

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

24  
54

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"**

**TRATAMIENTO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA  
DEL RECIEN NACIDO CON CLOFIBRATO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
LA ESPECIALIDAD EN:**

**PEDIATRIA MEDICA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. MARIBEL CORTES VAZQUEZ**

**ASESOR:**

**DR. GERARDO FLORES NAVA**



**MEXICO, D.F.**

**MARZO, 1998**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

260367



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 esta 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

TRATAMIENTO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA DEL RECIEN NACIDO CON  
CLOFIBRATO

T E S I S

ESPECIALIDAD EN

PEDIATRIA MEDICA

DRA. MARIBEL CORTES VAZQUEZ.

ASESOR:

DR. GERARDO FLORES NAVA

MEXICO, D.F

MARZO 1998

**HOSPITAL GENERAL**

**"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"**

**DIRECCION DE ENSEÑANZA**



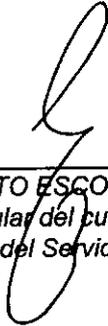
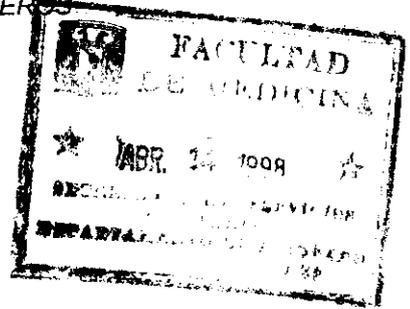
**DR. HECTOR VILLAREAL VELARDE.**  
*Director de Enseñanza e Investigación*

**HOSPITAL GENERAL**

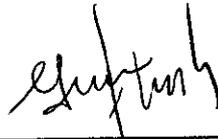
**DR. MANUEL GEA GONZALEZ**

**DIRECCION DE INVESTIGACION**

**DRA. DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS**  
*Subdirectora de Investigación*



**DR. ERNESTO ESCOBEDO CHAVEZ**  
*Profesor Titular del curso de Pediatría*  
*Subdirector del Servicio de Pediatría.*



**DR. GERARDO FLORES NAVA**  
*Jefe del Servicio de Pediatría*  
*Asesor de Tesis*

**COLABORADORES**

*Dra. Marina G. López Padilla  
Pediatra Neonatólogo  
Adscrita al Servicio de Neonatología*

*Dr. Abelardo Chávez Laurel  
Médico Residente II Año Pediatría*

## **DEDICATORIAS**

*A Dios, por guiar e iluminar mi camino*

*A mis padres, Irma y Rogelio, por su apoyo, cariño y confianza en todo momento, por ser responsables de lo que soy ahora, gracias por todo su amor*

*A Antonio, por ser mi apoyo, por su amor incondicional. Gracias por todo lo que me has dado*

*A mi hija, Ana Pahola, gracias por tu cariño y por todos los momentos de alegría que he tenido contigo*

*A mi hermana Isis, mi gran amiga, por su cariño. Gracias.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi asesor de tesis, Dr. Gerardo Flores Nava, Jefe del Servicio de Pediatría, por su ayuda para la realización de esta tesis*

*Al Departamento de Pediatría del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".  
Expreso mi agradecimiento, a los médicos adscritos, residentes, internos, así como al servicio de enfermería, a los que me brindaron apoyo y enseñanza, en especial a la Dra. Marina López Padilla. Gracias.*

*A mis pacientes, criaturas mágicas, que fueron la base para mi formación, que me enseñaron tantas cosas ya que son una fuente constante de conocimientos*

## **INDICE**

1. <i>Antecedentes</i>	1
2. <i>Marco de referencia</i>	2
2.1. <i>Planteamiento del problema</i>	3
2.2. <i>Justificación</i>	3
2.3. <i>Hipótesis</i>	3
3. <i>Objetivo</i>	4
3.1. <i>Diseño</i>	4
3.2. <i>Material y Métodos</i>	4
4. <i>Tamaño de la muestra</i>	5
4.1. <i>Criterios de selección</i>	5
5. <i>Variables</i>	6
5.1. <i>Procedimiento de captación de información</i>	6
5.2. <i>Parámetros de medición</i>	6
6. <i>Análisis estadístico</i>	7
6.1. <i>Consideraciones éticas</i>	7
7. <i>Resultados</i>	8
8. <i>Discusión</i>	10
9. <i>Cuadros</i>	11
10. <i>Bibliografía</i>	14

## **ANTECEDENTES:**

La ictericia por elevación de la bilirubina no conjugada o indirecta (Bi) en el suero aparece en aproximadamente 30 a 50% de los recién nacidos (1,2), regularmente remite en forma espontánea, suele ser llamada fisiológica y por lo general no necesita tratamiento específico. Sin embargo, en algunos casos existe la posibilidad de que la Bi pueda alcanzar niveles séricos muy elevados y cumplir criterios ya establecidos para llamarla hiperbilirrubinemia, existiendo en ellos la posibilidad de que la Bi atraviese la barrera hematoencefálica, produciendo encefalopatía, denominada Kernicterus, que clínicamente se puede presentar con crisis convulsivas, parálisis cerebral coreoatetósica, hipoacusia, alteraciones del llanto y deficiencias cognoscitivas en los niños que la padecen (3,5). Existe un grupo de riesgo para desarrollar hiperbilirrubinemia: son los recién nacidos de bajo peso, aquellos que presentan asfixia, dificultad respiratoria, hipoglicemia, acidosis, sepsis, desnutrición, meningitis, que pueden desarrollar kernicterus con cifras bajas de Bi (5). En el 85% de los niños con insuficiencia respiratoria se puede presentar ictericia, 30-40% de ellos alcanzan cifras superiores a los 12mg/dl de Bi en el suero, por lo que se recomienda, desde hace varios años utilizar la fototerapia profiláctica (6). Para evitar que se produzcan complicaciones por hiperbilirrubinemia se han utilizado entre otros tratamientos la fototerapia, la colestiramina, el agar(7), la inducción enzimática con fenobarbital (7,8) y la estaño protoporfirina (7,9). El clofibrato es un medicamento que actúa como inductor enzimático a nivel hepático, muy utilizado en Francia y otros países europeos (10,13), pero en América sólo se ha realizado un estudio utilizándolo como profiláctico de hiperbilirrubinemia (14). Cuando estos tratamientos fallan se utilizan como recurso la exanguinotransfusión, que es un procedimiento seguro cuando se realiza por personal experimentado, sin embargo no se encuentra libre de riesgos y existen reportes de complicaciones secundarias a este tipo de tratamiento(15)

## MARCO DE REFERENCIA

La ictericia aparece gradualmente en los primeros días de la vida aproximadamente en 60% de los niños de término y 80% en los niños pretérmino. Si la ictericia aparecía desde el nacimiento o en las primeras 24 horas de vida, las causas más frecuentes son isoimmunización materno-fetal por incompatibilidad a grupo sanguíneo y/o factor Rh. La ictericia que aparece a partir del tercer día de vida o en la primera semana debe hacer pensar en una enfermedad infecciosa viral o bacteriana, sepsis, y con menos frecuencia otras infecciones como sífilis, toxoplasmosis, o citomegalovirus. Si la ictericia inicia después de la primera semana se deberá tomar en cuenta además de la sepsis, la atresia de vías biliares, hepatitis, rubéola, galactosemia y anemias hemolíticas congénitas (1,2).

En algunos casos no es posible determinar con precisión la etiología de la elevación anormal de la BI, especialmente cuando se trata de niños pretérmino, cuya causa primaria es probablemente la deficiencia o actividad disminuida de la glucoronil transferasa, más que un déficit de la excreción de la bilirrubina o por una carga excesiva (1,3). Es aquí donde es importante experimentar la eficacia del clofibrato, ya que aunque es un fármaco hipolipemiente que se utiliza exclusivamente en hiperlipidemias, pero que se ha demostrado en algunos estudios *in vitro* que tiene acción como inductor enzimático a nivel hepático, estimulando la producción de glucoroniltransferasa y de la proteína transportadora Z; con esto se incrementa la depuración de bilirrubina hasta en un 100% en el transcurso de 6 horas y es tres veces más eficaz que el fenobarbital(13). Su empleo para ictericia neonatal se ha generalizado desde hace varios años en Francia y otros países europeos;(10,13), sin embargo no se han realizado estudios en América.

La importancia de la hiperbilirrubinemia estriba en la posibilidad de desarrollar kernicterus, que se asocia con niveles séricos de BI entre 18 y 20 mg/dl en niños de término, dicha asociación fué sugerida desde 1950. La identificación de la bilirrubina en el cerebro de los niños con Kernicterus y en los estudios de varias especies de animales corroboraron las observaciones clínicas iniciales.(1).

Dentro de las causas más frecuentes de ictericia en el recién nacido, la incompatibilidad a grupo sanguíneo (ABO) ocupa el primer lugar en el 39.5% de los casos, seguida de la isoimmunización por factor Rh con el 8%, isoimmunización a grupos sanguíneos menores 5.4%. La secundaria a la leche materna 4.2%, por cefalohematoma 3.1%, la de origen multifactorial 9.6% y sin causa determinada 30.3% en las que seguramente se incluyen la ictericia fisiológica y secundaria a inmadurez hepática.(1).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

*¿El clofibrato como tratamiento de la hiperbilirubinemia es capaz de disminuir el tiempo de exposición a la fototerapia y el riesgo de realizar exanguinotransfusión?*

## **JUSTIFICACION**

*La ictericia e hiperbilirubinemia neonatal es la principal causa de morbilidad en los pacientes ingresados en las unidades de cuidado intensivo neonatales. Muchos de ellos llegan a requerir exanguinotransfusión en una o múltiples ocasiones a pesar de ofrecer fototerapia temprana en forma profiláctica, en muchas ocasiones prolonga la estancia hospitalaria para su manejo específico con la consiguiente pérdida económica que genera la atención de estos niños. Si existiera algún método o fármaco, más eficaz que administrado como tratamiento pudiera disminuir los niveles de bilirubina indirecta y el uso de exanguinotransfusión, disminuiría la morbimortalidad asociada y los costos monetarios en el paciente y el Hospital.*

## **HIPOTESIS.**

*Hipótesis metodológica.*

*Si la hiperbilirubinemia en neonatos está condicionada por el aumento de la bilirubina indirecta y el clofibrato es inductor de la actividad de la bilirubina glucoronil transferasa y la Z-transporte proteico con lo que se lleva a cabo la conjugación de la BI, entonces la administración del clofibrato disminuirá la hiperbilirubinemia en neonatos.*

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

*¿El clofibrato como tratamiento de la hiperbilirubinemia es capaz de disminuir el tiempo de exposición a la fototerapia y el riesgo de realizar exanguinotransfusión?*

## **JUSTIFICACION**

*La ictericia e hiperbilirubinemia neonatal es la principal causa de morbilidad en los pacientes ingresados en las unidades de cuidado intensivo neonatales. Muchos de ellos llegan a requerir exanguinotransfusión en una o múltiples ocasiones a pesar de ofrecer fototerapia temprana en forma profiláctica, en muchas ocasiones prolonga la estancia hospitalaria para su manejo específico con la consiguiente pérdida económica que genera la atención de estos niños. Si existiera algún método o fármaco, más eficaz que administrado como tratamiento pudiera disminuir los niveles de bilirubina indirecta y el uso de exanguinotransfusión, disminuiría la morbimortalidad asociada y los costos monetarios en el paciente y el Hospital.*

## **HIPOTESIS.**

*Hipótesis metodológica.*

*Si la hiperbilirubinemia en neonatos está condicionada por el aumento de la bilirubina indirecta y el clofibrato es inductor de la actividad de la bilirubina glucoronil transferasa y la Z-transporte proteico con lo que se lleva a cabo la conjugación de la BI, entonces la administración del clofibrato disminuirá la hiperbilirubinemia en neonatos.*

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

*¿El clofibrato como tratamiento de la hiperbilirubinemia es capaz de disminuir el tiempo de exposición a la fototerapia y el riesgo de realizar exanguinotransfusión?*

## **JUSTIFICACION**

*La ictericia e hiperbilirubinemia neonatal es la principal causa de morbilidad en los pacientes ingresados en las unidades de cuidado intensivo neonatales. Muchos de ellos llegan a requerir exanguinotransfusión en una o múltiples ocasiones a pesar de ofrecer fototerapia temprana en forma profiláctica, en muchas ocasiones prolonga la estancia hospitalaria para su manejo específico con la consiguiente pérdida económica que genera la atención de estos niños. Si existiera algún método o fármaco, más eficaz que administrado como tratamiento pudiera disminuir los niveles de bilirubina indirecta y el uso de exanguinotransfusión, disminuiría la morbimortalidad asociada y los costos monetarios en el paciente y el Hospital.*

## **HIPOTESIS.**

*Hipótesis metodológica.*

*Si la hiperbilirubinemia en neonatos está condicionada por el aumento de la bilirubina indirecta y el clofibrato es inductor de la actividad de la bilirubina glucoronil transferasa y la Z-transporte proteico con lo que se lleva a cabo la conjugación de la BI, entonces la administración del clofibrato disminuirá la hiperbilirubinemia en neonatos.*

## **OBJETIVO:**

*Valorar la respuesta al clofibrato en la disminución de la intensidad y duración de la ictericia neonatal, así como en el decremento del tiempo de fototerapia de la necesidad de realizar exanguinotransfusiones, en un grupo de recién nacidos con alto riesgo de hiperbilirrubinemia.*

## **DISEÑO:**

*Es un ensayo clínico, prospectivo, aleatorio, doble ciego, experimental, longitudinal, comparativo.*

## **MATERIAL Y METODOS:**

- *Universo del estudio.*

*Se estudiarán todos los recién nacidos de término y pretérmino que ingresen al área de Neonatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González que cumplan con los criterios de inclusión, durante el tiempo necesario para completar el tamaño de la muestra posteriormente señalado. Se dividirán en dos grupos diferentes, el grupo A y el grupo B. Los pacientes ingresarán a cada grupo de acuerdo con el número que corresponda el cual será determinado previamente mediante una tabla de números aleatorios. El grupo A será formado por pacientes con hiperbilirrubinemia a los cuales se les administrará el medicamento en dosis única de 100mg/kg de peso por vía oral, y se les iniciará fototerapia. El grupo B lo formarán neonatos con bilirrubina indirecta en criterios para fototerapia pero que se les administrará un placebo (AGUA ESTÉRIL 0.5 ML) oral.*

*Durante su evolución se anotarán en una hoja de recolección de datos previamente diseñada, los resultados de la bilirrubina indirecta sérica diariamente, los días de fototerapia y si hubo la necesidad de realizar exanguinotransfusión o algún otro procedimiento, hasta su alta del servicio.*

## **OBJETIVO:**

*Valorar la respuesta al clofibrato en la disminución de la intensidad y duración de la ictericia neonatal, así como en el decremento del tiempo de fototerapia de la necesidad de realizar exanguinotransfusiones, en un grupo de recién nacidos con alto riesgo de hiperbilirrubinemia.*

## **DISEÑO:**

*Es un ensayo clínico, prospectivo, aleatorio, doble ciego, experimental, longitudinal, comparativo.*

## **MATERIAL Y METODOS:**

- *Universo del estudio.*

*Se estudiarán todos los recién nacidos de término y pretérmino que ingresen al área de Neonatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González que cumplan con los criterios de inclusión, durante el tiempo necesario para completar el tamaño de la muestra posteriormente señalado. Se dividirán en dos grupos diferentes, el grupo A y el grupo B. Los pacientes ingresarán a cada grupo de acuerdo con el número que corresponda el cual será determinado previamente mediante una tabla de números aleatorios. El grupo A será formado por pacientes con hiperbilirrubinemia a los cuales se les administrará el medicamento en dosis única de 100mg/kg de peso por vía oral, y se les iniciará fototerapia. El grupo B lo formarán neonatos con bilirrubina indirecta en criterios para fototerapia pero que se les administrará un placebo (AGUA ESTÉRIL 0.5 ML) oral.*

*Durante su evolución se anotarán en una hoja de recolección de datos previamente diseñada, los resultados de la bilirrubina indirecta sérica diariamente, los días de fototerapia y si hubo la necesidad de realizar exanguinotransfusión o algún otro procedimiento, hasta su alta del servicio.*

## **OBJETIVO:**

*Valorar la respuesta al clofibrato en la disminución de la intensidad y duración de la ictericia neonatal, así como en el decremento del tiempo de fototerapia de la necesidad de realizar exanguinotransfusiones, en un grupo de recién nacidos con alto riesgo de hiperbilirubinemia.*

## **DISEÑO:**

*Es un ensayo clínico, prospectivo, aleatorio, doble ciego, experimental, longitudinal, comparativo.*

## **MATERIAL Y METODOS:**

- *Universo del estudio.*

*Se estudiarán todos los recién nacidos de término y pretérmino que ingresen al área de Neonatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González que cumplan con los criterios de inclusión, durante el tiempo necesario para completar el tamaño de la muestra posteriormente señalado. Se dividirán en dos grupos diferentes, el grupo A y el grupo B. Los pacientes ingresarán a cada grupo de acuerdo con el número que corresponda el cual será determinado previamente mediante una tabla de números aleatorios. El grupo A será formado por pacientes con hiperbilirubinemia a los cuales se les administrará el medicamento en dosis única de 100mg/kg de peso por vía oral, y se les iniciará fototerapia. El grupo B lo formarán neonatos con bilirubina indirecta en criterios para fototerapia pero que se les administrará un placebo (AGUA ESTÉRIL 0.5 ML) oral.*

*Durante su evolución se anotarán en una hoja de recolección de datos previamente diseñada, los resultados de la bilirubina indirecta sérica diariamente, los días de fototerapia y si hubo la necesidad de realizar exanguinotransfusión o algún otro procedimiento, hasta su alta del servicio.*

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Se calculó mediante el paquete estadístico EPI INFO 5, para computadora personal, se consideró que la ictericia se presenta en 5.3% de los pacientes no expuestos en el servicio y hasta en el 43.8% en los expuestos con intervalo de confianza al 95% y poder de 80%, el resultado para el tamaño adecuado de la muestra es de 24 pacientes para cada grupo.

## **CRITERIOS DE SELECCION.**

- *Criterios de inclusión.*

1. *Nacimiento en el hospital sede.*
2. *Ausencia de malformaciones congénitas mayores*
3. *Presencia de cualquier padecimiento que amerite su ingreso al área de Neonatología. (poliglobulia, cefalohematoma, prematurez, asfixia perinatal, incompatibilidad a grupo y/o Rh, sepsis, equimosis múltiples).*
4. *Presencia de ictericia clínica con niveles de bilirrubina indirecta en criterios para fototerapia.*
5. *Edad gestacional de 32 a 42 semanas, de uno u otro sexo.*

- *Criterios de exclusión.*

- 1.- *Contraindicación absoluta para la Vía Oral.*
- 2.- *Contraindicación absoluta para recibir clofibrato (colestásis hepática, coagulopatía, TORCH).*
- 3.- *Defunción en los primeros 5 días de vida debido a la patología de base.*

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

*Se calculó mediante el paquete estadístico EPI INFO 5, para computadora personal, se consideró que la ictericia se presenta en 5.3% de los pacientes no expuestos en el servicio y hasta en el 43.8% en los expuestos con intervalo de confianza al 95% y poder de 80%, el resultado para el tamaño adecuado de la muestra es de 24 pacientes para cada grupo.*

## **CRITERIOS DE SELECCION.**

- *Criterios de inclusión.*

1. *Nacimiento en el hospital sede.*
2. *Ausencia de malformaciones congénitas mayores*
3. *Presencia de cualquier padecimiento que amerite su ingreso al área de Neonatología.(poliglobulia,cefalohematoma,prematurez,asfixia perinatal,incompatibilidad a grupo y/o Rh, sepsis, equimosis múltiples).*
4. *Presencia de ictericia clínica con niveles de bilirrubina indirecta en criterios para fototerapia.*
5. *Edad gestacional de 32 a 42 semanas, de uno u otro sexo.*

- *Criterios de exclusión.*

- 1.- *Contraindicación absoluta para la Vía Oral.*
- 2.-*Contraindicación absoluta para recibir clofibrato (colestásis hepática, coagulopatía, TORCH).*
- 3.- *Defunción en los primeros 5 días de vida debido a la patología de base.*

## **VARIABLES:**

- **DEPENDIENTES.**

*Evolución de la ictericia, grupo y Rh (el del producto y de la madre), Coombs directo, cuenta de reticulocitos, exanguinotransfusión, sepsis, isoimmunización a grupo y Rh, neumonía, uso de fenobarbital.*

- **INDEPENDIENTES.**

*Vía de nacimiento, edad gestacional, sexo, peso al nacer, Apgar al primero y cinco minutos, día y hora de la ictericia.*

## **PROCEDIMIENTO DE CAPTACION DE INFORMACION.**

*Se realizaran dos grupos de 24 paciente con una cifra de bilirrubina en criterios de fototerapia en forma aleatoria mediante una tabla de números aleatorios que ingresen al servicio de neonatología del hospital general Dr. Manuel Gea González. El grupo A estará formado por el grupo experimental a los cuales se les administrará una dosis única de clofibrato vía oral y se le tomará bilirrubina indirecta cada 24 horas hasta obtener una cifra fuera de criterio de fototerapia. El grupo B que corresponde al grupo control se le administrará sólo placebo ( agua estéril ) y se tomará bilirrubina indirecta cada 24 horas hasta obtener una cifra fuera de criterios para fototerapia. Los parámetros de bilirrubinas de los pacientes al ser ingresados y durante su evolución serán anotados en una hoja previamente diseñada( ver anexo uno).*

## **PARAMETROS DE MEDICION.**

### **DISMINUCION DE LA BILIRRUBINA.**

**ICTERICIA:** Coloración amarilla de la piel cuya medición es subjetiva.

### **HIPERBILIRRUBINEMIA: Criterios para fototerapia**

- Más de 4mg/dl. en sangre de cordón umbilical.
- Más de 6mg/dl. en las primeras 12 horas de vida.
- Más de 10mg/dl. en las primeras 24 horas de vida
- Más de 13mg/dl. en las primeras 48 horas de vida
- Más de 15mg/dl. A cualquier edad.

**VARIABLES:**• **DEPENDIENTES.**

*Evolución de la ictericia, grupo y Rh (el del producto y de la madre), Coombs directo, cuenta de reticulocitos, exanguinotransfusión, sepsis, isoimmunización a grupo y Rh, neumonía, uso de fenobarbital.*

• **INDEPENDIENTES.**

*Vía de nacimiento, edad gestacional, sexo, peso al nacer, Apgar al primero y cinco minutos, día y hora de la ictericia.*

**PROCEDIMIENTO DE CAPTACION DE INFORMACION.**

*Se realizaran dos grupos de 24 paciente con una cifra de bilirubina en criterios de fototerapia en forma aleatoria mediante una tabla de números aleatorios que ingresen al servicio de neonatología del hospital general Dr. Manuel Gea González. El grupo A estará formado por el grupo experimental a los cuales se les administrará una dosis única de clofibrato vía oral y se le tomará bilirubina indirecta cada 24 horas hasta obtener una cifra fuera de criterio de fototerapia. El grupo B que corresponde al grupo control se le administrará sólo placebo ( agua estéril ) y se tomará bilirubina indirecta cada 24 horas hasta obtener una cifra fuera de criterios para fototerapia. Los parámetros de bilirubinas de los pacientes al ser ingresados y durante su evolución serán anotados en una hoja previamente diseñada( ver anexo uno).*

**PARAMETROS DE MEDICION.****DISMINUCION DE LA BILIRRUBINA.**

**ICTERICIA:** *Coloración amarilla de la piel cuya medición es subjetiva.*

**HIPERBILIRRUBINEMIA: Criterios para fototerapia**

- Más de 4mg/dl. en sangre de cordón umbilical.
- Más de 6mg/dl. en las primeras 12 horas de vida.
- Más de 10mg/dl. en las primeras 24 horas de vida
- Más de 13mg/dl. en las primeras 48 horas de vida
- Más de 15mg/dl. A cualquier edad.

## **ANALISIS ESTADISTICO.**

*Se utilizarán métodos de estadística descriptiva (medidas de dispersión y tendencia central). Para el análisis comparativo entre ambos grupos se utilizarán medidas paramétricas como t de Student, Chi cuadrada..*

## **CONSIDERACIONES ETICAS.**

*Este estudio se considera como de riesgo mayor al mínimo, de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo 1, Artículo 17, Fracción III.*

**ANALISIS ESTADISTICO.**

*Se utilizarán métodos de estadística descriptiva (medidas de dispersión y tendencia central). Para el análisis comparativo entre ambos grupos se utilizarán medidas paramétricas como t de Student, Chi cuadrada..*

**CONSIDERACIONES ETICAS.**

*Este estudio se considera como de riesgo mayor al mínimo, de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo 1, Artículo 17, Fracción III.*

## RESULTADOS

En el período de estudio se incluyeron 53 pacientes de los cuales se excluyeron nueve pacientes, por no contar con todos los datos completos, al final quedaron 21 pacientes del grupo A y 23 pacientes del grupo B. Encontramos 27 pacientes del sexo masculino y 17 pacientes del sexo femenino para hacer un total de 44 pacientes, de éstos en el grupo A fueron un total de 21 pacientes de los cuales 14 (66.6%) fueron del sexo masculino, y 7 (33.3%) del sexo femenino con una relación 2 a 1, mientras tanto en el grupo B se encontraron un total de 23 pacientes de los cuales 13 (56.5%) fueron del sexo masculino, y 10 (43.5%) del sexo femenino con una relación de 1.3 a 1. Las características generales se presentan en el cuadro I.

En cuanto al peso tuvimos en el grupo A una media de 3209 gramos, (rango de 2425-4400 gramos), con una desviación estándar de 555. Mientras que en el grupo B tuvimos una media de 3092 gramos, (1750-4600 gramos) con una desviación estándar de 650. En la talla no se encontró diferencias, ya que en el grupo A la media fue de 50.8 centímetros (47-56 centímetros), con una desviación estándar de 2.3 centímetros, mientras que en el grupo B la media fué de 50.8 (41-58 centímetros), con una desviación estándar de 3.8 centímetros, que no es estadísticamente significativo, lo cual nos comprueba la homogeneidad de ambos grupos.

La edad gestacional en el grupo A tuvo una media de 39 semanas de edad gestacional (36-43 semanas), y en el grupo B se presentó una media de 38 semanas de edad gestacional (36-41 semanas). En cuanto a la edad materna el grupo A presentó una media de 27 años (15-39 años), mientras que el grupo B presentó una media de 22 años (15-36 años).

En el grupo A encontramos en cuanto a los embarazos de las madres de nuestros pacientes una media de 2 gestas (1-9 embarazos) con una desviación estándar de 2, y en el grupo B una media de 1 gestas (1-4 embarazos), con una desviación estándar de 1. Asimismo en cuanto a los abortos previos a los pacientes encontramos que en el grupo A se habían presentado 6 con una media de 0.2 (0-3) y en el grupo B se había presentado 1 con una media de 0.2 (0-1) lo cual estadísticamente no es significativo.

Se compararon las exanguinotransfusiones que se realizaron en ambos grupos, las cuales fueron dos en cada grupo sin significado estadístico.

Las cifras de bilirrubina indirecta en la primera determinación, que fué la que determino el inicio de fototerapia fué en el grupo A de 15.3mg/dl (5.9-25.8mg/dl), con una desviación estándar de 4.8mg/dl, mientras que en el grupo B fué de 15.9mg/dl (12.2-28.2mg/dl), con una desviación estándar de 3.4mg/dl. La determinación de bilirrubina indirecta a las 24 horas de fototerapia fué en el grupo A de 14.6 mg/dl (6.7-23.4mg/dl), y en grupo B de 14.7mg/dl (11-18.4 mg/dl), la determinación a las 48 horas de fototerapia en el grupo A fué de 13.3 mg/dl (6.7-26.1 mg/dl), y en el grupo B de 13.5 mg/dl (7.4-19.1 mg/dl). A las 72 horas de tratamiento encontramos que la cifra de bilirrubina indirecta fué de 11.7mg/dl en el

grupo A (5.2-17.4 mg/dl) mientras que en el grupo B fué de 11.8mg/dl (0-18.4 mg/dl), en algunos casos el paciente requirió de más de 72 horas de tratamiento, por lo que al cuarto día de fototerapia la cifra de bilirrubina indirecta en el grupo A fué de 11.4mg/dl (3.5-16-6mg/dl) y en el grupo B de 11.2mg/dl (8.6-13.6 mg/dl). En el quinto día de fototerapia en el grupo A encontramos una media de 8.8 mg/dl (6-10.9 mg/dl), mientras que en el grupo B presentaron una media de 9.5 mg/dl (6.9-10.7 mg/dl). Con lo que en la mayoría de los casos suspendieron la fototerapia.

Se compararon en ambos grupos la cifras de hematócrito con las que se iniciaba tratamiento, las cuales fueron en el grupo A una media de 52.7 gramos (46-61 gramos), en comparación con el grupo B donde se obtuvo una media de 52.0 gramos (42.5-62-6 gramos), no encontrando significancia estadística.

En cuanto a la relación de los días de hospitalización en cada grupo, encontramos que en el grupo A o grupo experimental, la media fué de siete días (2-18 días) y que en el grupo B o control, la media fué igualmente de siete días (4-12 días) lo cual no fué estadísticamente significativo. Se compararon en ambos grupos los días de fototerapia, encontrando que en el grupo A fué e 4 días (2-9 días), mientras que en el grupo B fue de 4 días (2-9 días), con una  $p=0.73$  lo cual no es estadísticamente significativo. Los resultados de las variables principales se describen el cuadro II.

Se compararon en ambos grupos los factores predisponentes, así como las etiologías de la presencia de hiperbilirubinemia en éstos pacientes, en donde encontramos las causas que se enumeran en el cuadro III.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## DISCUSION

Los resultados de este estudio muestran que el objetivo del clofibrato en este estudio no se logró, ya que no demostró disminución en los días de fototerapia, así como en los días de hospitalización, estos resultados difieren con los reportados por Lindebaum y col (10) en 1985, que administraron clofibrato, a dosis de 100 a 150 mg/kg/día, de manera profiláctica a 46 recién nacidos pretérminos, contra 43 con placebo, además determinaron niveles séricos del fármaco, mencionando como valores terapéuticos mayores de 40 mcg/dl. Los mismos autores en 1981(10,11), ya habían utilizado el mismo fármaco con resultados similares utilizandolo como tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal.

Debemos señalar que en el grupo A que recibió clofibrato hubo necesidad de realizar dos exanguinotransfusiones, las mismas que se realizaron en el grupo B que fúé el grupo control, por lo que en este aspecto no encontramos utilidad en el clofibrato.

En Europa se utiliza con frecuencia el clofibrato como tratamiento de hiperbilirrubinemia neonatal, incluso rutinariamente en algunos hospitales (10,13), basandose en su acción como inductor enzimático a nivel hepático, al igual que el fenobarbital, pero con acción más rápida que éste. Es interesante señalar que si existe en la literatura un estudio previo, realizado por nosotros, en el cuál se utilizó de manera profiláctica en los pacientes con riesgo de hiperbilirrubinemia(14), con resultados positivos, el cual se realizó en este Hospital. Respecto a efectos colaterales por el fármaco Erkul y col (16), en una revisión de la literatura, refieren alteraciones que se han presentado a dosis altas y por tiempo prolongado en lactantes y adultos, sin embargo a la dosis utilizada por nosotros en el estudio no hay reportes de complicaciones (10,11). Debemos mencionar que en nuestro estudio no se reporto ninguna complicación secundaria a la administración del clofibrato. Finalmente los resultados de este estudio sugieren que con la administración de clofibrato no disminuye la estancia hospitalaria así como la duración de la fototerapia en neonatos con hiperbilirrubinemia, además de no evitar los incrementos excesivos de BI, ni la necesidad de exanguinotransfusión independientemente de la causa de la ictericia. Sin embargo, consideramos que son necesarios otros estudios en nuestro medio para confirmar o descartar nuestros resultados, con un mayor número de pacientes.

**CUADRO I**  
**CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES**

VARIABLE	GRUPO A n = 21	GRUPO B n = 23	VALOR DE p
<i>Edad materna</i>	$27 \pm 6$	$22 \pm 5$	0.02 *
	$39 \pm 1$	$38 \pm 1$	0.64 *
<i>Peso (gramos)</i>	$3209 \pm 555$	$3092 \pm 650$	0.53 *
<i>Talla (centímetros)</i>	$50 \pm 2$	$50 \pm 3$	0.97 *
<i>Gestas</i>	$2 \pm 2$	$1 \pm 1$	0.01 *
<i>Abortos</i>	6	1	0.15 *
<i>Sexo:</i>			
<i>Masculino</i>	14	13	0.49 *
<i>Femenino</i>	7	10	

\* Chi cuadrada.

**CUADRO II.**  
**RESULTADO DE LAS VARIABLES PRINCIPALES**

Variable	Grupo A n = 21	Grupo B n = 23	Valor de p
Días fototerapia	4 ± 1	4 ± 1	0.73 *
Días hospital	7 ± 3	7 ± 2	0.92 *
Nivel máximo de Bf (mg/dl)	15.3 ± 4.8	15.9 ± 3.4	0.68 *
Exanguinotrans.	2	2	0.92 *
Requirieron fototerapia	21	23	0.49 *

- Chi cuadrada.

**CUADRO III.**  
**FACTORES DE RIESGO PARA HIPERBILIRRUBINEMIA.**

FACTORES	GRUPO A	GRUPO B	TOTAL
<i>Incomp. Rh</i>	1	0	1
<i>Incomp. ABO</i>	4	4	8
<i>incomp. ABO/Rh.</i>	2	0	2
<i>Multifactorial</i>	14	19	33
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>23</b>	<b>44</b>

**BIBLIOGRAFIA.**

- 1.- Cashore WJ, Stren L. Tratamiento de la hiperbilirrubinemia. *Clin. Perinatolo.* 1984;2:353-371.
- 2.- Karp WD. Biochemical alterations in neonatal hiperbilirrubinemia and bilirubin encefalopathy: A review. *Pediatrics* 1979;64:361-368.
- 3.- Seidman DS, Paz L, Stevenson DK et al, Neontal hiperbilirrubinemia and physical and cognositive performance at 17 years ago. *Pediatrics* 1991;88:828-833.
- 4.- Berhamn RE, Vaughan VC, Tratado de Pediatría. Ed. Interamericana, México; 1987; 13 de. 427-431.
- 5.- Jasso GL, Neontología práctica. Ed Manual Moderno. 3A. De México 1992; 181.
- 6.- Jasso GL, Salinas VJA. Kernicterus: Correlación anatomoclínica en 64 neonatos. *Bol. Med. Hosp Infant. Mex.* 1976;33:1133-1141.
- 7.- Brown AK, Kim MH, Wu PY, Bryla DA. Efficacy of phototherapy in prevencion and management of neontal hiperbilirrubinemia. *Pediatrics* 1985;75 (supl.2):393-400.
- 8.- Díaz del Castillo E, Abdo BF, Jasso GL, Efecto de dosis minimas de fenobarbital sobre la hiperbilirrubinemia del neonato. *Bol. Med. Hosp infant Mex* 1976;33:131-136.
- 9.- Stvenson DK, Rogers PA, Vreman HJ. The use of metalloporphyrins for de chemoprevention of neonatal jaundice. *Am J Dis Child* 1989;143:353-356.
- 10.- Lidembaun A, Delaporte B, Benattar C, et al. Traitement preventif de L'ictere du nouveaune premautre parle clofibrate. Essai therapeutique controle en double aveugle. *Arc Fr Pediatr* 1985;42:759-763.
- 11.- Lindebaum A, Hernandez X, Vial M, et al. Traitement curatif de L'ictere du nouveau-ne a terme par le clofibrate. Essai therapeutique controle en double aveugle. *Arch Fr Pediatr.* 1981;38:867-873

- 12.-Kutz K, Kandler H, Gugler R, et al. *Effecto of clofibrate on the metabolism of bilirubine, bromosulphophtalein and indocyanine green and the biliary lipid composition in Gilbert's Syndrome. Clin Sci* 1984;389.
- 13.- Celier C,Foliot A.*Bilirubin content and 4-nitrophenol glucuronosyl transferase activity in gunn rat liver. Clin Sci* 1984:481-486
- 14.- Flores NG,Vargas PC,López PM,Escobedo ChE. *Administración profiláctica en neonatos con riesgo de hiperbilirubinemia. Práctica Pediátrica.*1996,5:40-46.
- 15.- Avery *Neonatología. Fisiopatología y manejo del recién nacido. Ed.Interamericana. 3a. de. 1992;*
- 16.- Erkul I,Yavuz H,Ozel A. *Clofibrate treatment of neonatal jaundice (letter).Pediatrics* 1991;88:1292-3

**PROTOCOLO CLOFIBRATO  
HOJA DE COLECCIÓN DE DATOS**

No. PACIENTE \_\_\_\_\_

**DATOS GENERALES:**

NOMBRE \_\_\_\_\_ GRUPO \_\_\_\_\_

REGISTRO \_\_\_\_\_ CAMA \_\_\_\_\_

SEXO \_\_\_\_\_

PESO \_\_\_\_\_ TALLA \_\_\_\_\_

FECHA Y HORA DE NACIMIENTO \_\_\_\_\_ EDAD GESTACION \_\_\_\_\_

TIPO DE PARTO: EUTOCICO( )

DSTOCICO( ), MOTIVO \_\_\_\_\_

CESAREA( ), MOTIVO \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES MATERNOS: EDAD \_\_\_\_\_ G \_\_\_\_\_ P \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_ C \_\_\_\_\_

PATOLOGIA ASOCIADA \_\_\_\_\_

GRUPO SANGUINEO \_\_\_\_\_ Rh \_\_\_\_\_

**DATOS CLINICOS:**

FACTORES DE RIESGO: PREMATUREZ( ) INCOMPATIBILIDAD ABO( )

INCOMPATIBILIDAD Rh( ) HIPOXIA SEVERA( )

CEFALOHEMATOMA( ) POLICITEMIA( )

SEPTICEMIA( ) EQUIMOSIS( ) OTROS: \_\_\_\_\_

ADMINISTRACION DE FENOBARBITAL POR ALGUNA CAUSA SI( ), NO( )

TRATAMIENTO: CLOFIBRATO SI( ) NO( ) FECHA Y HORA \_\_\_\_\_

FOTOTERAPIA: FECHA DE INICIO \_\_\_\_\_ FECHA DE RETIRO \_\_\_\_\_

EXANGUINOTRANSFUSION SI( ) NO( ), CUANTAS \_\_\_\_\_

LABORATORJO: INICIO 24HS 48HS 72HS 4DIAS 5DIAS

BILIRRUBINA IND.

HEMATOCRITO

RETICULOCITOS

COOMBS

ALTA: FECHA \_\_\_\_\_ VIVO( ), DEFUNCION( ), DIAS HOSPITAL \_\_\_\_\_

DIAS FOTOTERAPIA \_\_\_\_\_

EFECTOS COLATERALES Y/O COMPLICACIONES POR CLOFIBRATO: SI( ), NO( )

ESPECIFICAR \_\_\_\_\_

CAUSA(S) DE LA ICTERICIA \_\_\_\_\_

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