

11237  
ces  
3



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado  
Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional IMSS

*Profesor Titular*

*Tutor*  
*[Firma]*

**TRATAMIENTO PROFILACTICO DE  
HIPERBILIRRUBINEMIA CON FOTOTERAPIA Y  
ACAR EN RECIEN NACIDOS PRETERMINO  
CON SINDROME DE DIFICULTAD  
RESPIRATORIA**

DEPTO. DE ENSEÑANZA  
E INVESTIGACION

*a. [Firma]*

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN:  
**PEDIATRIA MEDICA**  
P R E S E N T A  
**Dr. José Luis Aké Sosa**



México, D.F.

**FALLA DE ORIGEN**

1985



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

<b>INDICE</b>	<b>HOJA</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>Material y métodos .....</b>	<b>2</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>4</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>4</b>
<b>Resumen .....</b>	<b>7</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>8</b>
<b>Cuadros .....</b>	<b>9 y 10</b>
<b>Figuras .....</b>	<b>11 y 12</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>13 y 14</b>

## INTRODUCCION

En el metabolismo de los pigmentos biliares la conjugación de la bilirrubina indirecta (BI) con una o dos moléculas de ácido glucurónico la convierten en bilirrubina directa; ésta es excretada al árbol biliar y de ahí al intestino, donde las bacterias la degradan a estercobilinógeno (1). En el recién nacido no hay suficiente flora bacteriana para tal degradación y, por otro lado, es mayor la actividad de la enzima Beta-glucuronidasa que desconjuga la bilirrubina directa transformándola nuevamente a BI; por la circulación enterohepática esta BI puede regresar de nuevo a la sangre (2,3). Los factores previos se consideran fundamentales para el desarrollo de la ictericia "fisiológica" del recién nacido (2-4) y también son los responsables de la hiperbilirrubinemia que se observa en los pacientes con obstrucción del tubo digestivo (5) o con hipoperistaltismo intestinal secundario a ayuno prolongado (6). Los recién nacidos que no se alimentan por vía oral, como los que padecen insuficiencia respiratoria, tienen menor degradación de la bilirrubina directa a estercobilinógeno, mayor tiempo de acción de la Beta-glucuronidasa y aumento de la circulación enterohepática (7).

Para evitar la circulación enterohepática de bilirrubinas se han empleado sustancias que fijan dicho pigmento en la luz intestinal (8). Entre ellas se encuentra el agar que es un hidrocólide vegetal de alto peso molecular formado por agarosa y agarpectina, los cuales son compuestos de unidades alternas de D-galactosa. Se usa ampliamente como conservador de carnes, quesos y hasta el momento no se le conocen efectos colaterales o indeseables (9-11). En 1971, se publicó el estudio de nueve recién nacidos que recibieron agar en la fórmula, encon-

trándose que sus niveles séricos de bilirrubina indirecta no aumentaron después de las 13 h de vida, así como una mayor excreción de bilirrubina en las heces, en los primeros cinco días (12). Otro artículo reciente ha demostrado que la excreción de bilirrubina fecal es mayor en recién nacidos a los que se administra agar y fototerapia que en aquellos con fototerapia aislada, incluso reduce el tiempo de esta última (13).

La frecuencia de ictericia "fisiológica" en el niño pretérmino alcanza un 70%; los factores agravantes de la misma también aumentan el riesgo de Kernicterus y son comunes en el neonato pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria (SDR), tales como hipoxia, hipoglucemia, ayuno, y acidosis (4,14). En estos neonatos, a pesar de la fototerapia, la frecuencia de exsanguinotransfusión en el servicio de Neonatología es de 34%, con el consiguiente riesgo de las complicaciones de dicho procedimiento. Por tal motivo se consideró necesario evaluar la utilidad de tratamiento con fototerapia y agar en la profilaxis de la hiperbilirrubinemia y en la disminución de la frecuencia de exsanguinotransfusión en los neonatos con SDR, con la hipótesis de que este método será más efectivo que la aplicación aislada de fototerapia.

#### **MATERIAL Y METODOS**

En la sala de Neonatología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social se estudiaron 23 recién nacidos, en un período de seis meses, que tuvieron las siguientes características: Edad gestacional, calculada por FUR y Ballard, de 33 a 37 semanas (15), edad postnatal menor de 48 h y que padecieron SDR; este diagnóstico se hizo por la presencia de polipnea,

quejado espiratorio, tiros intercostales, disminución del ruido respiratorio, y por imagen reticulogranular con o sin broncograma aéreo e índice timotorácico mayor de 0.40 en la radiografía (16). Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron isoimmunización materno fetal diagnosticada por determinación de grupo, Rh, Coombs directo, así como grupo, Rh y anticuerpos maternos.

Los pacientes se dividieron en forma aleatoria en dos grupos: El experimental (A) recibió fototerapia y agar y el control (B) solo recibió fototerapia, la cual fué continua desde su ingreso a la sala de Neonatología y se aplicó hasta que la bilirrubina indirecta fué menos de 5 mg/dl y el paciente tuviera seis días o más. La dosis de agar purificado fué de 250 mg por vía oral cada cuatro horas a través de sonda orogástrica, diluido en 10 ml de agua bidestilada (12,17).

Al inicio del tratamiento se determinaron niveles de bilirrubinas directa e indirecta y posteriormente cada 24 h, cuando menos, o cada 8 h si había riesgo de exsanguinotransfusión, la cual se realiza en estos pacientes con cifras de BI de 10 mg/dl o mayor (16). Las muestras fueron tomadas del talón en tres tubos capilares Matelson (0.6 ml) y la determinación de bilirrubinas se hizo en el Laboratorio Central y de Urgencias por el método de Jendrossik y Grof (18). Tanto estas determinaciones como las señaladas para excluir isoimmunización materno fetal son procedimientos habituales en estos pacientes (16) y el protocolo de estudio fué autorizado por el Comité de Investigación del Hospital.

Los métodos estadísticos empleados fueron la prueba de t de Student y la exacta de Fisher (19,20).

## RESULTADOS

En el cuadro 1 se muestran las características respecto a edad gestacional, edad al inicio de la fototerapia, la bilirrubina indirecta inicial y la proporción de sexos, para las cuales no hubo diferencia significativa entre ambos grupos.

La evolución de las cifras de bilirrubina, que incluye a los pacientes hasta que fueron exsanguinados, se muestra en la figura 1. Aunque hay una tendencia a valores menores de BI en el grupo de fototerapia y agar (A), no se encontró diferencia estadística con el grupo control.

En el cuadro 2 se observa que la duración promedio de la fototerapia fué de 179.9 horas para el grupo A y 215 para el B (p=n.s.). A cinco de los once pacientes (45.5%) del primer grupo y a seis (50%) de los del segundo se les realizó exsanguinotransfusión, también sin diferencia significativa.

Durante la administración del agar, dos pacientes presentaron distensión abdominal y ausencia de evacuaciones; el primer caso a los seis días de vida y cuatro de recibir agar y el segundo a los seis días de vida y de uso de agar. En ambos pacientes se observó, en la radiografía de abdomen imágenes que semejaban bezoares y distensión abdominal (figura 2 y 3). En los dos casos, la evolución fué favorable con la suspensión del agar y tratamiento médico exclusivamente.

## DISCUSION

Por los resultados obtenidos hasta ahora, podemos decir que el empleo de tratamiento combinado con fototerapia y agar purificado no tiene ventaja sobre la terapia luminica aislada para prevenir la hiperbilirrubinemia, ni para disminuir la frecuencia de exsanguinotrans

fusión en los recién nacidos pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria. Tampoco se observó la disminución descrita de la duración de la fototerapia en los neonatos que reciben agar (13).

Lo anterior puede deberse a que los pacientes estudiados, en quienes no se había evaluado esta terapéutica, tienen varios factores agravantes para la elevación de la bilirrubina indirecta (4,14) y no sólo el aumento de la circulación enterohepática, o bien que ésta tenga poca importancia en el desarrollo de la ictericia en el neonato pretérmino (17). Por otro lado, en los pacientes con edad gestacional breve se ha observado menor eficacia del agar, en combinación con la fototerapia, que en los productos a término (13). Aunque se ha descrito que la dosis del agar puede influir y que pudiera ser mayor para el pretérmino (11,17), aquí se empleó una dosis elevada (aproximadamente 750 mg/kg/día) y no se observó respuesta favorable, igual que en otro trabajo en que se empleó el agar en dos dosis diferentes sin lograr resultados satisfactorios con ninguna de ellas (17). En la falta de respuesta también pudiera influir la afinidad del agar por la BI (11,13,21) y si bien en los estudios en los que el agar no ha dado resultado no se ha medido tal capacidad de unión (11,22,23), también existe uno en el que se empleó agar de alta afinidad y no se encontró diferencia con el grupo control (17). Debe reconocerse que el presente trabajo tiene dicha objeción y la evaluación de la afinidad del agar utilizado será la continuación del mismo.

Hasta el momento no se había comunicado ninguna complicación con el uso de agar, sin embargo en dos pacientes se observó suboclusión intestinal con las imágenes radioopacas descritas y que no pueden ser atribuidas a bezoares de otro tipo, básicamente lactobezoares, ya que



los pacientes se encontraban en ayuno y además hubo relación directa de la mejoría clínica y la desaparición de la imagen radiológica con la suspensión del agar, lo cual apoya tal etiología. No tenemos una explicación clara para este fenómeno, pero puede deberse a que, a diferencia de los niños pretérmino sin otro problema, los neonatos con SDR tengan hipoperistalsis importante (6,7) que dé lugar a impactación del agar. Esta misma sustancia parece disminuir la frecuencia de la diarrea en los pacientes expuestos a fototerapia (13), ya sea al evitar la secreción intestinal inducida por la bilirrubina, o bien al adsorber el líquido intraluminal o quizá alargar el tiempo de tránsito intestinal debido a su comportamiento como polisacárido que puede gelificarse (10,24). Cualquiera que sea el posible mecanismo de la complicación referida, ésta podría ser un impedimento para el uso de agar.

Aun cuando no ha finalizado el estudio , por sus resultados y la complicación observada, no se recomienda el empleo de agar en la profilaxis de la hiperbilirrubinemia de los neonatos pretérmino con sindrome de dificultad respiratoria.

**RESUMEN**

Para evaluar la utilidad del tratamiento conjunto de la fototerapia y agar en la prevención de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria, se estudiaron a 23 neonatos que ingresaron al servicio de Neonatología del Hospital de Pediatría, divididos en dos grupos: El experimental que recibió fototerapia y agar y el grupo control que sólo recibió fototerapia, ambos con características generales similares. No se encontró diferencia significativa en los niveles de bilirrubina indirecta, en la frecuencia de exsanguinotransfusión ni en la duración de la fototerapia. Dos pacientes presentaron cuadro clínico de suboclusión intestinal con imágenes radiológicas que semejaban bezoares y que se atribuyeron al agar. Esta complicación no se había comunicado previamente en la literatura.

Por los resultados del presente trabajo y la complicación observada no se recomienda el empleo de agar en la profilaxis de la hiperbilirrubinemia de los neonatos pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria.

**CONCLUSIONES**

- 1.- El tratamiento combinado con fototerapia y agar no tiene ventaja sobre la terapia lumínica aislada para prevenir la hiperbilirrubinemia ni para disminuir la frecuencia de exsanguinotransfusión en los recién nacidos pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria.
- 2.- Esta falta de respuesta puede deberse a que estos neonatos tengan varios factores agravantes para la elevación de la bilirrubina indirecta o que el agar no tenga una afinidad adecuada.
- 3.- Por la falta de respuesta y la complicación observada no se recomienda el uso de agar asociado a la fototerapia en estos recién nacidos.

CUADRO 1. CARACTERISTICAS DE LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO\*

	GRUPO A		GRUPO B	
	$\bar{X}$	DE	$\bar{X}$	DE
EDAD GESTACIONAL ( semanas )	34.2	1.42	33.3	0.55
EDAD AL INICIO DE LA FOTOTERAPIA ( horas )	10.9	10.5	19.6	14.5
BILIRRUBINA INDI- RECTA INICIAL ( mg / dl )	3.77	2.61	5.66	2.52
SEXO				
MASCULINO		7		5
FEMENINO		4		7

\* GRUPO A : FOTOTERAPIA Y AGAR  
GRUPO B : FOTOTERAPIA AISLADA

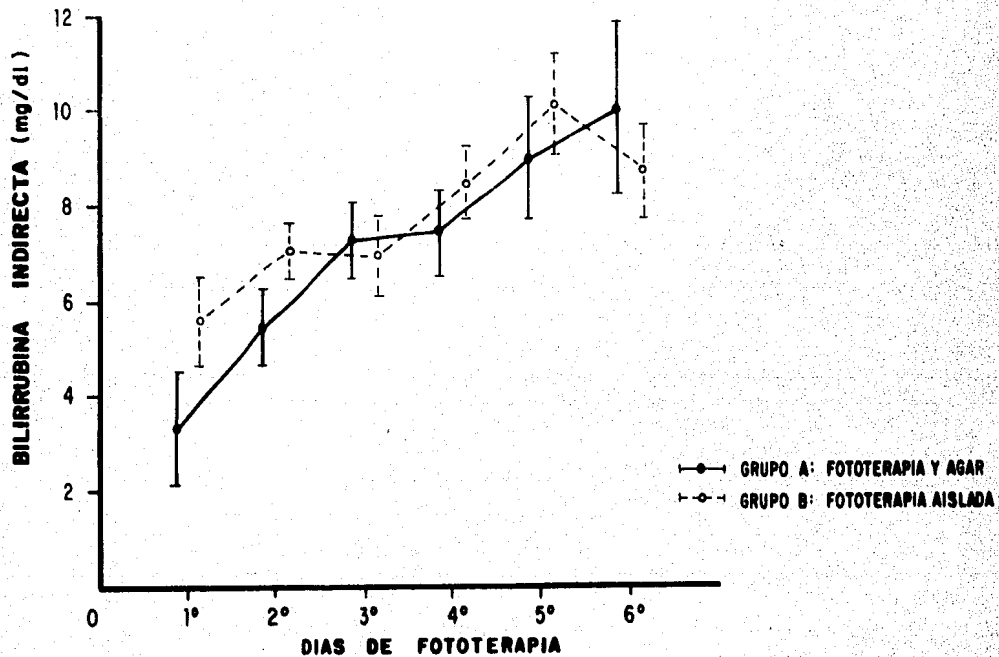
ESTI TEXOS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

**CUADRO 2. DURACION DE LA FOTOTERAPIA Y FRECUENCIA DE EXSANGUINOTRANSFUSION EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO.\***

	<u>GRUPO A</u>		<u>GRUPO B</u>	
	$\bar{x}$	DE	$\bar{x}$	DE
DURACION DE LA FOTOTERAPIA (horas)	179.9	60.8	215.1	71.0
PACIENTES CON EXSANGUINOTRANSFUSION	5 (45.5%)		6 (50%)	

\* GRUPO A : FOTOTERAPIA Y AGAR  
GRUPO B : FOTOTERAPIA AISLADA

FIGURA 1. EVOLUCION DE LA BILIRRUBINA INDIRECTA EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO\*



\* Los valores se dan en promedio  $\pm$  error estandar



Figura 2.

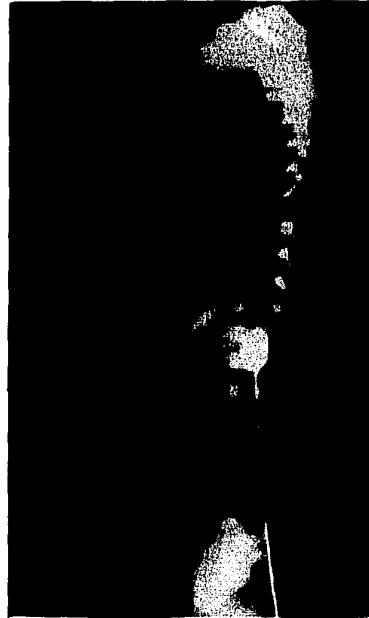


Figura 3.

En ambas radiografías se observa en la luz del estómago una imagen densa y homogénea de bordes irregulares que corresponde a un molde de material extraño consolidado en el interior de ese órgano.

## BIBLIOGRAFIA

1. Harper HA, Rodwell VW, Mayes PA comps Porfirinas y pigmentos biliares. Manual de Química Fisiológica. México: El Manual Moderno, 1978:201-222.
2. Brodersen R, Hermann LS. Intestinal reabsorption of unconjugated bilirubin: A possible contributing factor in neonatal jaundice. *Lancet*, 1963; 1:1242.
3. Odell GB. "Physiologic" hyperbilirubinemia in the neonatal period. *N Engl J Med*, 1967; 277:193-195.
4. Naisels MJ. Neonatal jaundice. En: Avery GB, Ed. Neonatology. Philadelphia; JB Lippincott Co. 1981:473-542.
5. Boggs TR, Bishop H. Neonatal hyperbilirubinemia associated with high obstruction of the small bowel. *J Pediatr*, 1965; 66:349-356.
6. Wannberg RP, Schwartz R, Sweet AY. Early versus delayed feeding of low birth weight infants: Effect on physiologic jaundice. *J Pediatr*, 1966; 68:860-866.
7. Cashore WJ, Stern L. Hiperbilirrubinemia. *Clin Pediatr North Amer*, 1982; 2:1169-1181.
8. Tan KL, Jacob E, Liew DSM, Karin SMN. Cholestyramine and phototherapy for neonatal jaundice. *J Pediatr*, 1984; 104:284-286.
9. Duckworth M, Yaphe W. The structure of agar. I. Fractionation of a complex mixture of polysaccharides. *Carbohydr Res*, 1971; 16:189-197.
10. Robinson NN. The response of the gastrointestinal tract to drugs. En: Krantz CJ, Carr JC, eds. Pharmacologic principles of medical practice. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1969:824-844.
11. Neurer NH, Shumway CN, Draper DA, Mossesini AA. Controlled trial comparing agar, intermittent phototherapy and continuous phototherapy for reducing neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr*, 1973; 82:73-76.
12. Poland RL, Odell GB. Physiologic jaundice: The enterohepatic circulation of bilirubin. *N Engl J Med*, 1971; 284:1-6.
13. Odell GB, Gutcher GR, Whittington SF, Yang G. Enteral administration of agar as an effective adjunct to phototherapy of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Res*, 1983; 17:810-814.
14. Naisels MJ. Bilirubin. On understanding and influencing its metabolism in the newborn infant. *Pediatr Clin North Amer*, 1972; 19:447-501.



15. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr*, 1979; 95:769-774.
16. Jasso GL. *Neonatología práctica*. 2a ed. México: El Manual Moderno, 1983: 214-216.
17. Romagnoli C, Polidori G, Foschini M y col. Agar in the management of hyperbilirubinemia in the premature baby. *Arch Dis Child*, 1975; 50:202-204.
18. *Manual de procedimientos del Laboratorio Clínico del Hospital de Pediatría del CEM del INSS*.
19. Downie WM, Heath RW. *Métodos estadísticos aplicados*. México. Harla. 1973: 328-329.
20. Siegel S. *Estadística no paramétrica*. 7a ed. México. Trillas. 1976:120.
21. Poland RL, Odell GB. The binding of bilirubin to agar (39256). *Proc Soc Exp Biol Med*, 1974; 146:1114-1118.
22. Windorfer A; Kunzer W, Bolze M, Ascher K, Wilcken F, Hoehne K. Studies on the effect of orally administered agar on the serum bilirubin level of premature infants and mature newborns. *Acta Paediatr Scand*, 1975; 64:699-702.
23. Melloni T, Costa S, Corti R, Cuttillo S. Agar in control of hyperbilirubinemia of full-term newborn infants with erythrocyte G-6-PD deficiency. *Biol Neonate*, 1978; 34:295-298.
24. Li BUK, Whittington FF, Odell GB. The reversal of bilirubin-induced intestinal secretion by agar. *Pediatr Res*, 1984; 18:79-82.