias Médicas de Zabol, Iran en 2017: 200 neonatos (100 neonatos tratados únicamente con fototerapia y 100 neonatos tratados con fototerapia y AUCD) (33) en donde se reportó el descenso de 8.08 +/- 1.54 de bilirrubina sérica en el grupo tratado con AUCD bajo a dosis de 10mg/kg/día, con respecto al grupo control donde mostró disminución de 7.18 +/- 2.61 mg/dL de bilirrubina sérica ( $p = 0.03$ ).
- Hospital pediátrico de Tabriz, Iran en 2017. 120 neonatos (40 neonatos tratados únicamente con fototerapia y 2 grupos de 40 neonatos tratados con fototerapia y AUCD con dosis de 10mg/kg/día y 15mg/kg/día respectivamente) (28) en donde se reportó el descenso de 9.84 +/- 3.44 y de 10.93 +/- 3.75 mg/dL de bilirrubina sérica en el grupo tratado con AUCD bajo a dosis de 10mg/kg/día y 15mg/kg/día respectivamente con duración de 2

días de estancia hospitalaria en el 50% de los pacientes, con respecto al grupo control donde mostró disminución de 7.72 +/- 4.69 mg/dL de bilirrubina sérica con duración de 3 días de estancia hospitalaria en el 52.5% de los pacientes. (p=0.000)

- Hospital Universitario de Nigeria en 2017: 40 neonatos (22 neonatos tratados únicamente con fototerapia y 18 neonatos tratados con fototerapia y AUCD) (34) en donde se reportó el descenso de 7.15 +/- 4.95 de bilirrubina sérica en el grupo tratado con AUCD bajo a dosis de 10mg/kg/día con duración de 3 días de estancia hospitalaria, con respecto al grupo control donde mostró disminución de 2.47 +/- 3.69 mg/dL de bilirrubina sérica con duración de 5 días de estancia hospitalaria. (p<0.001)

En resumen, la mayoría de los estudios reportaron una disminución más acentuada aquellos pacientes que fueron tratados con fototerapia más AUCD además de menor tiempo efectivo del uso de fototerapia.

## **COMPLICACIONES**

El exceso de bilirrubina indirecta, la cual es liposoluble, penetra fácilmente al sistema nervioso central e interfiere con la síntesis de ADN, inhibe la síntesis de proteínas, produce edema axonal, interfiere con las señales neuroexcitatorias y de conducción nerviosa (principalmente en el nervio auditivo) e inhibe la captación de tirosina, todo esto, produce cambios bioquímicos que dañan a la célula neuronal. La encefalopatía por bilirrubina se puede presentar con cifras de bilirrubina de 18 a 20 mg/dl; sin embargo, no existen valores exactos de bilirrubina que determinen con exactitud si habrá o no daño neurológico. Esta complicación también incrementa la estancia intrahospitalaria.

La hipoxemia, hipercarbia y alteraciones osmolares aumentan el riesgo de que la bilirrubina penetre en el cerebro y cause toxicidad. La encefalopatía en la fase aguda se presenta en las primeras semanas después del nacimiento, se manifiesta por hipotonía muscular, succión débil, somnolencia y en ocasiones convulsiones, la fase intermedia está caracterizada por estupor moderado, irritabilidad e hipertensión, convulsiones, pueden presentar fiebre y llanto agudo que alterna con periodos de somnolencia e hipotonía. Los

datos de encefalopatía y la disminución en la velocidad de conducción acústica pueden ser reversibles si se instala un tratamiento rápido. En la fase avanzada, el daño causado al sistema nervioso central es probablemente irreversible, se caracteriza por rechazo al alimento, convulsiones, apnea, fiebre, estupor o coma, crisis convulsivas y en algunas ocasiones la muerte. El término kernicterus, es utilizado cuando la toxicidad de la bilirrubina ha causado daños crónicos y permanentes, en esta fase se desarrolla parálisis cerebral, disfunción auditiva, displasia dental y parálisis de la mirada. Esta patología, que parecía extinguida, ha sido objeto de numerosas consideraciones y estudios recientes. (10)

La incidencia es muy difícil de conocer con precisión, porque no es una patología de reporte obligatorio, pero se estima es de entre 1,7 a 30 por 1000 nacidos vivos en países desarrollados.

El nervio auditivo es el más sensible a los efectos tóxicos de la bilirrubina, por ello es muy importante la evaluación auditiva en neonatos con hiperbilirrubinemia severa. Actualmente se habla de trastornos del espectro de neuropatía, cuyo diagnóstico puede realizarse precozmente en neonatos con hiperbilirrubinemia severa, al tener las Otoemisiones Acústicas Normales, pero con alteración de los potenciales evocados de tronco.

El diagnóstico de Kernicterus se realiza por los antecedentes, manifestaciones clínicas y los estudios de imágenes, principalmente la resonancia magnética nuclear cerebral (RMN), gracias a la cual se ha podido visualizar las lesiones anteriormente descritas en el Kernicterus a partir de estudios anatomopatológicos. Las imágenes muestran frecuentemente hiperintensidad a nivel del globo pálido, tálamo y núcleos subtalámico. (35)

## **TEORIA DEL APEGO.**

El vínculo es el lazo afectivo primario que se establece en la interacción entre la madre y el recién nacido para garantizar la supervivencia y desarrollo, esto como consecuencia de la interacción de las variables psicológicas y ambientales; el proceso comienza previo al nacimiento y se consolida al final del primer año de vida. Esta interacción se define como el conjunto de fenómenos dinámicos, recíprocos e

interdependientes que se desarrollan entre el recién nacido y la madre, ello servirá como base segura para el niño, es decir, como un lugar de comodidad y afecto donde este se sienta seguro cuando los niveles de angustia aumenten.

A partir de la interacción con los padres, el niño va desarrollando representaciones mentales de sí mismo, de los otros y de la relación entre ambos. Experiencias positivas de apego dan cuenta de una confianza básica en otras personas y un sentido positivo de la propia valía. Por el contrario, experiencias negativas con las figuras de apego evidencian una desconfianza en las relaciones, confirmación de expectativas pesimistas y un sentido negativo de la propia valía. (36)

Bialoskurski y colaboradores en el año 1999 en Estados Unidos de América, investigaron que el nacimiento prematuro y la separación materno-infantil, debida a la hospitalización del recién nacido en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, podría afectar esta relación.

Bowlby en 1982, define las conductas de apego como la búsqueda de la proximidad del bebé con la madre, es decir, con quien regularmente lo cuida y alimenta. En estos comportamientos de apego puede estar presente la cultura. Según Leininger, la cultura es el conocimiento que se adquiere y trasmite, con sus valores, creencias, reglas de comportamiento y prácticas en estilo de vida, que orientan estructuralmente a un grupo determinado en sus pensamientos y actividades.

El proceso de apego madre-hijo es diverso, no es único ni automático, es individualizado; depende del estado de salud del recién nacido, del estado de salud de la madre, del contexto hospitalario, de la cultura, se desarrolla durante un periodo prolongado de tiempo. (37)

La hospitalización de un recién nacido supone un estrés psíquico muy significativo para las familias que puede entorpecer o alterar el inicio del vínculo parento-filial y mediante dicho efecto incidir negativamente en el desarrollo psicomotor y afectivo posterior. Además, que los padres a menudo presentan altos niveles de estrés y ansiedad. La capacidad de los padres de adaptarse a la situación y la calidad de la interacción temprana es un factor crítico para el desarrollo posterior del bebé. Por ello las intervenciones tempranas centradas en la familia durante la hospitalización neonatal y en la transición al domicilio han demostrado disminuir el estrés y la depresión materna,

mejorar la autoestima maternal y mejorar las interacciones tempranas entre padres y bebés. Y aunque dichas intervenciones son escasas, no es algo que se debe pasar por alto. (38)

En Chile en el año 2002, Rossel realizó un estudio acerca de a la afectividad de las madres de recién nacidos hospitalizados, donde hasta el 30% de las madres encuestadas referían sentirse incapacitadas para tomar contacto inmediato con su bebé posterior al parto además que aproximadamente el 18% de las madres no logra ver ni tocar a su bebé antes del tercer día de vida, aunado la sensación de tristeza y soledad hasta en un 75% de las madres. (39)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Durante la etapa neonatal una causa frecuente de hospitalización en nuestro entorno es la ictericia como signo clínico o hiperbilirrubinemia a nivel bioquímico, patología que en algún momento pudiera parecer inocua o benigna; pero es la primer causa de hospitalización en la primer semana de vida, refiere Bolajoko Olusanya en una publicación del 2018 donde analiza el impacto a nivel global de esta patología, donde también se menciona que dicha patología se llega a presentar hasta en un 60% de los recién nacidos de término, cerca de 84-112 millones de casos a nivel mundial. Donde aproximadamente 1 de cada 10 recién nacidos requiera tratamiento intrahospitalario por hiperbilirrubinemia significativa.

Al estudiarse el efecto en los tejidos por exposición a la bilirrubina por tiempos prolongados se ha encontrado el riesgo exponencial a nivel neurológico que afectan el desarrollo adecuado de cada uno de nuestros niños y que por ende no solo les afecta a ellos sino a todo su entorno desde sus padres, hermanos, personal médico hasta el sector económico que debe sustentar las terapias necesarias para las patologías secundarias a ictericia neonatal. Por lo tanto, se convierte en un problema importante de salud.

Inclusive mediante el estudio mencionado previamente, refiere la incidencia global de ictericia severa, es decir aquellos pacientes con datos clínicos tempranos de encefalopatía bilirrubinica o con criterio de exanguineotransfusión, como 99 de cada 100,000 neonatos vivos, cifra que puede variar según la población, con dificultad de reportar la incidencia en nuestro país por escasez de información.

Dentro de las complicaciones tempranas más frecuentes de forma temprana al presentar hiperbilirrubinemia severa es la encefalopatía bilirrubinica aguda con incidencia de 2 a 7 casos por cada 100,000 nacidos vivos y una tasa de mortalidad hasta del 10% (1309 defunciones por cada 100,000 nacidos vivos, reporte del 2016 del estudio de Causes of Death Collaborators Global). Además de otras manifestadas a largo plazo con o sin diagnóstico de encefalopatía bilirrubinica, como: parálisis cerebral coreoatetoide, trastornos del espectro auditivo o retraso del neurodesarrollo.



Por ello se han buscado múltiples terapéuticas principalmente para disminuir las secuelas dadas por hiperbilirrubinemia neonatal, pero esto conlleva a requerir mayor infraestructura hospitalaria para su tratamiento, refiriéndose tanto de la patología principal como de sus secuelas, lo cual implica desde costo de días de estancia hospitalaria y su tratamiento, aproximado en la Secretaría de Salud de 1,251 pesos hasta 7,200 en el sector privado en aquellos casos con hiperbilirrubinemia significativa, es decir que no amerite atención por terapia intensiva o exanguineotransfusión en los pacientes con hiperbilirrubinemia severa o crítica, además de la atención por personal médico y enfermería.

Por lo anterior descrito, surge el cuestionamiento del uso de algún auxiliar de bajo costo, fácil acceso y escasos efectos secundarios para disminuir el tiempo tanto de la exposición de los tejidos a la bilirrubina y el uso de manejo por fototerapia por lapsos de tiempo cortos.

¿Es el ácido ursodesoxicólico útil como tratamiento coadyuvante en recién nacidos con ictericia neonatal tratados con fototerapia?

## JUSTIFICACION

Durante el 2018 según información del INEGI se registraron 2,162,535 nacimientos en México, de los cuales se requirieron hospitalizar 118,244 lo que equivale al 5% del total de nacidos vivos, de los cuales, la Secretaria de Salud en 2018 con causa de egreso según CIE-4 en diagnóstico de ictericia reportó 13,205 recién nacidos, es decir el 11% del total de egresos hospitalarios en recién nacidos. En el Estado de México se reportaron 271,684 recién nacidos hospitalizados y en el municipio de Ecatepec de Morelos se registraron un total de 24,578, según reportes del departamento de epidemiología de la Secretaria de Salud en 2018 con causa de egreso según CIE-4 en diagnóstico de ictericia reportó en el Estado de México y en Ecatepec de Morelos, 13,205 y 209 egresos hospitalarios por ictericia respectivamente, que requieren un rango de entre 1 a 84 días de estancia hospitalaria.

Al hablar de algo más cercano, podemos mencionar directamente a nuestra unidad, Hospital General “Las Américas”, en el cual, durante el 2018 se reportó por el servicio de estadística un total de 6010 recién nacidos, de los cuales 4967 recién nacidos de 37 semanas o más con un peso al nacimiento de 2500 gramos o más (82%) de los cuales 485 requirieron hospitalización y como causa de ictericia neonatal se encontraron 106 casos (21%) y ellos se registraron 7 pacientes con secuelas neurológicas como encefalopatía bilirrubinica (6.6%) y 3 defunciones secundarias (2.8%).

Dado que aproximadamente 1 de cada 4-5 recién nacidos de termino con peso adecuado para la edad gestacional hospitalizados en nuestra unidad son por la causa de ictericia neonatal y de aquellos pacientes hospitalizados presentan manifestaciones neurológicas de hasta 1 por cada 15 recién nacidos hospitalizados con ictericia neonatal.

Se han descrito diversas terapéuticas para reducir la bilirrubina en neonatos; sin embargo, tienen algunos inconvenientes, como: afecta la relación entre la madre y el niño, producir síndrome de niño bronceado, alteración en el entorno térmico, aparición de nevus melanocíticos en el caso del uso de fototerapia, o en el caso de exanguineotransfusión como la trombocitopenia, hipocalcemia, acidosis metabólica,

entre las más frecuentes. Por lo tanto, el uso de terapias adyuvantes con menores complicaciones, que ayuden a reducir la hiperbilirrubinemia, puede ser altamente efectivo.

Se han realizado varios estudios mencionados anteriormente, con el objetivo investigar el efecto de AUDC en la reducción de la BNC de los recién nacidos que reciben fototerapia, con la finalidad de reducir la duración de la fototerapia y hospitalización donde se obtuvo disminución de bilirrubina entre 1 a 1.5mg/dL más que en aquellos solo fueron tratados con fototerapia, con menos tiempo efectivo de la misma, entre 15 a 24 horas a comparación de 50-72 horas en aquellos sin uso del AUDC, con ello surge la intención de realizar el estudio en nuestra población.

## **HIPOTESIS**

### **IV.1**

Los recién nacidos con ictericia neonatal tratados con Ácido Ursodesoxicólico como tratamiento coadyuvante de la fototerapia disminuyeron en mayor proporción los niveles plasmáticos de bilirrubina sérica en comparación de aquellos que fueron tratados solo con fototerapia.

### **IV.2 NULA**

Los recién nacidos con ictericia neonatal tratados con Ácido Ursodesoxicólico como tratamiento coadyuvante de la fototerapia no disminuyeron en mayor proporción los niveles plasmáticos de bilirrubina sérica en comparación de aquellos que fueron tratados solo con fototerapia.

## **OBJETIVOS**

### V.1 Objetivo general:

Demostró que el uso del ácido ursodesoxicólico disminuye la concentración plasmática de la bilirrubina sérica en recién nacidos con ictericia neonatal tratados con fototerapia.

### V.2 Objetivos específicos:

Identificó distribución por sexo, edad, peso y vía de nacimiento en recién nacidos con ictericia neonatal en el Hospital General Las Américas

Determinó el tipo de alimentación en recién nacidos con ictericia neonatal en el Hospital General Las Américas

Detectó los días de estancia hospitalaria requeridos por grupo.

Estableció el tiempo de fototerapia requerido en el grupo control y el grupo tratado con ácido ursodesoxicólico para disminuir la concentración plasmática de bilirrubina sérica establecido para el retiro de fototerapia según el nomograma de manejo de ictericia neonatal de Academia Americana de Pediatría 2004.

Determinó la disminución de bilirrubina sérica en el grupo control y el grupo tratado con ácido ursodesoxicólico hasta el retiro de fototerapia según el nomograma de manejo de ictericia neonatal de Academia Americana de Pediatría 2004.

## **METODOLOGIA**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio analítico, experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado sistematizado.

Ensayo clínico aleatorizado sistematizado

## **UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA**

Se incluyeron a todos los recién nacidos de término es decir de 37 a 41.6 semanas con peso al nacimiento entre la percentil 10 a 90 de acuerdo a la gráfica de peso al nacer en relación con la edad gestacional del Dr. Jurado García, que sean hospitalizados en áreas de Urgencias Pediátricas y Cunero pediatría del Hospital General “Las Américas” con el diagnóstico de ictericia neonatal según CIE – 10 o hiperbilirrubinemia indirecta neonatal con criterio de manejo a base de fototerapia, durante el periodo de 1ero. de agosto al 30 de noviembre de 2020.

Calculo de la muestra en base a formula de Murray y Larry 2005 para muestra significativa de 56 pacientes ( $P < 0.05$ , intervalo de confianza del 95%, error muestral de 9%).

Se incluyeron a todos los pacientes hospitalizados en áreas pediátricas del Hospital General “Las Américas” que cumplan los criterios de inclusión, exclusión y eliminación mencionados más adelante.

Realizado por M.C. Esthibaliz Ariadne Ortega Rodríguez

Directores de tesis: E. EN NEONATO. Marco Antonio Acosta Tovar

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Recién nacido hospitalizado en áreas de Urgencias pediátricas, Cunero pediátrico del Hospital General “Las Américas” en el periodo de 1ero. de agosto al 30 de noviembre de 2020.
- Recién nacido hospitalizado que se encuentre en criterio con tratamiento de fototerapia según nomograma de manejo de ictericia neonatal de Academia Americana de Pediatría 2004.
- Recién nacido de termino de 37 a 41.6 semanas de gestación y con peso al nacimiento de acuerdo a grafica de peso al nacer en relación a la edad gestacional del Dr. Jurado García entre percentil 10 a 90
- Recién nacido que contaron con los paraclínicos de ingreso indicados (bilirrubina total, directa e indirecta, recuento de reticulocitos, prueba de Coombs directa, biometría hemática, grupo y Rh, albumina)
- Recién nacido con diagnostico al ingreso de ictericia neonatal o hiperbilirrubinemia indirecta neonatal.
- Familiar responsable aceptó la inclusión al estudio mediante la firma de consentimiento informado del ensayo clínico.
-



## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Recién nacido no hospitalizado en el Hospital General “Las Américas”
- Recién nacido sin criterio de tratamiento con fototerapia según nomograma de manejo de ictericia neonatal de Academia Americana de Pediatría 2004.
- Recién nacido con algún estado de deshidratación.
- Recién nacido con diagnóstico de sepsis, asfixia perinatal.
- Recién nacido sin diagnóstico de ictericia neonatal o hiperbilirrubinemia indirecta neonatal.
- Recién nacido con edad gestacional menor o igual a 36.6 semanas o menos
- Recién nacido con peso al nacimiento de acuerdo a grafica de peso al nacer en relación a la edad gestacional del Dr. Jurado García entre percentil 10 a 90
- Recién nacido que NO contaron con los paraclínicos de ingreso indicados (bilirrubina total, directa e indirecta, recuento de reticulocitos, prueba de Coombs directa, biometría hemática, grupo y Rh, albumina)
- Recién nacidos con bilirrubina directa mayor o igual a 2mg/dL.
- Recién nacido quien se encontró a su ingreso en criterio de exanguineotransfusión según nomograma de manejo de ictericia neonatal de Academia Americana de Pediatría 2004.
- Familiar responsable NO aceptó la inclusión al estudio.

## **CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Defunción en áreas de hospitalización del Hospital General “Las Américas”
- No contó con mediciones de seguimiento de bilirrubina total durante su estancia hospitalaria
- No especificó en expediente clínico por medio de hojas de enfermería o notas medicas fecha y hora de inicio y/o retiro de fototerapia.
- Recién nacido con diagnóstico al ingreso o durante su estancia hospitalaria de hiperbilirrubinemia directa, síndrome colestásico.
- Recién nacido con diagnóstico de sepsis, asfixia perinatal.
- Recién nacidos con bilirrubina directa mayor o igual a 2mg/dL.
- Recién nacido quien se encontró durante su estancia hospitalaria en criterio de exanguineotransfusión según nomograma de manejo de ictericia neonatal de Academia Americana de Pediatría 2004.
- Paciente a quien se realizó procedimiento de exanguineotransfusión
- Paciente a quien se le administró gammaglobulina.

## **INSTRUMENTOS DE INVESTIGACION**

### DESCRIPCION DE LA INVESTIGACION

Se incluyó a todos los recién nacidos de término es decir de 37 a 41.6 semanas de gestación con peso al nacimiento de acuerdo a grafica de peso al nacer en relación a la edad gestacional del Dr. Jurado García entre percentil 10 a 90 (tamaño de muestra significativa 56 pacientes  $P < 0.05$  e intervalo de confianza del 95%) que fueron hospitalizados en áreas de Urgencias Pediátricas o Cunero pediatría del Hospital General “Las Américas” con el diagnostico de ictericia o hiperbilirrubinemia neonatal con criterio de manejo a base de fototerapia basados en nomograma de manejo de ictericia neonatal de Academia Americana de Pediatría 2004, durante el periodo del 1ero. de agosto al 30 de noviembre de 2020 que cumplan con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación para continuar en el estudio. Previo a ingresar al estudio se le brindó al familiar responsable el consentimiento informado para autorizar el ingreso a este estudio, dicho consentimiento informado fue elaborado según la Ley General de Salud en los artículos 80, 81 y 82 y la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, donde se explicó la patología y sus complicaciones además de en qué consistiría el estudio a realizar y la metodología del mismo, donde finalmente firmó. Posteriormente por medio de un muestreo aleatorio simple, se numeraron del 1 a 4 y los pacientes asignados con número 1 y 4 conformaron el grupo 1 o grupo control el cual se trató con fototerapia y el número 2 y 3 conformaron el grupo 2 el cual se trató con fototerapia más Acido Ursodesoxicólico.

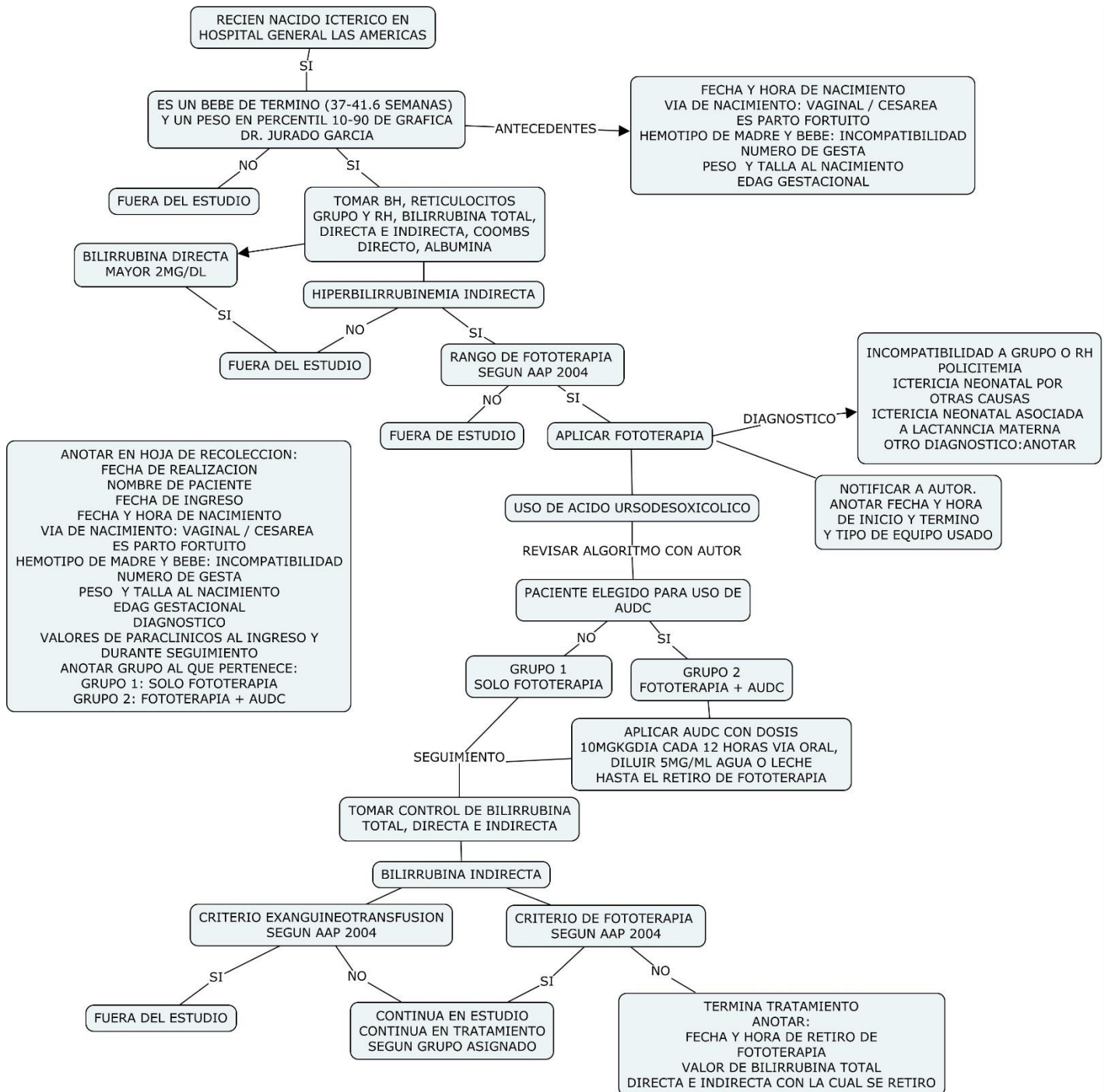
Tanto al grupo control como al grupo de casos se les aplicó fototerapia luz continua según la disponibilidad de unidades por medio de la unidad lámpara de fototerapia marca Dräger modelo Photo-Therapy 4000 luz azul, fototerapia luz azul de cuna de calor radiante marca EXSPECTA Atmoscare, fototerapia luz blanca de cuna de calor radiante marca Dräger modelo Babytherm 8004 y lámpara de fototerapia de luz blanca modelo Vitalux marca Tehsa, con una distancia entre la lámpara y el paciente de 30 a 35 cm cuando se utilizó unidad móvil, con protección ocular y genital mínima para mayor exposición de la piel; con indicación de hora y fecha de inicio y retiro de la misma.

El grupo de casos a quien se administró Acido Ursodesoxicólico a la dosis ponderal de 10mg/kg/día vía oral dividido cada 12 horas con la presentación de Ursosalk tabletas de 500mg, proporcionado por el autor de este estudio, Dra. Esthivaliz Ariadne Ortega Rodríguez y dosificado por la empresa Medicamentos Exclusivos SA de CV sucursal Tlalnepantla en el Estado de México, cuyo costo fue cubierto por el autor de este estudio, Dra. Esthivaliz Ariadne Ortega Rodríguez, el cual se diluyó en agua, leche materna o formula maternizada a la proporción de 5mg por 1 ml y administrado por succión asistida a los pacientes.

A su ingreso se contó con historia clínica completa, examen físico, valor de bilirrubina total, directa e indirecta, recuento de reticulocitos, prueba de Coombs directa, biometría hemática, grupo y Rh, albumina. Se corroboró el criterio de inicio de tratamiento de fototerapia según nomograma de manejo de ictericia neonatal de Academia Americana de Pediatría 2004. Y se realizó el seguimiento de niveles de bilirrubina total cada 24 horas hasta el retiro de la fototerapia de luz continua según nomograma de manejo de ictericia neonatal de Academia Americana de Pediatría 2004 (3mg/dL por debajo de límite para uso de fototerapia).

Toda la información se registró en el formato de recolección de datos y posteriormente en una tabla de concentración en el programa EXCEL 2016.

## ALGORITMO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACION



Bibliografía: Clinical Practice guideline submitre on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestational. Pediatrics, American Academy of. 297, 2004.

## DESARROLLO DEL PROYECTO

- Unidad lámpara de fototerapia marca Dräger modelo Photo-Therapy 4000
- Unidad de fototerapia luz azul de cuna de calor radiante marca EXSPECTA Atmoscare,
- Unidad de fototerapia luz blanca de cuna de calor radiante marca Dräger modelo Babytherm 8004
- Lámpara de fototerapia de luz blanca modelo Vitalux marca Tehsa
- Ácido Ursodesoxicólico tabletas 500mg
- Reactivo de:
  - Bilirrubina total
  - Bilirrubina indirecta
  - Biometría hemática
  - Grupo y Rh
  - Reticulocitos
  - Coombs directo
  - Albumina
- Bascula
- Cinta métrica
- Hojas blancas
- Formato de recolección de datos
- Nomograma de fototerapia y exanguineotransfusión de la Academia Americana de Pediatría 2004

## **LIMITE DE TIEMPO Y ESPACIO**

Se realizó durante el periodo del 1ero. de agosto al 30 de noviembre de 2020 en el área de hospitalización pediátrica del Hospital General “Las Américas”.

## CRONOGRAMA

ACTIVIDAD/ FECHA	2018		2019						2020						2021
	Sep/ oct	Nov/ dic	Ene/ feb	Mar/ abr	May/ jun	Jul/ ago	Sep/ oct	Nov/ dic	Ene/ feb	Mar/ abr	May/ jun	Jul/ ago	Sep/ oct	Nov/ dic	Ene/ feb
Recolección de información	■	■	■	■											
Elaboración de marco teórico					■	■	■								
Elaboración de protocolo de investigación							■	■							
Recolección de pacientes										■	■	■	■		
Recopilación de datos en base de datos													■		
Análisis de datos													■	■	
Interpretación de resultados													■	■	
Discusión y conclusiones														■	
Entrega de trabajo														■	■



## OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION TEORICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN
Recién nacido	Periodo comprendido desde el nacimiento hasta los 28 días de vida	Menores de 28 días	Cuantitativo	Días
Genero	Diferenciación de identidad entre masculino y femenino	Femenino o masculino	Cualitativa Dicotómica simétrica	Femenino / masculino
Edad gestacional	Es el período de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento.	Edad del recién nacido al momento del nacimiento	Cuantitativa continua	Semanas y días
Peso al nacer	Medida de esta propiedad de los cuerpos	Medida antropométrica del recién nacido	Cuantitativa continua	Gramos
Días de estancia hospitalaria	Número de <b>días</b> que, en promedio, permanecen los pacientes internados en el hospital.	Días que requirió hospitalización	Cuantitativo discreta	Días
fototerapia	La fototerapia es una medida terapéutica utilizada en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal.	Luz utilizada para el tratamiento de ictericia neonatal	Cualitativo Dicotómica asimétrica	Si / no
Ácido ursodesoxicólico	Acido biliar endógeno altamente hidrofílico y con efecto anticoléstatco	Fármaco adyuvante en estudio para tratamiento de ictericia neonatal	Cualitativo Dicotómica asimétrica	Si / no
Grupo sanguíneo	sistema de clasificación de la sangre humana mediante antígenos encontrados en la superficie de los eritrocitos	sistema de clasificación de la sangre humana	Cualitativa nominal	1: O 2: A 3: B 4:AB
Factor rh	es una proteína integrada en los eritrocitos y por medio de su determinación se detecta el tipo de sangre	sistema de clasificación de la sangre humana	Cualitativa nominal	1: positivo 2: negativo

Vía de nacimiento	Forma por la cual se obtiene el producto de la gestación	Parto / cesárea	Cualitativa nominal	1: parto 2: cesárea
Días de vida extrauterina	Días de vida fuera del útero	1 al 28	Cuantitativo discreta	1 - 28
Bilirrubina sérica	Cuantificación numérica de metabolito de bilirrubina obtenida por el método de espectrofotometría	Valor numérico obtenido por el método de referencia en mg por dL	Cuantitativa continua	Mg/dl

## **IMPLICACIONES ETICAS**

De acuerdo a la Ley General de Salud 2015 para la investigación clínica, artículo 17, fracción III, se trata de un protocolo con nivel de riesgo 1. (Fracción III: opinar sobre programas y proyectos de investigación científica y de formación de recursos humanos para la salud) (Nivel de riesgo 1: investigación de riesgo, son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental, retrospectivos, y aquellos en los que no se realizan ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, en los que se consideran cuestionarios, revisión de expedientes clínicos y otros en los que no se traten aspectos sensitivos de su conducta).

Respetándose en todo momento los siguientes valores bioéticas:

1. Confidencialidad, al no manejar nombres y solo números de expedientes con el solo fin estadístico y de investigación, sin repercutir en el estado de salud de los pacientes y como parte de trabajo de titulación, siendo aprobado previamente al inicio de su desarrollo por el subcomité de Investigación y Ética del Hospital General de Tlalnepantla.

2. Beneficencia-no maleficencia, dado que este estudio tiene como fin establecer la correlación de los niveles de hiperbilirrubinemia neonatal como factor de riesgo de hipoacusia neurosensorial en los neonatos del Hospital General Tlalnepantla, con la finalidad de poder ofrecer un mejor abordaje y tratamiento médico oportuno para alcanzar buenos niveles de lenguaje y de desarrollo social y emocional.

3. Justicia. Toda conclusión de los resultados obtenidos en el estudio podrá ser usados en población de neonatos similares a los obtenidos.

## **PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO**

No se contará con ningún apoyo financiero, se sustentará el proyecto con fondos del investigador.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizó la recolección de información en una base de datos en el programa Excel 2010, posteriormente se procesaron dichos datos en el programa SPSS Statistics 22, se exploraron las variables. En donde las variables cualitativas dicotómicas se expresan en frecuencia y porcentajes; las variables cuantitativas se buscó las medidas de media, desviación estándar, mínimo y máximo.

Se buscó la asociación entre las variables independientes en este caso pacientes con ictericia neonatal que utilizaron únicamente fototerapia y aquellos en donde se usó fototerapia más ácido ursodesoxicólico, se estudió que existiera homocedasticidad de las varianzas por medio de la Prueba de Levene para buscar que se mantuviera una distribución normal y disminuir el margen de error. Posteriormente por las características de las variables independientes se realizó a prueba d t de Student y como prueba no parametrica se aplicó la prueba U de Mann – Whitney para buscando que se consiguiera significancia estadística, reflejada con un valor de p menor a 0.05; se calculó con in intervalo de confianza al 95%.

## RESULTADOS

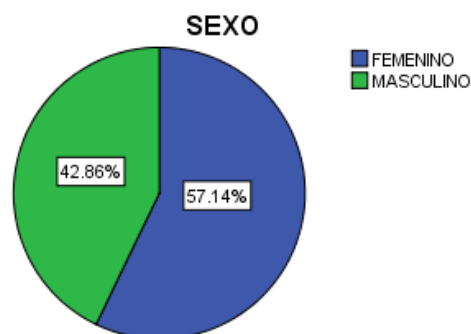
En el estudio realizado durante el periodo del 1ero de agosto al 30 de noviembre de 2020 cumplieron los criterios de inclusión 56 pacientes de los cuales ninguno fue eliminado, de los cuales se distribuyeron por el método de aleatorización sistemática previamente determinado formando dos grupos de 28 pacientes cada uno, el primero como grupo control o tratado con fototerapia y el segundo a quien se le administró Acido Ursodesoxicólico; de los cuales la distribución de sexo se encontró en el grupo 1 16 pacientes del sexo femenino (57%) y 12 pacientes de sexo masculino (42%) (tabla y grafica 1) y en el grupo 2: 11 pacientes del sexo femenino (39%) y 17 pacientes de sexo masculino (60%) (tabla y grafica 2) .

**TABLA 1. DISTRIBUCION DE SEXO EN GRUPO 1: FOTOTERAPIA**

	Frecuencia	Porcentaje
FEMENINO	16	57.1
MASCULINO	12	42.9
Total	28	100.0

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO DE RECIEN NACIDO HOSPITALIZADO EN EL HOSPITAL GENERAL "LAS AMERICAS"

**GRAFICA 1. DISTRIBUCION DE SEXO EN GRUPO 1: FOTOTERAPIA**



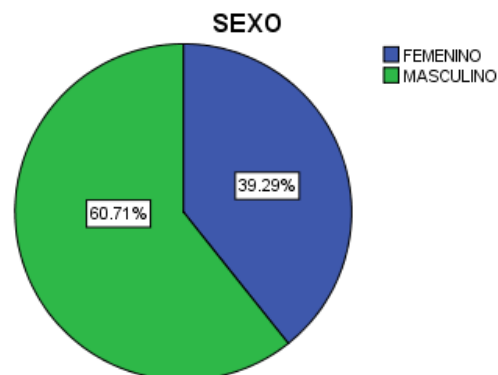
FUENTE: TABLA 1

**TABLA 2. DISTRIBUCION DE SEXO EN GRUPO 2: FOTOTERAPIA + AUDC**

	Frecuencia	Porcentaje
FEMENINO	11	39.3
MASCULINO	17	60.7
Total	28	100.0

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO DE RECIEN NACIDO HOSPITALIZADO EN EL HOSPITAL GENERAL "LAS AMERICAS"

**GRAFICA 2. DISTRIBUCION DE SEXO EN GRUPO 2: FOTOTERAPIA + AUDC**



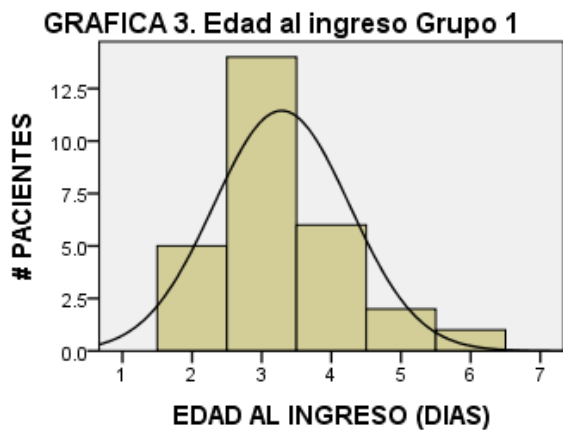
FUENTE: TABLA 2

De los pacientes incluidos en el estudio se encontró que la edad en la que se presentó el diagnóstico de ictericia neonatal fue a la edad de 3.29 días ( $\pm$  0.976 días) y 3.25 días ( $\pm$  0.645 días) respectivamente con un rango de entre 2 y 6 días en el grupo 1 y de 2 a 5 días. (tabla 3, graficas 3 y 4).

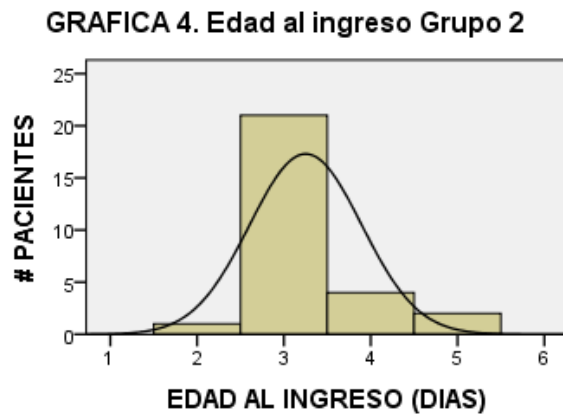
**TABLA 3. EDAD AL INGRESO POR GRUPO**

	GRUPO 1	GRUPO 2
Media	3.29 $\pm$ 0.976	3.25 $\pm$ 0.645
Error estándar de la media	.184	.122
Mínimo	2	2
Máximo	6	5

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO DE RECIEN NACIDO HOSPITALIZADO EN EL HOSPITAL GENERAL “LAS AMERICAS”



FUENTE: TABLA 3



FUENTE: TABLA 3

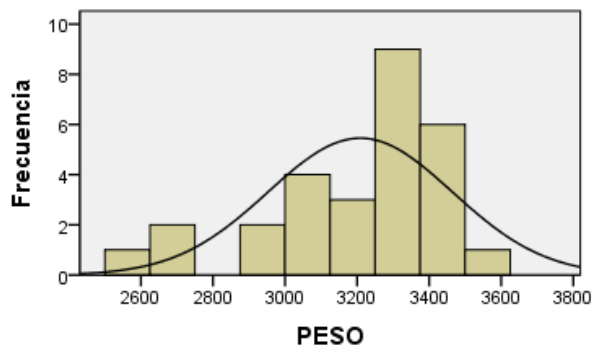
Se consideró dentro de los criterios de inclusión que todos los recién nacidos tuvieran peso adecuado según su edad gestacional basados en el nomograma de Jurado – García, donde se obtuvo la media de 3250  $\pm$ 274 gramos y 3208  $\pm$ 255 gramos respectivamente. (tabla 4), pero observando el histograma se encuentra que en el grupo 2, la distribución de recién nacidos se presentó entre el peso de 3200 a 3600 gramos (grafica 6) a diferencia del grupo 1 donde predominio mayormente entre 3200 a 3400 gramos (grafica 5).

**TABLA 4. DISTRIBUCION DE PESO EN RECIEN NACIDOS POR GRUPO (en gramos)**

	GRUPO 1	GRUPO 2
Media	3250 $\pm$ 274	3208 $\pm$ 255
Error estándar de la media	51.959	48.372
Mínimo	2750	2520
Máximo	3590	3600

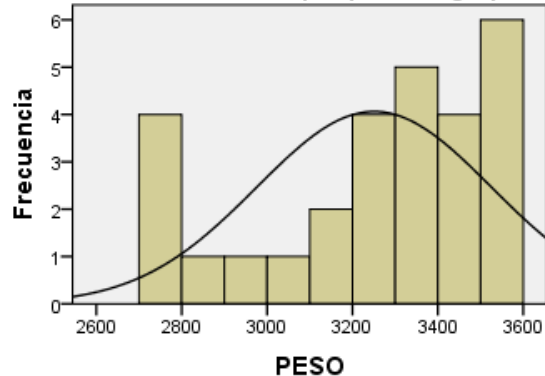
FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO DE RECIEN NACIDO HOSPITALIZADO EN EL HOSPITAL GENERAL "LAS AMERICAS"

**GRAFICA 5. Distribución de peso en grupo 1**



FUENTE. TABLA 4

**GRAFICA 6. Distribución por peso de grupo 2**



FUENTE TABLA 4

Dado a que la fuente de alimentación para el recién nacido es leche exclusiva, se observó en ambos grupos que la lactancia materna ocupó el primer lugar con el 50% y 53% respectivamente, seguido de la lactancia mixta con el 25% y 36% respectivamente y la menos utilizada fue la alimentación artificial con sucedáneos de la leche materna con un 25% y 11% respectivamente. (tabla 5, grafica 7 y 8)

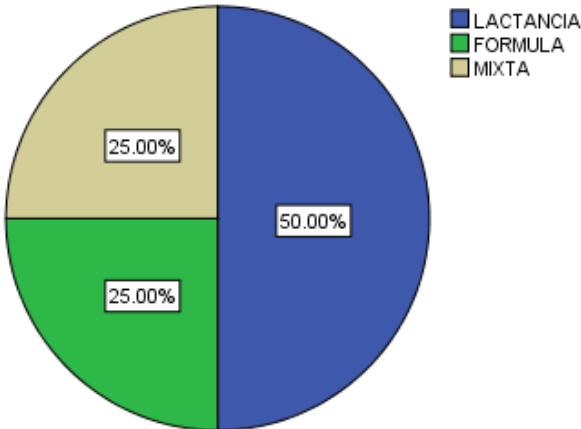
**TABLA 5. ALIMENTACION EN RECIEN NACIDOS POR GRUPO**

	GRUPO 1	GRUPO 2
	Frecuencia	Frecuencia
LACTANCIA	14 (50%)	15 (53%)
FORMULA	7 (25%)	3 (11%)
MIXTA	7 (25%)	10 (36%)
Total	28	28

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO DE RECIEN NACIDO HOSPITALIZADO EN EL HOSPITAL GENERAL "LAS AMERICAS"

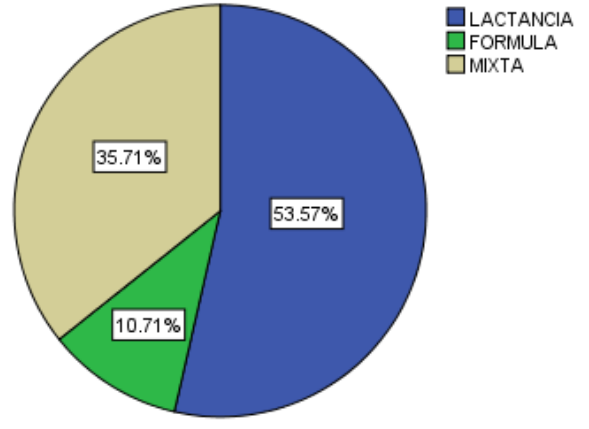


**GRAFICA 7. ALIMENTACION EN GRUPO 1**



FUENTE TABLA 5

**GRAFICA 8. ALIMENTACION EN GRUPO 2**



FUENTE TABLA 5

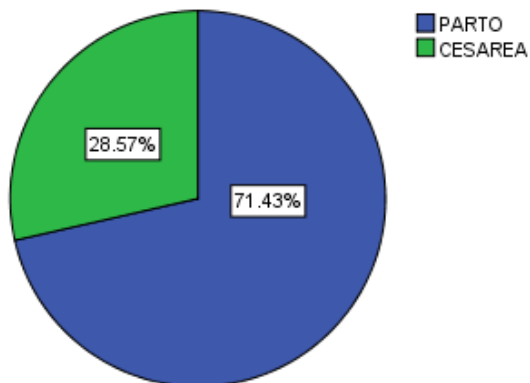
Dentro de la unidad hospitalaria, se observó que la vía de nacimiento más frecuente es por el canal vaginal con un 71% y 75% de los casos respectivamente (tabla 6, grafica9 y 10)

**TABLA 6. DISTRIBUCION DE VIA DE NACIMIENTO POR GRUPO**

	GRUPO 1	GRUPO 2
PARTO	20 (71%)	21 (75%)
CESAREA	8 (29%)	7 (25%)
Total	28	28

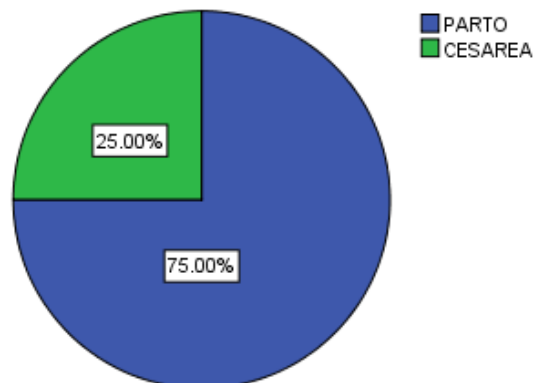
FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO DE RECIEN NACIDO HOSPITALIZADO EN EL HOSPITAL GENERAL “LAS AMERICAS”

**GRAFICA 9. VIA DE NACIMIENTO DEL GRUPO 1**



FUENTE TABLA 6

**GRAFICA 10. VIA NACIMIENTO DEL GRUPO 2**



FUENTE TABLA 6

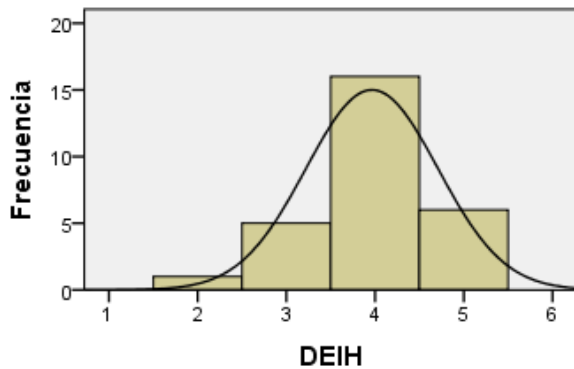
Iniciando con el análisis estadístico del estudio propiamente se encontró disminución en los días de estancia hospitalaria en el grupo 2 con  $3.04 \pm 0.429$  días a diferencia del grupo 1 de  $3.96 \pm 0.744$  días, con un rango de 2 a 5 días en el grupo 1 y de 2 a 4 días en el grupo 2 (tabla 7), dichos resultados se verificaron mediante la prueba t de Student y la prueba U de Mann – Whitney ( $p=0.000$ ) (tabla 10 y 11) y un intervalo de confianza del 95%.

**TABLA 7. DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA POR GRUPO**

GRUPO	Media	Error estándar de la media	Mínimo	Máximo
FOTO	$3.96 \pm 0.744$	.141	2	5
FOTO + AUDC	$3.04 \pm 0.429$	.081	2	4

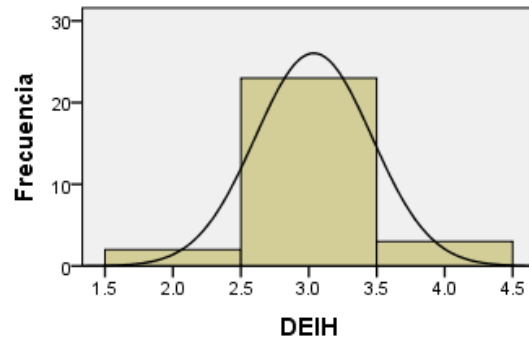
FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO DE RECIEN NACIDO HOSPITALIZADO EN EL HOSPITAL GENERAL “LAS AMERICAS”

**GRAFICA 13. DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA EN GRUPO 1**



FUENTE TABLA 9

**GRAFICA 14. DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA EN GRUPO 2**



FUENTE TABLA 9

**TABLA 8. PRUEBA t EN DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA**

	prueba t para la igualdad de medias						
	t	gl	Sig.	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
						Inferior	Superior
DEIH	4.317	54	.000	.679	.157	.363	.994

FUENTE: BASE DE DATOS SPSS VERSION 22

**TABLA 9. PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY EN DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA**

	HORAS FOTO
U de Mann-Whitney	192.000
W de Wilcoxon	598.000
Z	-3.819
Sig.	.000

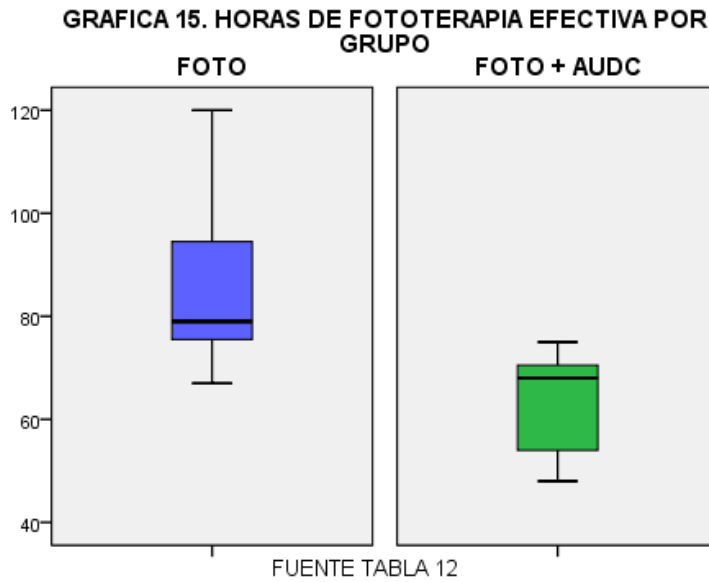
FUENTE: BASE DE DATOS SPSS VERSION 22

Siendo más concretos, al medir las horas de uso efectivo de fototerapia en cada uno de los grupos se obtuvo en el grupo 1  $84.93 \pm 13.2$  horas a diferencia del grupo 2  $62.68 \pm 9$  horas (tabla 10), mejor ejemplificado en la gráfica 15, se utilizó la prueba t de Student al comprobándose con homocedasticidad de las varianzas con F 4.020 y p 0.05 y la prueba U de Mann – Whitney secundario al tamaño de la muestra, ambas con un resultado de  $p < 0.05$  ( $p = 0.000$ ) (tabla 11 y 12), con intervalo de confianza del 95%,

**TABLA 10. HORAS DE FOTOTERAPIA EFECTIVA POR GRUPO**

GRUPO	Media	Media de error estándar	Mínimo	Máximo	P
FOTO	$84.93 \pm 13.2$	2.497	67	120	0.000
FOTO + AUDC	$62.68 \pm 9$	1.709	48	75	

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO DE RECIEN NACIDO HOSPITALIZADO EN EL HOSPITAL GENERAL “LAS AMERICAS”



**TABLA 11. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS Y PRUEBA t USO DE FOTOTERAPIA EFECTIVA**

	Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig.	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
HORAS FOTO	4.020	.050	7.354	54	.000	22.250	3.025	16.184	28.316

FUENTE: BASE DE DATOS SPSS VERSION 22

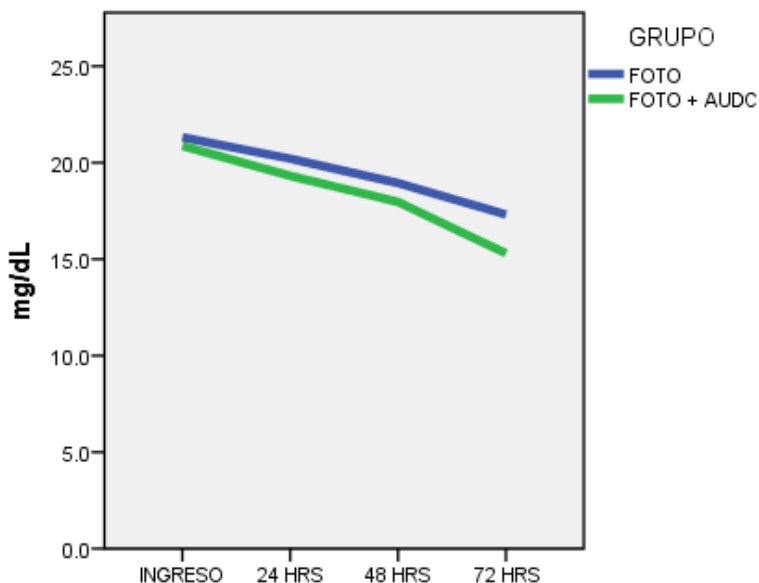
**TABLA 12. PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY EN USO DE FOTOTERAPIA EFECTIVA**

	HORAS FOTO
U de Mann-Whitney	40.500
W de Wilcoxon	446.500
Z	-5.767
Sig.	.000

FUENTE: BASE DE DATOS SPSS VERSION 22

En uno de los puntos más importantes a reflejar en este estudio es la variación en los controles de bilirrubina total sérica, se realizaron mediciones de las mismas al ingreso y cada 24 horas hasta el retiro de fototerapia. Se encontró que los pacientes ingresaron con un valor de bilirrubina total en el grupo 1 de  $21.31 \pm 1.72$  y en el grupo 2  $20.92 \pm 1.38$  (tabla 13) Siendo más concretos, al medir las horas de uso efectivo de fototerapia en cada uno de los grupos se obtuvo en el grupo 1  $84.93 \pm 13.2$  horas a diferencia del grupo 2  $62.68 \pm 9$  horas (tabla 12); ambos grupos mostraron disminución de los valores iniciales en las tomas de control posteriores de 24, 72 y 96 horas, en el grupo 1 de:  $20.20 \pm 1.55$ ,  $18.94 \pm 1.21$  y  $18.94 \pm 1.21$ , respectivamente; y en el grupo 2 de:  $19.3 \pm 1.1$ ,  $17.68 \pm 1.07$  y  $15.3 \pm 1.62$ , respectivamente (tabla 13). mejor ejemplificado en la gráfica 16. Se utilizó la prueba t de Student al comprobándose con homocedasticidad de las varianzas corroborado por la prueba de Levene. y la prueba U de Mann – Whitney secundario al tamaño de la muestra, ambas con un resultado de  $p < 0.05$  (tabla 14 y 15), con intervalo de confianza del 95%,

**GRAFICA 16. VALORES DE BILIRRUBINA TOTAL POR MEDICION POR GRUPO**



FUENTE TABLA 15

**TABLA 13. VALORES DE BILIRRUBINA TOTAL POR MEDICION POR GRUPO**

	GRUPO	Media	Media de error estándar	Mínimo	Máximo	P
BT INGRESO	FOTO	21.31±1.72	.3266	17.1	24.0	0.110
	FOTO + AUDC	20.92±1.38	.2625	17.9	23.7	
BT 24 HRS	FOTO	20.20±1.55	.2943	16.6	22.9	0.005
	FOTO + AUDC	19.30±1.10	.2084	17.1	21.7	
BT 48 HRS	FOTO	18.94±1.21	.2288	16.1	21.2	0.000
	FOTO + AUDC	17.68±1.07	.2031	14.2	19.7	
BT 72 HRS	FOTO	17.31±1.29	.2455	14.2	19.5	0.000
	FOTO + AUDC	15.30±1.62	.3951	12.0	17.3	
BT 96 HRS	FOTO	16.52±1.72	.4990	12.2	18.2	
	FOTO + AUDC	.	.	.	.	
BT 120 HRS	FOTO	16.30±0.84	.6000	15.7	16.9	
	FOTO + AUDC	.	.	.	.	

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO DE RECIEN NACIDO HOSPITALIZADO EN EL HOSPITAL GENERAL "LAS AMERICAS"

NOTA: ALGUNOS DATOS NO FUERON CUANTIFICABLES DADO A LA AUSENCIA DE CASOS EN DICHAS VARIABLES

**TABLA 14. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS Y PRUEBA t EN VALORES DE BILIRRUBINA TOTAL POR MEDICION (INGRESO, 24, 48, 72 HORAS)**

	Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig.	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
BT INGRESO	1.391	.243	1.625	54	.110	.3893	.4190	-.4507	1.2292
BT 24 HRS	3.090	.084	2.917	54	.005	.9071	.3606	.1841	1.6302
BT 48 HRS	1.498	.226	7.144	54	.000	1.2607	.3060	.6473	1.8741
BT 72 HRS	2.026	.162	5.130	43	.000	2.0143	.4399	1.1271	2.9015

FUENTE: BASE DE DATOS SPSS VERSION 22

NOTA: NO SE REALIZARON CALCULO ESTADISTICO A LAS 96 Y 120 HORAS POR NO PRESENTARSE CASOS EN GRUPO 2

**TABLA 15. PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY EN VALORES DE BILIRRUBINA TOTAL POR MEDICIÓN (24, 48, 72 HORAS)**

	BT 24 HRS	BT 48 HRS	BT 72 HRS
U de Mann-Whitney	235.500	160.000	74.000
W de Wilcoxon	641.500	566.000	227.000
Z	-2.570	-3.808	-3.842
Sig.	.010	.000	.000

FUENTE: BASE DE DATOS SPSS VERSION 22

De manera más sencilla se buscó evidenciar la disminución en el valor de bilirrubina sérica total por medición, en donde ambos grupos mostraron disminución de a las 24, 72 y 96 horas, en el grupo 1 de:  $1.11 \pm 0.69$ ,  $1.26 \pm 0.69$  y  $1.62 \pm 0.92$ , respectivamente; y en el grupo 2 de:  $1.62 \pm 0.65$ ,  $1.61 \pm 0.83$  y  $2.66 \pm 1.33$ , respectivamente (tabla 16). mejor ejemplificado en la gráfica 17 se utilizó la prueba t de Student al comprobándose con homocedasticidad de las varianzas corroborado por la prueba de Levene. y la prueba U de Mann – Whitney secundario al tamaño de la muestra, ambas con un resultado de  $p < 0.05$  (tabla 17 y 18), con intervalo de confianza del 95%,

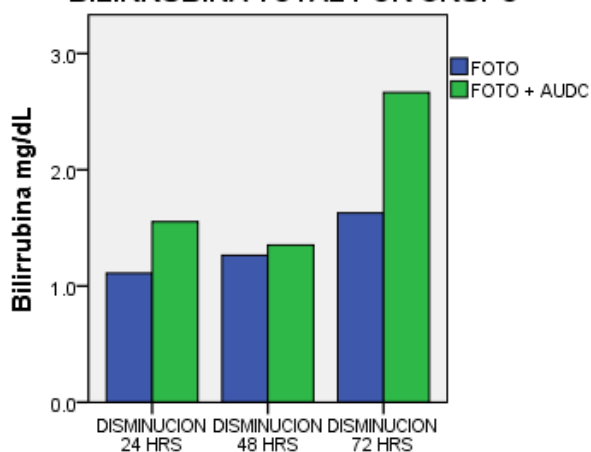
**TABLA 16. DISMINUCION EN VALORES DE BILIRRUBINA TOTAL POR MEDICION POR GRUPO**

	GRUPO	Media	Media de error estándar	Mínimo	Máximo	P
DISMINUCION 24 HRS	FOTO	1.11±0.69	.1316	0.1	2.7	0.006
	FOTO + AUDC	1.62±0.65	.1229	0.6	2.8	
DISMINUCION 48 HRS	FOTO	1.26±0.69	.1319	0.2	2.8	0.000
	FOTO + AUDC	1.61±0.83	.1631	0.6	3.8	
DISMINUCION 72 HRS	FOTO	1.62±0.92	.1756	0.1	4.3	0.004
	FOTO + AUDC	2.66±1.33	.3230	0.8	5.0	
DISMINUCION 96 HRS	FOTO	1.56±0.80	.2330	0.9	3.6	
	FOTO + AUDC	.	.	.	.	
DISMINUCION 120 HRS	FOTO	1.85±0.91	.6500	1.2	2.5	
	FOTO + AUDC	.	.	.	.	

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO DE RECIEN NACIDO HOSPITALIZADO EN EL HOSPITAL GENERAL "LAS AMERICAS"

NOTA: ALGUNOS DATOS NO FUERON CUANTIFICABLES DADO A LA AUSENCIA DE CASOS EN DICHAS VARIABLES

**GRAFICA 17. DISMINUCION EN VALOR DE BILIRRUBINA TOTAL POR GRUPO**



FUENTE TABLA 18



**TABLA 17. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS Y PRUEBA t DE DISMINUCION EN VALORES DE BILIRRUBINA TOTAL POR MEDICION (24, 48, 72 HORAS)**

	Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig.	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
DISMINUCION 24 HRS	.015	.903	-2.876	54	.006	-.5179	.1800	-.8788	-.1569
DISMINUCION 48 HRS	.705	.405	-4.692	54	.000	-.3536	.2098	-.7741	.0670
DISMINUCION 72 HRS	5.764	.021	-3.073	43	.004	-1.0361	.3371	-1.7160	-.3562

FUENTE: BASE DE DATOS SPSS VERSION 22

NOTA: NO SE REALIZARON CALCULO ESTADISTICO A LAS 96 Y 120 HORAS POR NO PRESENTARSE CASOS EN GRUPO 2

**TABLA 18. PRUEBA DE U DE MANN-WHITNEY DE DISMINUCION EN VALORES DE BILIRRUBINA TOTAL POR MEDICION (24, 48, 72 HORAS)**

	DISMINUCION 24 HRS	DISMINUCION 48 HRS	DISMINUCION 72 HRS
U de Mann-Whitney	236.500	290.000	128.500
W de Wilcoxon	642.500	696.000	534.500
Z	-2.554	-1.675	-2.566
Sig.	.011	.094	.010

FUENTE: BASE DE DATOS SPSS VERSION 22

## DISCUSION

No se encontró diferencia significativa en cuestión de la distribución por sexo entre los dos grupos. En ambos grupos se demostró que la edad en la cual se detectó o se diagnosticó fue a los 3 días (50% en el grupo control y 70% del grupo de casos), resultado similar a otros estudios. En la unidad hospitalaria en la que se realizó el estudio se alimentaron a los recién nacidos mayormente con lactancia materna hasta en un 55% de los pacientes, como parte de la iniciativa de fomentar la lactancia materna exclusiva. La mayoría de los pacientes nacieron vía vaginal, alrededor del 70%.

Dentro de las causas de ictericia neonatal más frecuentes registradas se encontró la de origen multifactorial o como denomina el CIE – 10 por otras causas no especificadas hasta en un 93% de los pacientes y en segundo lugar se reportó aquella por incompatibilidad a grupo ABO en un 7%. El hemotipo que más frecuentemente se presentó fue el O + en un 89% de los pacientes del grupo control y 68% de los pacientes del grupo de casos.

El uso del ácido ursodesoxicólico en la etapa neonatal está ampliamente estudiado en pacientes con colestasis, pero en los últimos años se ha visto la utilidad en otras etiologías de hiperbilirrubinemia. En este estudio se incluyeron 56 recién nacidos con el diagnóstico de ictericia neonatal o hiperbilirrubinemia de origen no conjugado o indirecta, de los cuales en 28 pacientes se administró el fármaco en estudio, el ácido ursodesoxicólico, agregado a la fototerapia.

Se mostró disminución importante del nivel de bilirrubina total desde las primeras 24 horas de hospitalización estadísticamente significativo con respecto al grupo tratado únicamente con fototerapia (P 0.005). Se encontró disminución del valor de bilirrubina sérica total en el grupo de fototerapia + AUDC en mayor proporción durante las 48 y 72 horas de  $1.61 \pm 0.83$  mg/dL y  $2.66 \pm 1.33$  mg/dL, respectivamente, en comparación del grupo que recibió solo fototerapia ( $1.26 \pm 0.69$  mg/dL y  $1.62 \pm 0.92$  mg/dL, respectivamente, P 0.004).

Se reporta que la combinación de fototerapia con el AUDC es más efectiva que el uso de fototerapia únicamente en la disminución de bilirrubina total sérica a las 24, 48 y

72 horas después de inicio de la terapéutica ( $P < 0.005$ ). El lapso de tiempo requerido para disminuir el nivel de bilirrubina total sérica por debajo del rango para retiro de fototerapia según la Academia Americana de Pediatría fue de  $62.68 \pm 9$  horas y  $84.93 \pm 13.2$  en el grupo de fototerapia + AUDC y solo fototerapia, respectivamente, estadísticamente significativo ( $P = 0.000$ ).

Tras 72 horas de iniciado el tratamiento se encontró la disminución de bilirrubina total sérica de  $3.99 \pm 2.3$  mg/dL en el grupo control y de  $5.89 \pm 2.81$  mg/dL, mostrando que la combinación de fototerapia más ácido ursodesoxicólico redujo de forma notoria con respecto al grupo de solo fototerapia de forma significativa ( $P 0.005$ ).

Es atribuible dado a los mecanismos de acción del AUDC ya conocidos como cambios en la composición de micelas ricas en fosfolípidos, reducción de la citotoxicidad de los ácidos biliares, reducción de la concentración del ácido biliar hidrofóbico en los colangiocitos podría protegerlos de la citotoxicidad, estimulación de secreción hepatobiliar, a través de mecanismos dependientes de calcio a nivel del hepatocito y, por último, protección contra la apoptosis inducida por ácidos biliares.

Con la información estadística previamente reportada sugiere que el uso del AUDC como terapia coadyuvante a la fototerapia en pacientes con ictericia neonatal puede acelerar la disminución de los niveles de bilirrubina total sérica. A su vez, el AUDC puede ser efectivo como manejo de hiperbilirrubinemia de diversas etiologías en la población pediátrica. No se observaron complicaciones a corto plazo, sería necesario un estudio con una población mayor y en un periodo de tiempo mayor para establecer dosis estandarizada y posibles complicaciones a largo plazo.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Dado a los recursos limitados en la unidad hospitalaria, no se tomó mayor número de mediciones en periodos de tiempo menores que si se contara con ello se pudiera evidenciar la disminución de bilirrubina sérica y determinar la cantidad de horas exactas que se requiere en el manejo de ictericia neonatal hasta encontrarse fuera de rangos dictados según la Academia Americana de Pediatría. Además de no contar con otros métodos diagnósticos como deficiencias enzimáticas para determinar otras etiologías causantes y conocer si el efecto del fármaco es efectivo de la misma forma.

## CONCLUSIONES

La ictericia neonatal es una patología que afecta en múltiples aspectos desde el ámbito del apego mamá-bebé hasta el hospitalario donde se encuentra como una de las principales causas de morbilidad en la etapa neonatal además del cuidado de las secuelas principalmente a nivel neurológico. Desde el descubrimiento de los foto-isómeros de la bilirrubina, el uso de fototerapia continúa siendo el tratamiento de elección en el manejo de hiperbilirrubinemia en recién nacidos, como principal inconveniente es el tiempo que requiere para formar los foto-isómeros que se eliminaran vía intestinal o urinaria posteriormente, que a su vez pudiera afectar la relación madre-hijo, es por lo anterior que se ha buscado terapias coadyuvantes accesibles y de bajo costo a nivel hospitalario para disminuir el tiempo efectivo de uso de fototerapia.

En este estudio se encontró que el uso del ácido ursodesoxicólico como coadyuvante a la fototerapia en las primeras 48 horas de tratamiento pudiera tener la capacidad de disminuir los valores de bilirrubina sérica en un periodo de tiempo menor causando a su vez uso de fototerapia por periodos de tiempo más cortos y por lo tanto menor estancia hospitalaria.

Si bien en este estudio no se considera el uso del ácido ursodesoxicólico únicamente dado a que puede tomar al menos 24 horas tener un adecuado nivel sérico de dicho fármaco para obtener el efecto deseado, pero el tener un coadyuvante al manejo de elección en la ictericia neonatal permite fomentar el vínculo mamá-bebé, preservar y fomentar la lactancia materna, pudiera disminuir los posibles efectos adversos al uso de fototerapia por tiempos prolongados.

El ácido ursodesoxicólico es un fármaco que se encuentra en el cuadro básico de medicamentos a nivel institucional que además la dosificación necesaria en el manejo de ictericia neonatal permite que con cada tableta de dicho fármaco se pueda tratar entre 2-5 pacientes lo que se reflejaría en un fármaco de bajo costo a nivel hospitalario, menos tiempo requerido de fototerapia efectiva y por ende menos días de estancia intrahospitalario. Lamentablemente al no contar con todos los estudios enzimáticos para el diagnóstico etiológico de ictericia neonatal nos impidió identificar todas las

causas específicas y a su vez conocer si el fármaco tiene el mismo efecto en todas las etiologías de ictericia, se sugeriría realizar nuevamente un estudio con apoyo de otros métodos diagnósticos además de replicar este estudio en otras unidades hospitalarias con la finalidad de obtener una muestra de mayor tamaño corroborar los resultados alcanzados en este estudio.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Kernicterus: Past, Present, and Future*. **Brown, Audrey K.** 2, Febrero de 2003, NeoReviews , Vol. 4, págs. e33-e40.
2. **Gomez, Manuel Gomez.** *Temas de actualidad sobre el recién nacido*. Mexico : Distribuidora y Editorial mexicana, 1997.
3. *Ictericia neonatal*. **A., Menalled.** 1-2, s.l. : Revista Pediátrica Elizalde, Diciembre de 2011, Vol. 2, págs. 1-80.
4. **Geografía, Instituto Nacional de Estadística y Geografía.** Instituto Nacional de Estadística y Geografía. [En línea] 2019. <https://www.inegi.org.mx/temas/natalidad/>.
5. *Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants*. **Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BW, Wong BW, Vreman HJ.** 1, s.l. : Pediatrics, julio de 2001, Vol. 108, págs. 31-39.
6. **Salud, Dirección General de Información en.** Egresos hospitalarios. [En línea] 11 de diciembre de 2018. [Citado el: 15 de ABRIL de 2019.] [http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/bdc\\_egresoshosp\\_gobmx.html](http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/bdc_egresoshosp_gobmx.html).
7. *Bilirrubina, una vieja amiga con una nueva historia*. **López-Velázquez, Jorge Alan.** 4, Mexico : Revista de Investigación Médica Sur, Octubre-Diciembre de 2012, Vol. 19, págs. 226-234.
8. **AJ, Gámez.** *Introducción a la pediatría*. México : Méndez Editores, 2008.
9. *Hyperbilirubinemia in the Newborn*. **Lauer, B., & Spector, N.** 8, 2011, Pediatrics in Review, Vol. 32, págs. 341-349.
10. *Ictericia neonatal*. **J, Rodríguez J & Figueras.** s.l. : Asociación Española de Pediatría, 2008.
11. *Diagnostico de la ictericia neonatal*. **Labrune, P., & TriocheEberschweiler, P.** s.l. : Elsevier Manson, 2010.
12. *Neonatal Jaundice*. **K, Maisels.** s.l. : Pediatrics in Review, 2006.
13. *Clinical Practice guideline submittre on hyperbilirrubinemia. Management of hyperbilirrubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestational*. **Pediatrics, American Academy of.** 297, 2004.
14. *Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant ≥ 35 Weeks Gestation: An update with clarificacions*. **Maisels, J., & Bhutani, V.** s.l. : Pediatric, 2009.
15. *Ictericia Neonatal*. **Quirós, Carolina Madrigal.** s.l. : REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA, 2014, Vol. 613, págs. 759-763.
16. *Ictericia neonatal: evaluación clínica de un bilirrubinómetro transcutáneo*. **Marco Lozano, C., Vizcaíno Díaza, J.L., Quiles Duráa, A., Alós Muñoz, F., Vargas Torcala.** 2, s.l. : Anales de Pediatría, agosto de 2009, Vol. 71, págs. 157-160.

17. *Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for a subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near term newborns.* **Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM.** s.l. : Pediatrics, 1999, Vol. 103.
18. *Ictericia.* **Fuentes, Isabel Pinto.** s.l. : Asociacion Española de Pediatría.
19. *Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of newborn.* **Gottstein R, Cooke R.** 1, s.l. : Arch Dis Child Fetal Neonatal ed, 2003, Vol. 88.
20. *Neonatal Hyperbilirubinemia.* **Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK.** 8, s.l. : New England Journal of Medicine, 2001, Vol. 344.
21. *Neonatal Hyperbilirubinemia, Neonatal Care.* **Gregory MLP, Martin CR, Cloherty JP.** s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
22. *Phototherapy of neonatal jaundice.* **M. Jeffrey Maisels, MB, BCh y Antony F. McDonagh, Ph.D.** s.l. : New England Journal of Medicine, 2008, Vol. 358.
23. *Molecular mechanisms of phototherapy for neonatal jaundice.* **Lightner DA, McDonagh AF.** s.l. : Accs Chem Res, 1984, Vol. 17.
24. *Tratamento da icterícia neonatal.* **Carvalho, Manoel De.** 1, s.l. : Jornal de Pediatría, 2001, Vol. 77.
25. **Gustav Paumgartner, Ulrich Beuers.** *Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited.* s.l. : Hepatology, 2002. Vol. 36.
26. **FRANS J. C. CUPERUS, ANJA M. HAFKAMP, RICK HAVINGA, LIBOR VITEK, JAROSLAV ZELENKA,** *Effective Treatment of Unconjugated Hyperbilirubinemia With Oral Bile Salts in Gunn Rats.* s.l. : Gastroenterology, 2009. Vol. 136.
27. *Bile Acid Therapy in Pediatric Hepatobiliary Disease: The Role of Ursodeoxycholic Acid.* **William, Balistreri.** 5, s.l. : Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, Mayo de 1997, Vol. 24.
28. *Evaluating the effects of different doses of ursodeoxycholic acid on neonatal jaundice.* **Manizheh Mostafa Gharehbaghi<sup>1</sup>, Afsaneh Mokhalleg Sani<sup>2</sup>, Mandana Refeey.** s.l. : The Turkish Journal of Pediatrics, 2020, Vol. 62.
29. *Effect of Ursodeoxycholic Acid on Indirect Hyperbilirubinemia in Neonates Treated With Phototherapy.* **Honar, Naser, y otros.** 1, Iran : Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Enero de 2016, Vol. 62, págs. 97-100.
30. *Effect of Ursodeoxycholic Acid in Lowering Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia: A Randomized controlled trial.* **Adnan Mohammed Hassan, Alan Abdulrahman, Raza Hasan Husain.** 9, s.l. : Research Journal of Medicine and Medical Science, 2015, Vol. 3, págs. 402-405.
31. *Effect of Ursodeoxycholic Acid (USDA) on Indirect Hyperbilirubinemia in Neonates Treated with Phototherapy.* **Mehrdad Mirzarahimi, Manouchehr Barak\*, Shima Sarfarazi Moghaddam and Efsaneh Enteshari Moghaddam.** 3, s.l. : Progressing Aspects in Pediatrics and Neonatology, 2019, Vol. 2.

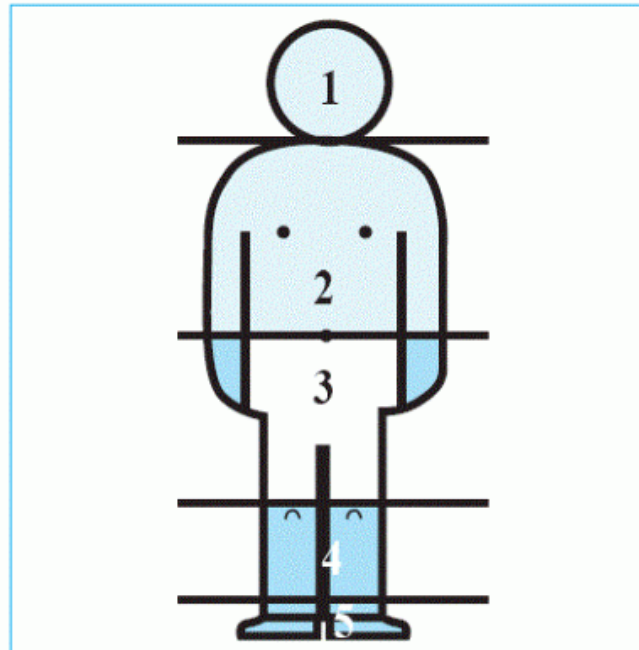


32. *Effect of ursodeoxycholic acid on indirect hyperbilirubinemia in neonates treated with phototherapy.* **Fady M El-Gendy<sup>1</sup>, Wael A Bahbah<sup>1</sup>, Eman El-Sayed Al Kafory.** 3, s.l. : Menoufia Medical Journal, 2019, Vol. 32, págs. 1059-1063.
33. *Therapeutic Effects of Ursodeoxycholic Acid in Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia: A Randomized Double-blind Clinical Trial.* **Shahramian, Iraj.** 3, s.l. : Arch Anesth & Crit Care, 2019, Vol. 5, págs. 99-103.
34. *Reductive effect of ursodeoxycholic acid on bilirubin levels in neonates on phototherapy.* **Maduka Donatus Ughasoro, 1 Gilbert Nwadiaka Adimorah,1 Ndubuisi Kennedy Chukwudi,2 Ifeyinwa Dorothy Nnakenyi,3 Kenechukwu Kaosisochukwu Iloh,1 and Charles Ejike Udemba<sup>4</sup>.** s.l. : Clin Exp Gastroenterol, 2019, Vol. 12.
35. *Hiperbilirrubinemia neonatal, encefalopatía bilirrubínica aguda y Kernicterus: La secuencia sigue vigente en el siglo XXI.* **Mirla Mesquita, Marco Casartelli.** 2, Paraguay : s.n., mayo-agosto de 2017, Pediatría, Vol. 44.
36. *Riesgo relacional madre-recién nacido. Estudio de prevalencia y variables asociadas.* **Maribel Muñoz, Ana María Poo.** 1, Chile : Revista chilena de pediatría, 2015, Vol. 86.
37. *Expresiones y comportamientos de apego madre-recién nacido hospitalizado en Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal .* **Guerra-Ramirez, M.** 3, Mexico : Enfermería universitaria, 2013, Vol. 10.
38. *La salud mental del recién nacido hospitalizado: psiquiatría infantil en neonatología.* **Fernández, Ibone Olza.** s.l. : Revista iberoamericana de psicología, 2014, Vol. 109.
39. *Afectividad en madres de niños prematuros hospitalizados. Un mundo desconocido.* **Rossel, Katherine.** 1, Chile : Revista Chilena de Pediatría, 2002, Vol. 73.
40. *Role of ursodeoxycholic acid in neonates with indirect hyperbilirubinemia-an open labelled randomised control trial.* **Shazia Jafari, Kabeer A. Khan, Shrish Bhatnagar, Geetika Srivastava, Chavvi Nanda, Anu Chandra.** 2, s.l. : International Journal of Contemporary Pediatrics, marzo de 2018, Vol. 5, págs. 432-435.

## ANEXOS

TABLA 1: Factores de riesgo desarrollo de ictericia IMAGEN 1: Escala de Kramer

<p><b>Alto:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Bilirrubina en la zona de alto riesgo del nomograma de Bhutani.</li><li>■ Ictericia precoz (primeras 24 hs de vida).</li><li>■ Incompatibilidad sanguínea.</li><li>■ Enfermedad hemolítica (deficiencia de glucosa 6 fosfato dehidrogenasa u otra).</li><li>■ Prematurez.</li><li>■ Hermano que requirió luminoterapia.</li><li>■ Cefalohematoma u otros hematomas.</li><li>■ Lactancia materna insatisfactoria con excesiva pérdida de peso.</li></ul> <p><b>Medio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Bilirrubina en zona intermedia del nomograma de Bhutani.</li><li>■ Edad gestacional de 37 y 38 semanas.</li><li>■ Hermano anterior icterico.</li><li>■ Hijo de madre diabética.</li><li>■ Sexo masculino.</li></ul> <p><b>Bajo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Bilirrubina en la zona de bajo riesgo del nomograma de Bhutani.</li><li>■ Edad gestacional de 41 semanas o más.</li><li>■ Egreso institucional con más de 72 hs.</li><li>■ Alimentación por biberón.</li></ul>
---

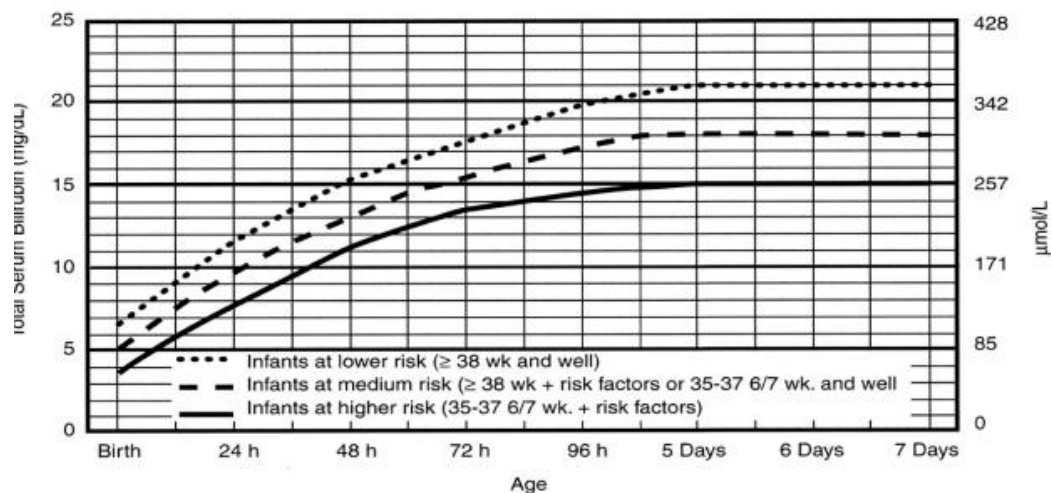


Zona 1: Ictericia de la cabeza y cuello = <5 mg/dL  
Zona 2: Ictericia hasta el ombligo = 5-12 mg/dL  
Zona 3: Ictericia hasta las rodillas = 8-16 mg/dL  
Zona 4: Ictericia hasta los tobillos = 10-18 mg/dL  
Zona 5: Ictericia plantar y palmar = >15 mg/dL

IMAGEN 2: Bilirrubinometro transcutaneo



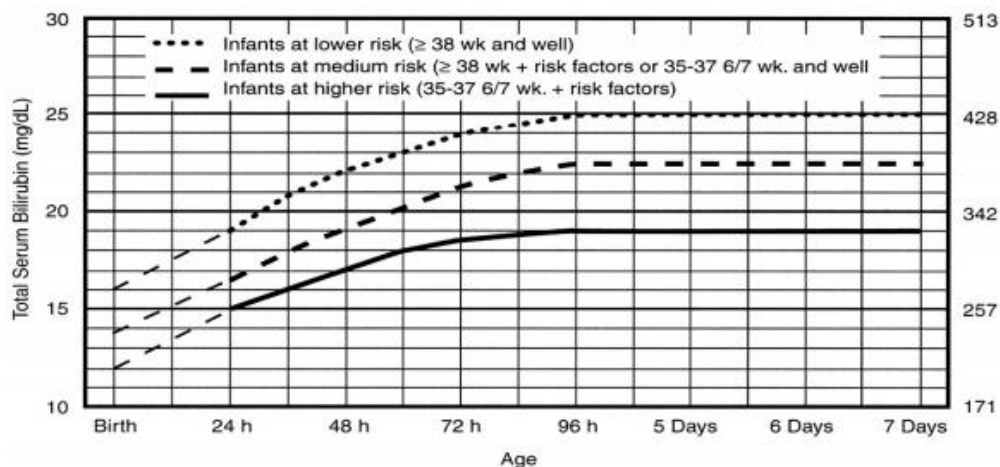
IMAGEN 3.1 Nomograma de Fototerapia de Academia Americana de Pediatria 2004



- Use total bilirubin. Do not subtract direct reacting or conjugated bilirubin.
- Risk factors = isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis, or albumin < 3.0g/dL (if measured)
- For well infants 35-37 6/7 wk can adjust TSB levels for intervention around the medium risk line. It is an option to intervene at lower TSB levels for infants closer to 35 wks and at higher TSB levels for those closer to 37 6/7 wk.
- It is an option to provide conventional phototherapy in hospital or at home at TSB levels 2-3 mg/dL (35-50µmol/L) below those shown but home phototherapy should not be used in any infant with risk factors.

**American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114:297-316.**

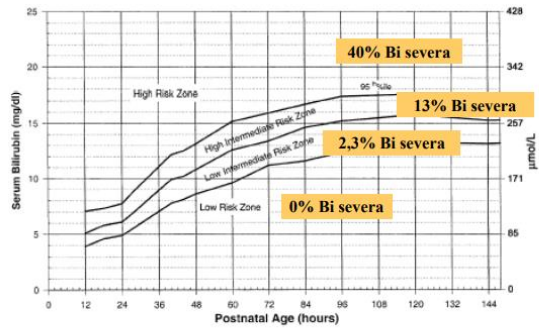
Imagen 3.2 Nomograma de Exanguineotransfusion de Academia Americana de Pediatria 2004



- The dashed lines for the first 24 hours indicate uncertainty due to a wide range of clinical circumstances and a range of responses to phototherapy.
- Immediate exchange transfusion is recommended if infant shows signs of acute bilirubin encephalopathy (hypertonia, arching, retrocollis, opisthotonos, fever, high pitched cry) or if TSB is ≥ 5 mg/dL (85 µmol/L) above these lines.
- Risk factors - isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis.
- Measure serum albumin and calculate B/A ratio (See legend)
- Use total bilirubin. Do not subtract direct reacting or conjugated bilirubin
- If infant is well and 35-37 6/7 wk (median risk) can individualize TSB levels for exchange based on actual gestational age.

**American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114:297-316.**

IMAGEN 4 Nomograma de Buthani



American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114:297-316.

IMAGEN 5: Diferencias estructurales de bilirrubina

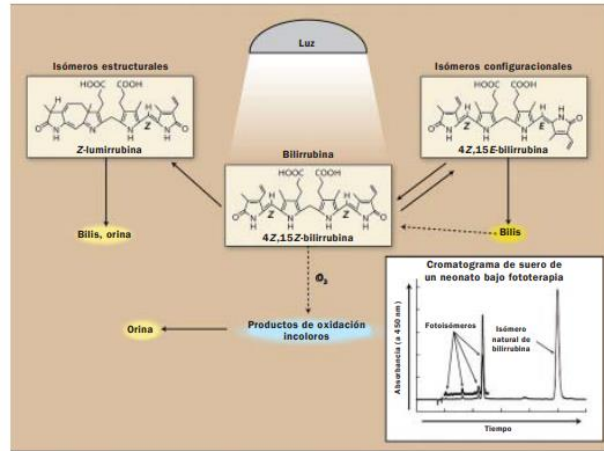


IMAGEN 6: Espectro de longitud de onda para formación de fotoisómeros

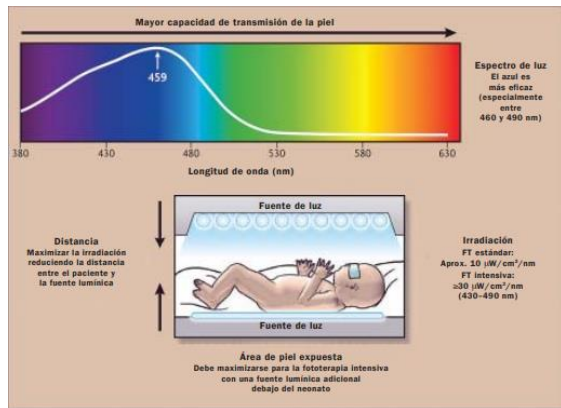


IMAGEN 7: Estructuras bioquímicas comparativas de ácido ursodesoxicólico (izquierda) y ácido quenodesoxicólico (derecha). La variación en la disposición espacial del grupo 7-hidroxi explica las diferencias farmacológicas y fisiológicas entre estos dos compuestos

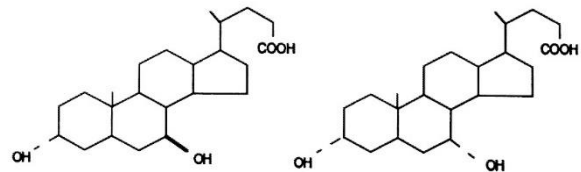
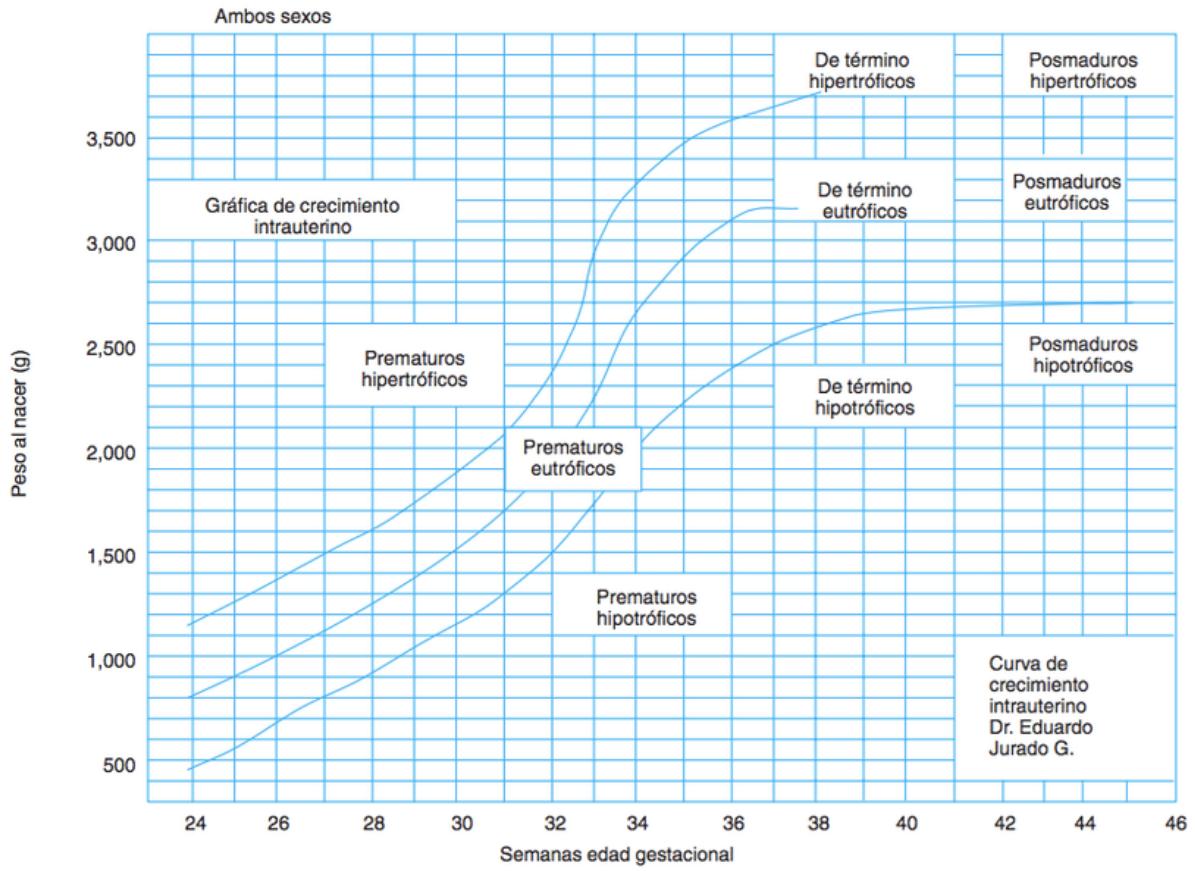


IMAGEN 8: CURVA DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO SEGUN JURADO GARCIA



INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOSPITAL GENERAL LAS AMÉRICAS

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Fecha de realización: \_\_\_\_\_ Nombre de quien elabora: \_\_\_\_\_

GRUPO 1

GRUPO 2

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_

Fecha y hora de nacimiento: \_\_\_\_\_, Vía de nacimiento: Parto / Cesárea

Número de Gesta : \_\_\_\_ Nacimiento distócico: Si / No Edad gestacional (semanas): \_\_\_\_\_

Peso al nacimiento: \_\_\_\_\_ Talla al nacimiento: \_\_\_\_\_ Producto único: Si / No

Grupo y Rh materno: \_\_\_\_\_ Grupo y Rh bebé \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES PERINATALES DE IMPORTANCIA:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Diagnóstico de ingreso: \_\_\_\_\_

Bilirrubina total al ingreso: \_\_\_\_ Bilirrubina indirecta al ingreso: \_\_\_\_ Bilirrubina directa al ingreso: \_\_\_\_

Coombs directo \_\_\_\_\_ Hb \_\_\_\_\_ Hto \_\_\_\_\_ Reticulocitos \_\_\_\_\_ Albumina: \_\_\_\_\_

Uso de fototerapia: Si / No Fecha y hora de inicio de fototerapia \_\_\_\_\_

Uso de Ácido Ursodesoxicólico: Si / No Dosis: 10mg/kg/día vía oral cada 12 hrs.

Alimentación: Seno materno exclusivo \_\_\_\_ Fórmula maternizada \_\_\_\_ Lactancia mixta \_\_\_\_

Valor de bilirrubina total 24 hrs: \_\_\_\_\_ Valor de bilirrubina indirecta 24 hrs: \_\_\_\_\_

Valor de bilirrubina total 48 hrs: \_\_\_\_\_ Valor de bilirrubina indirecta 48 hrs: \_\_\_\_\_

Valor de bilirrubina total 72 hrs: \_\_\_\_\_ Valor de bilirrubina indirecta 72 hrs: \_\_\_\_\_

Valor de bilirrubina total 96 hrs: \_\_\_\_\_ Valor de bilirrubina indirecta 96 hrs: \_\_\_\_\_

Fecha y hora de retiro de fototerapia \_\_\_\_\_

Cumple criterios de inclusión: SI / NO

Cumple criterios de exclusión: SI / NO

Cumple criterios de eliminación: SI / NO

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA.  
Título del protocolo: “USO DEL ACIDO URSODESOXICOLICO EN RECIEN NACIDOS CON ICTERICIA NEONATAL TRATADOS CON FOTOTERAPIA”

Investigador Principal: Dra. Esthibaliz Ariadne Ortega Rodríguez

Sede donde se realizará el estudio: “Hospital General las Américas”

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_

A su hijo se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase en absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido en qué consiste el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

La ictericia es la coloración amarilla de piel, mucosas y líquidos orgánicos (orina), como resultado del aumento excesivo de pigmentos biliares circulantes y se considera muy común durante el período neonatal. La ictericia en el recién nacido es raramente perceptible hasta que la bilirrubina indirecta excede 5 mg/dl; el 12 % de los recién nacidos con peso mayor de 2.5 kg tiene valores de bilirrubinas por arriba de 12.9 mg/dl, mientras que en el recién nacido menor de 2.5 kg los valores de bilirrubina exceden 15 mg/dl durante los primeros 7 días de vida. Generalmente la hiperbilirrubinemia se presenta en 60% de los recién nacidos de término y en 75- 80% en el prematuro.

Este padecimiento cobra relevancia ya que la bilirrubina tiene la capacidad de unirse con gran afinidad a las membranas celulares y esto puede desencadenar que este producto del metabolismo cause daños irreversibles a nivel del sistema nervioso central que pueden dejar secuelas como sordera, déficit visual, alteraciones en la movilidad, retraso mental; este tipo de efectos adversos pueden prevenirse al detectar de manera temprana esta patología y el uso de tratamientos actualmente utilizados como fototerapia, gammaglobulina, exanguineotransfusión, algunos de estos no accesibles en todas las unidades hospitalarias y otros sumamente invasivos por lo cual en búsqueda de otros métodos invasivos de tipo farmacológicos se crea este estudio, el uso del fármaco de nombre Acido Ursodesoxicólico, es un medicamento que promueve la liberación de bilirrubinas a nivel intestinal, el cual se administra junto a formula maternizada o en una pequeña cantidad de agua, la cual puede causar efectos secundarios como diarrea (25%), estreñimiento (26%), náuseas (17%), cefalea (25%), eritema cutáneo, hiperglicemia, trombocitopenia, leucopenia (<5%).

Este estudio consta de las siguientes fases:

1. Diagnóstico de la enfermedad
2. Aplicación de cuestionario de recolección de datos.
3. Medición bilirrubina séricas.
4. Aplicación de fototerapia luz continua



5. En caso de ser elegido por método aleatorio, aplicación del fármaco Acido Ursodesoxicólico.

6. Medición bilirrubina séricas.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario a estas maniobras o requiera de otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

#### ACLARACIONES

1. La decisión de participar en el proyecto es completamente voluntaria.
2. No habrá consecuencias desfavorables para usted, en caso de no aceptar participar en el estudio
3. Si decide participar en el estudio, puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
4. No tendrá que hacer gasto alguno durante el proyecto, ya que los estudios se realizarán en los laboratorios del hospital.
5. No recibirá pago por su participación.
6. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
7. La información obtenida en este proyecto de investigación, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo médicos a cargo del estudio.
8. Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.
9. Se mantendrá toda la información personal sobre su paciente será resguardada y solo será utilizada con fines académicos.

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este proyecto de investigación.

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL TUTOR

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

He explicado al Sr (a) \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL AUTOR